



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**“ANÁLISIS DE SOBREVIDA Y PORCENTAJE DE  
RECURRENCIAS DEL ESTESIONEUROBLASTOMA”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)**

**PRESENTA:  
DR. JOSÉ MIGUEL GUZMÁN SALCEDO**

**TUTORES:  
DR. JAIME ALONSO RESENDIZ  
COLOSIA  
DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS  
HERNÁNDEZ  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

México, D.F., JUNIO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Bertha Alicia y Adolfo

A mi esposa Alejandra

Y

A mis asesores de tesis

Dr. Jaime Alonso Resendiz Alonso  
Dr. José Francisco Gallegos Hernández,  
M.C. Erick Rocha Guevara

y

M.C. Gabriel González Ávila

---

**Dr. José Francisco Gallegos Hernández.**

Profesor Titular Del Curso Cirugía Oncológica

Jefe De Servicio Tumores de Cabeza Y Cuello.

H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Asesor De Tesis

---

**Dr. Jaime Alonso Resendiz Colosia.**

Jefe De Servicio Tumores de Mama.

H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Asesor De Tesis

---

**Dr. Erick Rolando Rocha Guevara.**

Medico Adscrito A Servicio De Sarcomas.

H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Asesor Metodológico

---

**Dr. Gabriel González Ávila.**

Jefe De Educación e Investigación en Salud

H. DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

# ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
Índice General	I
Índice de figuras y tablas	II
Resumen	1
Antecedentes Científicos	2-8
Materiales y métodos	9
Resultados	10-16
Discusión	17-20
Conclusión	21
Bibliografía	22-25
Anexos – Hoja de autorización	26

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Descripción	Pág.
<b>Tabla 1</b>	Clasificación histológica de Hyams	5
<b>Tabla 2</b>	Frecuencia y porcentaje por género	10
<b>Tabla 3</b>	Frecuencia y porcentaje por grupos de edad	11
<b>Gráfica 1</b>	Distribución por edad	11
<b>Tabla 4</b>	Frecuencia y porcentaje según clasificación de KADISH	12
<b>Gráfica 2</b>	Frecuencia y porcentaje según clasificación de KADISH	12
<b>Tabla 5</b>	Frecuencia y porcentaje según tipo de tratamiento	13
<b>Tabla 6</b>	Frecuencia y porcentaje según tipo de recurrencia	13
<b>Gráfica 3</b>	Frecuencia según tipo de recurrencia	14
<b>Tabla 7</b>	Asociación de pacientes que presentaron recurrencia y el tipo de clasificación KADISH	14
<b>Gráfica 4</b>	Sobrevida global del total de pacientes	15
<b>Gráfica 5</b>	Asociación de la sobrevida global según el tipo de tratamiento	16

## RESUMEN

**Introducción:** El estesioneurolblastoma es un tumor neurogénico de la región olfatoria de etiología desconocida y representa sólo el 3% de todas las neoplasias intranasales. En la actualidad no se cuenta con la evidencia que determine cuáles son los factores que se asocian con recurrencia, pronóstico y sobrevida. Debido al origen anatómico de esta patología es complicado su diagnóstico temprano, por lo que del 10 al 30% de los pacientes al momento del diagnóstico podrán presentar enfermedad metatásica afectando notablemente el pronóstico. Hasta el momento no se cuenta con una modalidad de tratamiento óptimo, a pesar de las múltiples opciones de cirugía así como de adyuvancia, sin tener evidencia científica en relación a su eficiencia.

**Objetivo:** Determinar la sobrevida y recurrencia de pacientes con diagnóstico de estesioneurolblastoma, las características clínicas del paciente, sitios de recurrencia más frecuentes y tipo de tratamiento mayormente utilizado.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal analítico, en el cual se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Estesioneurolblastoma del servicio de Tumores De Cabeza y Cuello del H. Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido del 1ro de Enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012. Se analizaron los hallazgos clínico-patológicos de cada paciente y se analizaron las variables.

**Resultados:** Del total de 11 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría fueron diagnosticados en etapas avanzadas, 5 pacientes (45.5%) fueron Kadish B, y 4 pacientes (36.4%) en Kadish C y sólo 2 pacientes (18.2%) Kadish A. Se observó una sobrevida global de 52, 133 y 83 meses para Kadish A, B y C respectivamente. Todos los pacientes presentaron recurrencias loco-regionales independientemente de la etapa y el tratamiento utilizado.

**Conclusiones:** Ante los resultados obtenidos en éste estudio podemos concluir que la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad se encuentra influenciada por el estadio clínico Kadish y además se recomienda la disección radical de cuello por el alto índice de enfermedad ganglionar inicial y recurrente.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El estesioneuroblastoma es un tumor neurogénico de la región olfatoria de etiología desconocida<sup>1</sup>, el cual tiene poco o nada en común con los neuroblastomas de otras partes del cuerpo.<sup>2</sup>

A pesar de que fue descrito por primera vez por Berger y Luc en 1924, no se informó en la literatura americana hasta 1951. Este tumor representa sólo el 3% de todas las neoplasias intranasales, puede presentarse en todas las edades, con un pico en la segunda y sexta década de la vida con igual distribución entre ambos sexos<sup>3,4</sup>. El estesioneuroblastoma se ha considerado como un tumor muy raro y testimonio de su rareza se puede encontrar en la experiencia del Hospital MD Anderson el reporte de un solo caso de 40.000 especímenes quirúrgicos en un lapso de 13 años.<sup>5</sup>

Sin embargo más tarde Lund y cols, aumentaron el número de casos diagnosticados con Estesioneuroblastoma con un total de 42 pacientes confirmados histopatológicamente, así como por inmunohistoquímica en un lapso comprendido de 1978 al 2001 en el Hospital Universitario de Londres.<sup>6</sup>

En el 2000 Fisher y cols, dio a conocer que en la Base de Datos Nacional de cáncer se habían logrado identificar 664 casos de Estesioneuroblastomas en un periodo de 10 años (1985-1995) en 514 hospitales participantes de los Estados Unidos<sup>7</sup>. Con estos datos históricos la Clínica Mayo no considera al Estesioneuroblastoma como una enfermedad rara, sino poco frecuente, ya que a lo largo de la literatura se han reportado más de 200 casos<sup>8</sup>.

El origen anatómico en la parte superior de la cavidad nasal conduce a la aparición de síntomas inespecíficos que imposibilitan un diagnóstico temprano, en el 70% de los casos aparece obstrucción nasal bilateral y en el 46% epistaxis, síntomas que son comunes en patologías tan comunes como la enfermedad sinusal polipoidea alérgica o la rinosinusitis crónica; <sup>9,10</sup> como resultado la mayoría

de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada que envuelve a los senos paranasales y fosa craneal anterior a través de la lámina cribiforme<sup>11,12</sup>. Se ha determinado que los factores que influyen favorablemente en el pronóstico son la detección y la edad temprana, que no se encuentre extendido más allá de los senos paranasales y el bajo grado histológico<sup>13</sup>.

Se desconoce aún las causas que provocan este tumor pero las anomalías genéticas más frecuentes incluyen la pérdida de la región cromosómica 3p, con ganancia de 17q<sup>14</sup>. Esta neoplasia es localmente agresiva y tiene la capacidad de metastatizar tanto por vía linfática y hematógena, reportándose una probabilidad de metástasis del 10-30% de todos los casos, siendo el lugar más frecuente los ganglios linfáticos cervicales aunque también se han reportado metástasis a cerebro, hueso, vísceras, pulmones, tráquea y corazón<sup>15,16</sup>.

En 1983 Olsen y DeSanto reportaron el comportamiento biológico del Estesioneuroblastoma en 21 pacientes tratadas en la Clínica Mayo en Rochester Minnesota entre 1960 a 1980, y se observó enfermedad metastásica en 13 de 21 pacientes (62%), siendo el sitio más común lo ganglios linfáticos cervicales<sup>17</sup>.

Frecuentemente el estesioneuroblastoma ha sido confundido con otras neoplasias, como el carcinoma nasosinusal indiferenciado, melanoma amelanótico, carcinoma nasofaríngeo, paraganglioma, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, carcinoide atípico, rabdomiosarcoma embrionario, sarcoma de Ewing, linfoma, meningioma extracraneal, cordoma, blastoma, tumor desmoplásico de células redondas, entre otros. Debido a la incertidumbre de su origen histológico, ha llevado a la utilización de varios nombres, sin embargo los dos únicos términos utilizados en la literatura son Estesioneuroblastoma y Neuroblastoma olfatorio<sup>18</sup>.

El método diagnóstico por imagen de elección es la Tomografía Axial Computada (TAC) , con imágenes coronales directas y cortes de 3 mm de espesor, ya que permite un adecuado estudio anatómico, además de examinar la presencia de erosión de la lámina papirácea, placa cribiforme y/u orificio etmoidal; de esta forma

aunque en la actualidad no existan datos específicos para el diagnóstico de estesioneuroblastoma, si se documenta una masa de partes blandas homogénea en la cúpula nasal con realce uniforme de contraste debe sospecharse éste diagnóstico. Éste estudio debe complementarse con la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), ya que permite una mayor resolución para evaluar la extensión infraorbitaria o intracerebral del tumor<sup>19</sup>.

El diagnóstico histopatológico del estesioneuroblastoma por microscopía de luz no es difícil cuando el tumor está bien diferenciado y consta de pequeñas células homogéneas con cápsula redonda y núcleo oval, así como la presencia de formaciones tipo “rosetas” o “pseudorosetas” en un fondo intercelular eosinófilo. Por el contrario cuando el tumor es indiferenciado, con células pequeñas anaplásicas hiper cromáticas con abundantes figuras mitóticas y escaso citoplasma, resulta complicado diferenciar con otras neoplasias nasales; en estos casos la tinción con inmunohistoquímica y microscopía electrónica se vuelven importantes para establecer el diagnóstico.

No existe una tinción de inmunohistoquímica específica para estesioneuroblastoma, sin embargo, puede ser útil el perfil básico de tinción; el tumor suele ser positivo para proteína S-100, sinaptofisina y cromogranina; y la mayoría de los casos son negativos para citoqueratinas, desmina, actina, vimentina, proteína ácida glial, UMB45 y antígeno leucocitario común<sup>20,21,22,23</sup>.

Existen diversos sistemas de clasificación del estesioneuroblastoma, el primero en proponer una clasificación fue Kadish, la cual consta de tres categorías: Grupo A, el tumor está limitado a la fosa nasal; Grupo B, se extiende a senos paranasales y Grupo C, la lesión se extiende más allá de los senos paranasales<sup>24</sup>. Biller y colaboradores propusieron en el año 1990 la siguiente clasificación: T1 indica que el tumor afecta a la cavidad nasal y senos paranasales, excluyendo el esfenoides; T2, el tumor se extiende a la órbita o protruye en la fosa nasal anterior; T3, el tumor afecta al cerebro y es irresecable con márgenes negativos y T4 cuando el tumor es irresecable<sup>25</sup>.

Dulguerov y Calcaterra en el año 1992 propone una clasificación basada en el sistema TNM; T1, el tumor afecta a cavidad nasal y/o senos paranasales; T2, el tumor afecta la cavidad nasal y/o senos paranasales, incluyendo esfenoides con extensión o erosión de la placa cribiforme; T3, el tumor se extiende o protruye dentro de la fosa craneal anterior sin invasión dural; T4, cuando afecta al cerebro. N0, si no hay afectación ganglionar cervical; N1, cualquier afectación cervical ganglionar; M0, sin evidencia de metástasis; M1 con evidencia de metástasis a distancia<sup>26</sup>.

Es importante además de los sistemas de clasificación antes mencionados, el uso de la clasificación histológica de Hyams (tabla 1), la cual se considera un importante factor para determinar el pronóstico, tanto de recurrencia como de supervivencia<sup>27</sup>, siendo peor el pronóstico cuanto más indiferenciado sea el tumor. El análisis de los datos histopatológicos de la clasificación de Hyams se efectúa agrupándose en Grado I y II (bien diferenciados) versus grado III y IV (mayor índice mitótico, marcado pleomorfismo nuclear, presencia de necrosis y baja o nula matriz fibrilar y rosetas) es decir, poco diferenciados<sup>26</sup>.

Grado	Conservación Arquitectura lobular	Índice mitótico	Polimorfismo nuclear	Matriz fibrilar	Rosetas	Necrosis
I	+	ninguno	ninguno	prominente	HW	No
II	+	bajo	moderado	Presente	HW	No
III	+/-	moderado	prominente	Bajo	FW	Raro
IV	+/-	alto	marcado	ausente	ninguna	frecuente

**Tabla 1. Clasificación histológica de Hyams.**

Tomado de Oncología, 2005; 28 (7): 55.

Para el manejo de esta enfermedad se han empleado múltiples estrategias, que van desde la combinación de cirugía y radioterapia, cirugía solamente o incluso la triple modalidad: cirugía, radioterapia y quimioterapia, siendo ésta última modalidad el esquema terapéutico más empleado, y que obtiene la mayor tasa de curación<sup>28,29</sup>.

En la actualidad solo en caso de lesiones T1, estaría indicada la cirugía o radioterapia exclusiva, sin embargo, debido a la dificultad para obtener información exacta sobre el estado de los márgenes en las piezas quirúrgicas de cavidad nasal y senos paranasales, se recomienda el uso de radioterapia adyuvante en la mayoría de los casos, sobre todo en tumores de alto grado y/ o en estadios avanzados.

Sin importar el estadio, se ha visto una recurrencia local hasta del 86% de los casos en pacientes que han recibido cirugía como único tratamiento, en 60% posterior a radioterapia radical, y cuando se emplea la combinación de ambos tratamientos la recurrencia local disminuye hasta el 17% de las pacientes<sup>9</sup>.

Debido a la falta de evidencia en relación a la secuencia óptima en el tratamiento, existen varios autores que defienden el uso de la radioterapia pre-operatoria ya que disminuye el riesgo de siembra de células tumorales tras la cirugía y permite además un mejor control local del tumor. Estos autores recomiendan en el estadio A: cirugía asociado a radioterapia; en el estadio B radioterapia al volumen clínico tumoral seguido de cirugía; y en el estadio C recomiendan quimioterapia preoperatoria y/o radioterapia seguida de la resección quirúrgica<sup>30,31,32</sup>.

Se ha observado que en aquellos pacientes que experimentan reducción del volumen tumoral tras la radio-quimioterapia neoadyuvante demuestran un mejor pronóstico, con tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años del 81% y 54%<sup>31</sup>.

La mayoría de los autores recomiendan el uso de radioterapia postoperatoria<sup>33,34,35</sup>, utilizan un margen de 1.5 cm sobre tejido cerebral y un margen de 2 cm para otros tejidos, siendo la dosis total sería entre 55 y 65 Gy.

La guía terapéutica sugerida por autores como Theilgard y Buchwald es la siguiente: en el estadio A y B de Kadish resección quirúrgica y radioterapia externa adyuvante; en el estadio C resección quirúrgica vía craneofacial seguida de radioterapia y quimioterapia; además recomiendan largos periodos de seguimiento<sup>33</sup>.

En relación a la técnica quirúrgica, debido a la extensión intracraneal del estesioneuroblastoma y a su relación tan cercana con el techo etmoidal y la placa cribiforme, se requiere una combinación de abordaje craneofacial, recomendándose con respecto a otras técnicas quirúrgicas; con lo que se ha logrado mejorar el control local de la enfermedad, que en algunos casos ha pasado del 40% al 100%, como presentan en su trabajo autores como Dulguerov y colaboradores<sup>26</sup>.

En los últimos 10 a 15 años, la técnica quirúrgica para estesioneuroblastoma ha evolucionado para incluir resecciones craneofaciales endoscópicas asistidas, y más recientemente, las puramente endoscópicas.

Desde que las técnicas endoscópicas se han aplicado a la enfermedad nasosinusal maligna surgieron preocupaciones respecto a la resección por partes de los tumores en comparación a la resección en bloque clásica. El único estudio que aborda esta cuestión fue publicado por Wellman et al en 1999, en el cual concluyeron que en el grupo de resección fragmentaria tuvo menos complicaciones (21% vs 31%) así como una mayor supervivencia a los 3 años (70% vs 56%), en comparación con el grupo de resección en bloque; los autores concluyeron que la supervivencia depende de los márgenes sin importar el abordaje utilizado para lograrlo<sup>36</sup>. En el meta-análisis publicado por Devaiah y Andreoli en 2009, en el que se compara la resección endoscópica versus resección craneofacial abierta, se observó mejoría en supervivencia con la resección endoscópica comparado con la técnica abierta clásica (hazard ratio 3.56, IC 95%), sin embargo, dicho estudio presentó múltiples sesgos; hasta el momento no existen estudios prospectivos definitivos que comparen la resección craneofacial abierta versus técnicas endoscópicas debido a la rareza de esta enfermedad, sin embargo, las pruebas disponibles en la actualidad sugieren que los resultados en ambos abordajes son similares siempre y cuando se logre el objetivo quirúrgico que es la eliminación completa del tumor con márgenes adecuados<sup>37</sup>.

En cuanto al papel de la quimioterapia, los trabajos iniciales sobre esta enfermedad indicaban el empleo del tratamiento sistémico en la enfermedad

recurrente o metastásica<sup>38, 39</sup>, sin embargo autores como Eden y colaboradores abogan por esquemas neoadyuvantes en estadios C de Kadish, con Ciclofosfamida más Vincristina con o sin Adriamicina asociada y seguida de tratamiento con radioterapia (50 Gy) y posteriormente la resección quirúrgica con técnica craneofacial. Con este esquema terapéutico se logra obtener una supervivencia a los 5 años de 72% y a los 10 años de 60%. En base a la información en la literatura actual, se concluye que la estrategia terapéutica que parece conseguir menor índice de recurrencia local (10%) es la cirugía con resección craneofacial seguida de radioterapia externa<sup>26</sup>, siendo posible tras la recurrencia local el rescate terapéutico en el 33-50% de los casos.

Se consideran como factores que tienen repercusión pronóstica en la sobrevida de los pacientes a los siguientes: presencia de enfermedad linfática ganglionar palpable (29% si es positivo versus 64% si es negativo)<sup>41</sup>; Clasificación Histopatológica de Hyams (supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de 26% para los grados III y IV, frente al 66% para los grados I y II, y a los 5 años del 43% y 64% respectivamente); Clasificación clínica de Kadish (sobrevida libre de enfermedad a los 2 años de 30% para estadio C, y de 75% para estadios A y B)<sup>42</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

El proyecto se autorizó por el Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del hospital con el número de registro: R-2015- 3602- 2.

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Estesioneuroblastoma del servicio de Tumores De Cabeza y Cuello del H. Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido del 1ro de Enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012.

Se analizaron los hallazgos clínico-patológicos de cada paciente, y se capturó toda la información de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Toda la información fue vaciada en las hojas de recolección de datos y se capturaron en tabla de cálculo de Excel.

Para el análisis estadístico se utilizó la herramienta software con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 10.0; SPSS; Chicago, IL) en el cual se describió la frecuencia de aparición de eventos recurrentes y se evaluó la recurrencia de los factores de riesgo a través del cálculo de riesgo atribuible y *Odds Ratio* con intervalos de confianza (IC) para 95%. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas cuando la  $p$  fue  $<0,05$ .

Las variables cuantitativas se expresaron con sus medidas de centralización y dispersión, utilizando en algunos casos la categorización de las mismas en función de su mediana o cuartiles. Se realizó además un análisis de supervivencia mediante la metodología Kaplan-Meier, siendo las variables dependientes de interés: recidiva y sobrevida. Para detectar diferencias entre los distintos estratos de las variables, se utilizó el test de Log-rank. Para determinar como la recidiva y la progresión se ven afectadas por otras covariables, y para controlar por el efecto confusor de las mismas, se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox. Los riesgos serán estimados con un IC del 95%.

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal analítico.

## RESULTADOS

Se revisó la base de datos de la División de Cirugía del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se localizaron a todos los pacientes tratados en el Departamento clínico de Tumores de Cabeza y Cuello, el cual se encuentra a cargo del Dr. José Francisco Gallegos Hernández.

Se incluyeron los pacientes tratados en este servicio en el periodo de tiempo comprendido de enero del 2007 a enero del 2012. Se logró identificar 29 pacientes con diagnóstico de esteseoneuroblastoma, en todos los casos se evaluaron los datos recopilados en el expediente, decidiéndose eliminar 18 casos debido a que no contaban con seguimiento y expediente completo. Por lo cual, fue un total de 11 casos que cumplieron completamente con los criterios de inclusión y de los cuales se analizaron los resultados clínicos, de tratamiento y seguimiento.

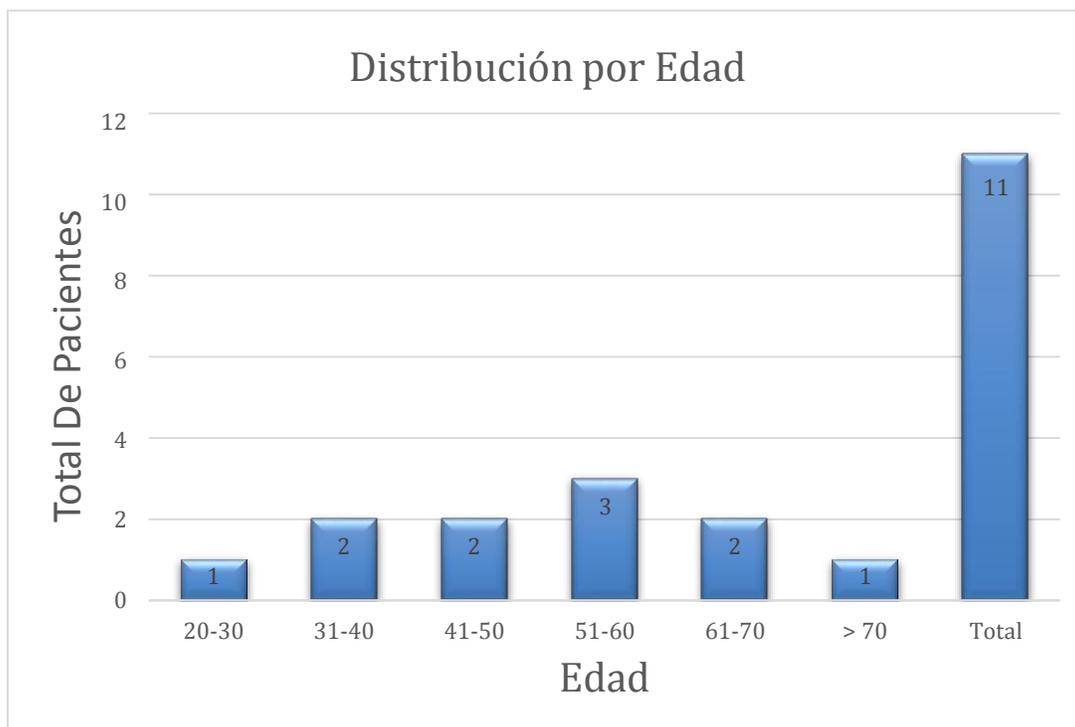
Del total de pacientes del estudio se observó que la edad media al momento del diagnóstico fue de 49 años, contrastando con los resultados reportados a nivel mundial, además predominó el sexo masculino con 7 pacientes (63.6%) y sólo 4 pacientes del sexo femenino (36.4%). Ver tabla 2, 3 y Grafica 1.

SEXO	Pacientes (N)	Porcentaje (%)
<b>Masculino</b>	7	63.6
<b>Femenino</b>	4	36.4
<b>Total</b>	11	100

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje por género

<b>EDAD</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>20-30</b>	1	9.1
<b>31-40</b>	2	18.2
<b>41-50</b>	2	18.2
<b>51-60</b>	3	27.2
<b>61-70</b>	2	18.2
<b>&gt; 70</b>	1	9.1
<b>Total</b>	11	100

**Tabla 3. Frecuencia y porcentaje por grupos de edad**

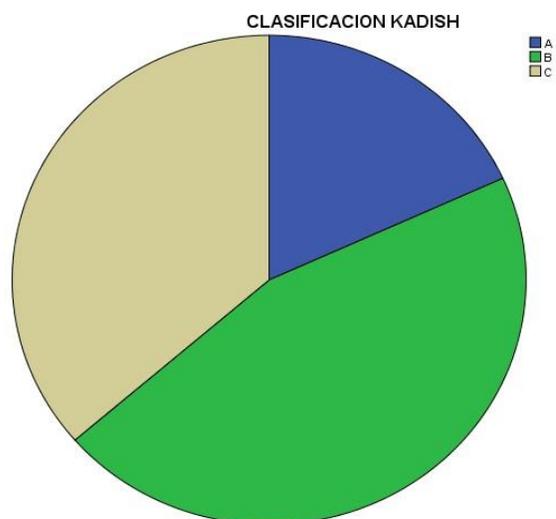


**Grafica 1. Distribución por edad**

En el análisis descriptivo, se observó que de acuerdo a la clasificación de KADISH, se registraron por orden de frecuencia de la siguiente manera: KADISH B, 5 pacientes (45.5%), KADISH C, con 4 pacientes (36.4%), KADISH A, con 2 pacientes (18.2%). Ver tabla 4 y gráfica 2.

KADISH	Pacientes (N)	Porcentaje (%)
<b>A</b>	2	18.2
<b>B</b>	5	45.5
<b>C</b>	4	36.4
<b>Total</b>	11	100

**Tabla 4. Frecuencia y porcentaje según clasificación de KADISH.**



**Gráfica 2. Frecuencia y porcentaje según clasificación de KADISH.**

Se realizó un análisis de las diversas modalidades de tratamiento que se llevó a cabo en esta serie de pacientes. Se observó que del total de pacientes, la mayoría, 7 pacientes (63.6%) fueron tratados con resección cráneo-facial más radioterapia; 1 paciente (9%) se decidió tratar con una sola modalidad de tratamiento, que fue la resección cráneo-facial y sin manejo adyuvante; 1 (9%) paciente se manejó con la combinación de cirugía cráneo-facial más quimioterapia y radioterapia y en 2 pacientes (18.2%) se exploró el manejo neoadyuvante con quimio-radioterapia y posteriormente fue sometido a cirugía cráneo-facial. Ver tabla 5.

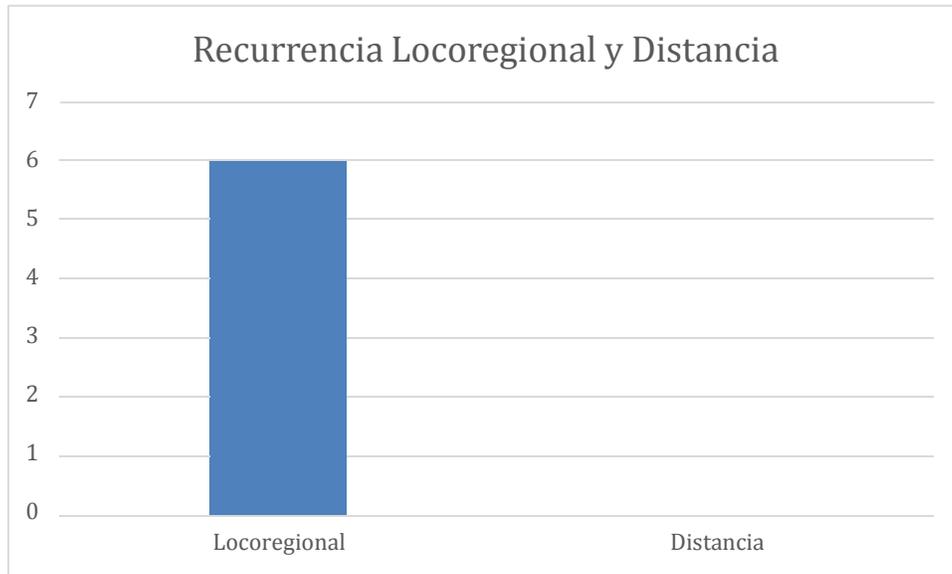
<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Resección cráneo-facial</b>	1	9.09
<b>Resección cráneo-facial + QT + RT</b>	1	9.09
<b>QT + RT + Resección cráneo-facial</b>	2	18.8
<b>Resección cráneo-facial + RT</b>	7	63.63
<b>Total</b>	11	100

**Tabla 5. Frecuencia y porcentaje según tipo de tratamiento.**

Se analizó en éste estudio la frecuencia así como los sitios de recurrencia tumoral, la cual se reportó en 6 casos (54.5%) del total de 11 pacientes. La recurrencia locoregional se registró en 6 pacientes (54.5%) y ningún paciente presento recurrencia a distancia (0%). Ver tabla 6 y gráfica 3.

<b>TIPO DE RECURRENCIA</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Locoregional</b>	6	54.5
<b>Distancia</b>	0	0
<b>Total</b>	6	54.5

**Tabla 6. Frecuencia y porcentaje según el tipo de recurrencia.**



**Gráfica 3. Frecuencia según tipo de recurrencia.**

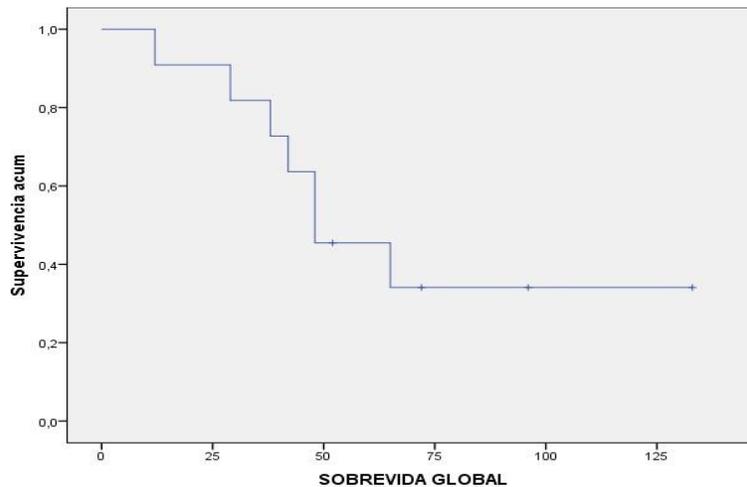
Se observó además que al asociar los casos que presentaron recurrencia con la clasificación de KADISH, sólo 1 paciente (16.6%) se había clasificado como KADISH A, 2 pacientes (33.3%) se habían clasificado como KADISH B y 3 pacientes (50%) tenían una clasificación KADISH C. Ver tabla 7.

<b>KADISH</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>A</b>	1	16.6
<b>B</b>	2	33.3
<b>C</b>	3	50
<b>Total</b>	6	100

**Tabla 7. Asociación de pacientes que presentaron recurrencia y el tipo de clasificación KADISH.**

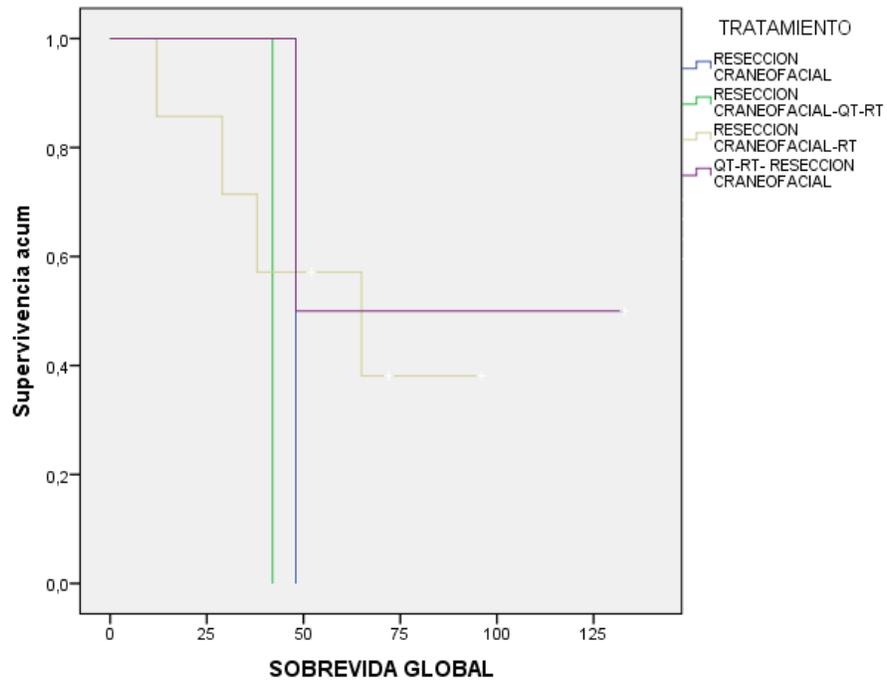
En lo que respecta a las complicaciones presentadas debido a la cirugía solamente se presentó fistula de líquido cefalorraquídeo en 1 paciente, ameritando solamente manejo medico sin reportarse complicaciones.

Se observó que la sobrevida global observada fue del 72.4 meses en los 11 pacientes evaluados, ver gráfica 4. De éstos, 4 (36.4%) fallecieron por complicaciones propias de la enfermedad principalmente por recurrencia local, siendo tratados con resección cráneo-facial + RT en 3 pacientes y QT+ RT neoadyuvante + resección cráneo-facial en 1 paciente. Actualmente 7 pacientes (63.6%) continúan vivos y con un periodo libre de enfermedad de 48 meses.



**Gráfica 4. Sobrevida global del total de pacientes.**

Se realizó además el análisis de la sobrevida global en relación al tipo de tratamiento realizado en cada paciente y no se observó ninguna significancia estadística, sin embargo, se encuentra sesgado debido al número de pacientes que se incluyeron en el estudio. Ver gráfica 5.



**Gráfica 5. Asociación de la sobrevida global según el tipo de tratamiento.**

## DISCUSIÓN

El esteseoneuroblastoma sigue siendo uno de los tumores del macizo centro-facial hasta el momento de comportamiento incierto, siendo una patología que se presenta de manera predominante en el epitelio de la mucosa nasal olfatoria, y que se llega a extender a la lámina cribosa del etmoides a nivel de la turbina media. Este tumor puede iniciarse en el techo de la cavidad nasal, y ocasionalmente en la pared media del antro de la cavidad nasal e incluso en el septum y es con frecuencia mal diagnosticado tanto en la clínica como por sus síntomas inespecíficos como son obstrucción nasal, epistaxis y rinorrea. Cuando la enfermedad se encuentra mayormente avanzada se llega a presentar cefalea frontal, anosmia, diplopía, tumor en región malar que indica la presencia de enfermedad avanzada, siendo los síntomas progresivos que pueden presentarse durante años.

Por lo que respecta al terreno histopatológico existe subdiagnóstico de la enfermedad siendo diagnosticado, generalmente, como un carcinoma indiferenciado anaplásico. Debido a la falta de información en relación a la etiopatogenia y plan de tratamiento hasta el momento no existe una guía de manejo validada para esta patología, siendo mayormente empleada la resección cráneo-facial seguida de radioterapia en pacientes con a Kadish A o B, procurando a los pacientes en Kadish C manejarse con tratamiento neoadyuvante seguidos de resección cráneo-facial, sin embargo, no existen estudios prospectivos aleatorizados que avalen dichos esquemas de manejo.

En la literatura mundial se han reportado menos de 200 casos desde 1924 cuando el primer esteseoneuroblastoma fue descrito por Berger y Luc<sup>1</sup>.

El presente análisis fue tomado de la base de datos del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de pacientes diagnosticados y tratados en el Departamento Clínico de Tumores de Cabeza y Cuello del 2007 al 2012.

De acuerdo a lo reportado en la literatura médica mundial el tumor se presenta de manera más frecuente en nuestros pacientes comprendidos dentro de la tercera y cuarta década de la vida, ligeramente más común en hombres. El patrón de comportamiento biológico observado en este estudio fue de recurrencia local o a distancia de curso progresivo y lento observado durante años, sin embargo, la mayoría de pacientes se presentó con periodos libres de enfermedad cortos, sin embargo, con estados funcionales adecuados, libre de síntomas a pesar de tumor recurrente que amerita intervención.

El sistema de estadificación propuesto por Kadish et al<sup>24</sup> sigue siendo uno de los más utilizados a nivel mundial tanto como factor pronóstico como para estadificación, el cual considera la extensión tumoral tanto local como metastásica, utilizando este método de estadificación en nuestro estudio se observaron 2 pacientes (18.2%) en Kadish A limitados a la cavidad nasal, 5 pacientes (45.5%) Kadish B con invasión a cavidad nasal y uno o más senos paranasales adyacentes, mientras que 4 pacientes (36.4%) en Kadish C con extensión a la lámina cribiforme, órbita, intracraneal o enfermedad metastásica a cuello u otros sitios. De los pacientes en Kadish A se presentó 1 muerte con una supervivencia de 52 meses del cual se realizó resección cráneo-facial y radioterapia adyuvante presentando un periodo libre de enfermedad de 17 meses, presentando recurrencia en cuello y parótida, realizándose disección radical de cuello y parotidectomía de rescate, a pesar de ello, presentó recurrencia en seno esfenoidal y maxilar derecho voluminosa irresecable falleciendo por invasión a sistema nervioso central. Dentro de los pacientes en Kadish B se presentó 1 paciente con muerte asociada a esteseoneuroblastoma presentando una supervivencia de 133 meses, este paciente había recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia 6 ciclos de EP-VEC así como radioterapia 56 Gy en 25 fracciones y, posteriormente, fue sometido a resección cráneo-facial, logró tener un periodo libre de enfermedad de 83 meses, presentando recurrencia cervical y mandibular la cual fue tratada con disección radical de cuello bilateral y tumorectomía mandibular, sin embargo presenta progresión a sistema nervioso central.

En los pacientes en Kadish C se observó un periodo libre de enfermedad de 74.7 meses presentándose 2 muertes, las cuales fueron asociadas a recurrencias locoregionales, ambos tratados con cirugía de rescate, a pesar de ello, presentaron progresión tumoral a sistema nervioso central.

Dentro de las distintas modalidades de tratamiento no se observó diferencia en sobrevida global y periodo libre de enfermedad, sin embargo, por el limitado número de pacientes no es posible determinar significancia estadística. En relación a la recurrencia se observó que en la mayoría de los casos se presenta la misma de manera local inicialmente y progresiva por años, que en la mayoría de los casos se asoció con mortalidad, siendo un factor pronostico pobre, asociado al Kadish lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial. Dentro de la recurrencia se presentó principalmente a nivel cervical en 2 pacientes , en KADISH A y B, realizando disección radical de cuello en ambos, hasta el momento no existe recomendación en relación a la disección radical de cuello de manera electiva ya que no existen factores de riesgo que permitan determinar a los pacientes candidatos a cirugía electiva de cuello, de acuerdo a lo presentado en la literatura mundial , la presencia de metástasis cervical que se presenta en el 20% al 30% de los pacientes con esteseoneuroblastoma que se encuentran en KADISH B y llegando hasta el 44% en pacientes con KADISH C, particularmente evidentes seis meses después del tratamiento inicial, comprometiendo a un segundo tiempo quirúrgico para disección cervical con el estado de comorbilidad que representa múltiples estudios han identificado la presencia de metástasis cervical como el sitio más común de presentación, implicando un factor de riesgo importante para su pronóstico y tratamiento, siendo un predictor de sobrevida. Los patrones de diseminación metastásica cervical ganglionares sugieren participación del nivel ganglionar I, II y III por lo menos en el 50% de los casos, drenando principalmente nasofaringe, senos paranasales, paladar blando y orofaringe debido a la localización del esteseoneuroblastoma se considera dentro de la ruta de invasión metastásica. Existe una alta tasa de metástasis ganglionares reportadas a lo largo de múltiples estudios, desde 1992 en la revisión retrospectiva por Davis<sup>43</sup> y colaboradores con una incidencia de metástasis cervicales de hasta el 27%. En

1993 Morita<sup>6</sup> y colaboradores examinaron 49 pacientes con esteseoneuroblastoma en la clínica mayo tratados entre 1951 y 1990, encontrando metástasis ganglionares cervicales en 10 pacientes (20.4%).

## CONCLUSIÓN

Debido a la rareza así como al error en el diagnóstico de los pacientes con este sioneuroblastoma no contamos con evidencia clínica actual que permita elegir un tratamiento estándar en estos pacientes.

La sobrevida global y el periodo libre de enfermedad se encuentra influenciada por el estadio clínico Kadish así como a la presencia de recurrencia locoregional presentándose en este estudio del 54.5%, siendo la cirugía de rescate una opción terapéutica adecuada cuando es posible en el manejo de estos pacientes. En relación a la presencia de metástasis ganglionares cervicales parece ser altamente recomendable la evaluación de la disección electiva de cuello, debido al alto índice de enfermedad ganglionar cervical metastásica que se reporta hasta del 20% en KADISH A, e inclusive siendo hasta del 44% en KADISH C, así como las vías de diseminación ganglionar que impactan en la recurrencia locoregional, concluyendo como un factor pronóstico adverso en dichos pacientes. Por lo que consideramos a estos pacientes como candidatos potenciales para la disección radical de cuello electiva como modalidad de tratamiento asociada a la resección craneofacial en un solo tiempo quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Berger L, Luc G, Richard D. L'esthésioneuroépithéliome olfactif. Bull Assoc Franç Étude Cancer 1924;13:410-421
- 2) Mills SE, Robert E, Fechner Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. Mod Pathol 2002; 15: 264-278.
- 3) Elkon D, Hightower SI, Lim ML, Cantrell RW, Constable WC. Esthesioneuroblastoma. Cancer 1979; 1087-1094.
- 4) Broich G, Pagilari A, Ottavariari F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997; 17: 2638-2706.
- 5) Aldave A, Gallager HS. Olfactory esthesioneuroepithelioma: report of a case and review of the literatura. Arch Pathol 1959; 67:43.
- 6) Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM,. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993; 32: 706-715.
- 7) Fisher HC, Hynds Karnell L, McCullough T. National Cancer Data Base reported 664 esthesioneuroblastoma. Final Program and Abstract Book, 5th International Conference on Head Neck Cancer, 2000; abstract no. 084, p. 87.
- 8) Pulec JL. What is "rare" (editorial). Ear Nose Throat J 1993, 72: 250.
- 9) Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: The UCLA experience 1970-1999. Laryngoscope 1992; 102: 843-849.
- 10) Koka VN, Julieron M, Bourthis J, Janot F, Le Ridant AM, Marandas P et al. A esthesioneuroblastoma. J Laryngol Otol 1998; 112: 628-633.
- 11)Chao KS, Kaplan C, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ, Sessions DG et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality. Head Neck 2001; 23: 749-753.

- 12) Fernando L. Dias, Geraldo M, Roberto AL, Kligerman J, Leoncio MP, Freitas EQ et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129:1186-1192.
- 13) Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology armed forces institute pathology 1988; 240-248.
- 14) Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum Larsen S, Eriksen JG, Sand Hansen H. Esthesioneuroblastoma: a danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. Acta Otolaryngol. 2003; 123:433.
- 15) Perkkio M, Majuri S, Hanninen A, Paljarvi L. A child with esthesioneuroblastoma with metastases to the spinal cord and the bone marrow. Med Pediatr Oncol 1991; 19:66-69.
- 16) Ranjan D, Hennessy RG. Esthesioneuroblastoma: cerebral and spinal metastases without direct cranial invasion. J Neurooncol 1986; 4: 71-74.
- 17) Olsen KD, DeSanto LW. Olfactory neuroblastoma. Biologic and clinical behavior. Arch Otolaryngol 1983, 109: 797-802.
- 18) Bradley PJ, Jones NS, Robertson I. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck surg 2003; 11: 112-118.
- 19) McElroy EA, Bruckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: The Mayo Clinic experience. Neurosurgery 1998; 42: 1023-1028.
- 20) Axe S, Kuhajda FP. Esthesioneuroblastoma: intermediate filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens. Am J Clin Pathol 1987; 88: 139-45.
- 21) Nelson RS, Perlman EJ, Askin FB. Is esthesioneuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor? Human Pathol 1995; 26: 639-41.
- 22) Frierson HF Jr, Ross GW, Mills SE, Frankfurter A. Olfactory neuroblastoma: additional immunohistochemical characterization. AM J Clin Pathol 1990; 94: 547-53.

- 23) Lund VJ, Milroy C. Olfactory neuroblastoma: clinical and pathological aspects. *Rhinology* 1993; 31: 1-6.
- 24) Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1992; 102: 843-849.
- 25) Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 1990; 100: 1199-1201.
- 26) Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra C. Esthesioneuroblastoma: a meta analysis and review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 683-690.
- 27) Hyams VJ. Olfactory neuroblastoma. In: Hyams VJ, Baksakis JG, Michaelis L (Eds). *Tumours in the upper respiratory tract and ear*. Washington DC: Arms Forces Institute of Pathology 1988; 240-248.
- 28) Eden BV, Debo RF, Larner JM, Kelly MD, Levine PA, Stewart FM et al. Esthesioneuroblastoma: long term outcome and patterns of failure. The University of Virginia experience. *Cancer* 1994; 73: 2556-2562.
- 29) Newbill ET, Johns ME, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: diagnosis and management. *South Med J* 1985; 78: 275-282.
- 30) Spaulding CA, Kranyak MS, Contestable WC, Stewart FM. Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 581-590.
- 31) Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma. The University of Virginia experience. *Neurosurgery* 1998; 42: 1029-1037.
- 32) Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y, Irie T, Takahashi S, Ito Y et al. Combination chemotherapy and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer* 2004; 101 (6): 1437-1444.
- 33) Theilgaard S A, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum Larsen S, Eriksen J G, Sand Hansen H. Esthesioneuroblastoma: Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta otolaryngol* 2003; 123: 433-439.

- 34) Gruber G, Laedrach K, Baumert B, Caversaccio M, Raveh J, Greiner R. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 54: 486-491.
- 35) Zappia JJ, Carroll WR, Wolf GT, Thorton AF , Ho L , Krause CJ. Olfactory esthesioneuroblastoma: the results of modern treatment approaches at the university of Michigan. *Head and Neck* 1993; 15: 190-196.
- 36) Wellman BJ, Traynelis VC, McCulloch TM, Funk GF, Menezes AH, Hoffman HT. Midline anterior craniofacial approach for malignancy: results of en bloc versus piecemeal resections. *Skull Base Surg* 1999; 9: 41-46.
- 37) Zachary M. Soler MD, Timothy L. Smith, MD, MPH. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: What is the evidence? *The Laryngoscope* 2012; 122: 244.
- 38) Wade PM, Smith RE, Johns ME. Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy: report of five cases and review of the literatura. *Cancer* 1984; 53: 1036-1041.
- 39) Goldsweig HG, Sundaresan N. Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma: case report and review of the literature. *Am Clin Oncol* 1990; 13: 139-143.
- 40) Som PM, Lidor M, Brandwein M, et al. Sinonasal Esthesioneuroblastoma with intracranial extensión: marginal tumor cystis as a diagnostic MR finding. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1259-1262.
- 41) Slevin NJ, Irwin CJ, Baneerjee SS, Grupta NK, Farrington WT. Olfactory neural tumours the role of external beam radiotherapy. *J. Laryngol Otol* 1996; 110: 1012-1016.
- 42) Fernando L. Dias, Geraldo M, Roberto AL, et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch. Otolaryngol Head Neck surg* 2003; 129: 1186-1192.

MÉXICO  
GOBIERNO FEDERAL



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



\*2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón\*.

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 26/01/2015

**DR. JAIME RESÉNDIZ COLOSIA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

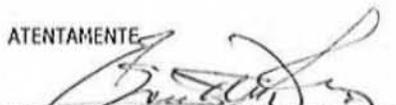
**ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA Y PORCENTAJE DE RECURRENCIAS DEL ESTESIONEUROBLASTOMA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2015-3602-2
---------------

ATENTAMENTE

  
**DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS