



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

IMPACTO DE LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN  
CARCINOMAS EPIDERMÓIDES (ESCAMOSOS) DEL TRACTO  
SINONASAL.

PROGRAMA DE TITULACIÓN POR ALTO PROMEDIO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

CRISTIAN HERNÁNDEZ MEDRANO

TUTOR:

M. EN C. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

ASESOR:

DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON



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.



# ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	<b>9</b>
<b>2. Abstract</b>	<b>11</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>13</b>
<b>4. Antecedentes</b>	<b>14</b>
<b>5. Marco teórico</b>	<b>18</b>
5.1 Cavidad nasal y senos paranasales	18
5.2 Embriología de cavidad nasal y senos paranasales	18
5.3 Anatomía de la cavidad nasal	21
5.4 Anatomía de los senos paranasales	22
5.4.1 Anatomía de los senos maxilares	22
5.4.2 Anatomía de las cedillas y laberinto etmoidal	22
5.4.3 Anatomía de los senos frontales	23
5.4.4 Anatomía de los senos esfenoidales	23
5.5 Histología de la región sinonasal	24
5.5.1 Histología de la cavidad nasal	24
5.5.2 Histología de los senos paranasales	27
5.6 Neoplasias primarias del tracto sinonasal	28
5.7 Carcinomas sinonasales	28
5.7.1 Carcinoma escamoso queratinizante	30
5.7.2 Carcinoma escamoso no queratinizante	32
5.7.3 Carcinoma sinonasal indiferenciado	34
5.7.4 Carcinoma con alteraciones en el gen NUTM1	36
5.7.5 Carcinoma sinonasal multifenotípico asociado a VPH	38
5.7.6 Carcinoma sinonasal indiferenciado deficiente de SMARCB1/INI1	40
5.8 Factores de promoción tumoral en los carcinomas sinonasales	42
5.9 Virus del papiloma humano	42
5.10 Inducción de la carcinogénesis por el virus del papiloma humano	43
5.11 Métodos de detección para VPH	44
5.12 Estadificación oncológica de los carcinomas sinonasales	45
5.13 Tratamiento de los tumores sinonasales	49
<b>6. Planteamiento del problema</b>	<b>52</b>
<b>7. Justificación</b>	<b>52</b>
<b>8. Pregunta de investigación</b>	<b>53</b>
<b>9. Objetivo general</b>	<b>53</b>
<b>10. Objetivos específicos</b>	<b>53</b>
<b>11. Variables del estudio</b>	<b>54</b>

<b>12. Diseño del estudio</b> .....	<b>55</b>
<b>13. Materiales</b> .....	<b>56</b>
<b>14. Metodología</b> .....	<b>57</b>
<b>15. Criterios de selección</b> .....	<b>57</b>
<b>16. Población del estudio</b> .....	<b>58</b>
<b>17. Resultados</b> .....	<b>59</b>
17.1 Análisis estadístico descriptivo .....	59
17.2 Hallazgos morfológicos en carcinomas epidermoides queratinizantes .....	67
17.3 Hallazgos morfológicos en carcinomas epidermoides no queratinizantes .....	73
<b>18. Discusión</b> .....	<b>78</b>
<b>19. Conclusiones</b> .....	<b>83</b>
<b>20. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>85</b>
<b>21. Anexos</b> .....	<b>90</b>
21.1 Tablas .....	90
22.2 Figuras .....	91
22.3 Otros .....	98

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>AC</b>	Adenocarcinoma
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>CE</b>	Carcinoma escamoso (epidermoide)
<b>CCECC</b>	Carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello
<b>CCENQ</b>	Carcinoma epidermoide no queratinizante
<b>CCEQ</b>	Carcinoma epidermoide queratinizante
<b>CCES</b>	Carcinoma de células escamosas sarcomatoide
<b>CLE</b>	Carcinoma linfoepitelial
<b>CN</b>	Cavidad nasal
<b>CNE</b>	Carcinoma neuroendocrino
<b>CSN</b>	Carcinomas sinonasales
<b>CSNI</b>	Carcinoma sinonasal indiferenciado (SNUC en inglés)
<b>CMS-VPH</b>	Carcinoma multifenotípico sinonasal asociado a VPH
<b>CNUT</b>	Carcinoma con alteraciones en el gen NUTM1
<b>FGF</b>	Factor de crecimiento fibroblástico
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>LEt</b>	Laberinto etmoidal
<b>SEf</b>	Senos esfenoidales
<b>SF</b>	Senos frontales
<b>SM</b>	Senos maxilares
<b>SPN</b>	Senos paranasales
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Fig. 1.** Imagen. Región sinonasal y estructuras anatómicas adyacentes.
- Fig. 2.** Imagen. Sistema de comunicación y drenaje de la región sinonasal.
- Fig. 3.** Imagen. Morfogénesis facial.
- FIG. 4.** Imagen. Desplazamiento y fusión de los procesos maxilares.
- Fig. 5.** Imagen. Origen de las cavidades nasales primitivas.
- Fig. 6.** Imagen. Cartílago primario y cartílagos secundarios de la cápsula nasal.
- Fig. 7.** Imagen. Anatomía de la cavidad nasal.
- Fig. 8.** Imagen. Anatomía de los senos maxilares.
- Fig. 9.** Imagen. Aporte vascular de los senos maxilares.
- Fig. 10.** Imagen. Inervación de los senos maxilares.
- Fig. 11.** Imagen. Anatomía del los laberintos etmoidales.
- Fig. 12.** Microfotografía teñida con HyE. Mucosa respiratoria de la cavidad nasal.
- Fig. 13.** Microfotografía teñida con HyE / IHQ. ENE. Mucosa olfatoria de la cavidad nasal.
- Fig. 14.** Microfotografía teñida con tinción tricrómica de Masson. Mucosa de seno maxilar.
- Fig. 15.** Imagen. Clasificación de los tumores de cavidad nasal y senos paranasales, OMS 2017.
- Fig. 16.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma epidermoide queratinizante.
- Fig. 17.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma epidermoide no queratinizante.
- Fig. 18.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma sinonasal indiferenciado.
- Fig. 19.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma con alteraciones en el gen NUTM1.
- Fig. 20.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma sinonasal multifenotípico asociado a VPH.
- Fig. 21.** Microfotografía teñida con HyE. Carcinoma sinonasal indiferenciado deficiente de SMARCB1.
- Fig. 22.** Esquema. Cronología seguida para el estudio.
- Fig. 23.** Ilustración. Origen y tamaño promedio de los carcinomas epidermoides de la muestra.
- Fig. 24.** Microfotografías teñidas con HyE. Patrones de crecimiento de los CCEQ de la muestra.
- Fig. 25.** Microfotografías teñidas con HyE. Grado de maduración de los CCEQ de la muestra.
- Fig. 26.** Microfotografía teñida con HyE. Tipo de queratinización presente en los CCEQ de la muestra.
- Fig. 27.** Microfotografías teñidas con HyE. Hallazgos estromales de los CCEQ de la muestra.
- Fig. 28.** Microfotografías teñidas con HyE. Patrones de crecimiento de los CCENQ de la muestra.
- Fig. 29.** Microfotografías teñidas con HyE. Hallazgos estromales de los CCENQ de la muestra.

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Formación y neumatización de los senos paranasales.
- Tabla 2.** Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) para los CSN.
- Tabla 3.** Clasificación del VPH según su capacidad oncogénica.
- Tabla 4.** Estadificación oncológica para CSN que comienzan en cavidad nasal o laberinto etmoidal.
- Tabla 5.** Estadificación oncológica para CSN que comienzan en los senos maxilares.
- Tabla 6.** Tratamiento para CSN que se desarrollan en los senos maxilares de acuerdo a la ACS.
- Tabla 7.** Tratamiento para CSN de acuerdo al sistema TNM.
- Tabla 8.** Tabla de datos recolectados de carcinomas epidermoides queratinizantes de la muestra.
- Tabla 9.** Tabla de datos recolectados de carcinomas epidermoides no queratinizantes de la muestra.

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica. 1.** Distribución total de biopsias de la región sinonasal registradas en el sistema *INCaNeT*.
- Gráfica. 2.** Distribución de los carcinomas epidermoides incluidos para el estudio.
- Gráfica. 3.** Distribución de la muestra de acuerdo al genero de presentación.
- Gráfica. 4.** Distribución de la muestra con base en la década de vida de presentación.
- Gráfica. 5.** Distribución de los carcinomas epidermoides de acuerdo al sitio anatómico de origen.
- Gráfica. 6.** Número de casos que presentaron invasión por contigüidad y metástasis distante.
- Gráfica. 7.** Número de casos que recibieron tratamiento quirúrgico y tipo de intervención.
- Gráfica. 8.** Número de casos que recibieron tratamiento con radioterapia o quimioterapia.
- Gráfica. 9.** Desenlace clínico de los pacientes.
- Gráfica. 10.** Patrones de crecimiento frecuentes en los carcinomas epidermoides queratinizantes.
- Gráfica. 11.** Promedio de maduración escamosa en carcinomas epidermoides queratinizantes.
- Gráfica. 12.** Hallazgos en el estroma tumoral de los carcinomas epidermoides queratinizantes.
- Gráfica. 13.** Patrones de crecimiento frecuentes en los carcinomas epidermoides no queratinizantes.
- Gráfica. 14.** Promedio de maduración escamosa en carcinomas epidermoides no queratinizantes.
- Gráfica. 15.** Hallazgos en el estroma tumoral de los carcinomas epidermoides queratinizantes.



## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi mamá, Veronica, a quien dedico la totalidad de este trabajo así como toda mi carrera universitaria, porque para mí ella merece merece toda mi gratitud y reconocimiento. Por todo el esfuerzo para hacerme llegar hasta acá y por ser la mujer de quien más orgulloso me siento. Te amo mamá.*

*A mi abuela Olivia y a Fernando, a quienes recuerdo con mucho cariño.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México. Por el acceso a la educación superior, pero sobre todo, por permitirme conocer a Daniela y a Andy. Gracias por estos 6 años y por todos buenos recuerdos juntos. Los quiero mucho y los guardo para siempre en mi corazón.*

*Al mi maestro y también amigo el Dr. Roberto Onner, gracias por todo.*

## 1. Resumen

**Introducción:** Los carcinomas sinonasales son un grupo diverso de neoplasias que se desarrollan a partir del recubrimiento de epitelial que poseen los senos paranasales. Actualmente se han constituido como una enfermedad agresiva, de rápida progresión y de mal pronóstico. Su etiología es multifactorial, aunque con frecuencia se asocian a personas con ocupación laboral en sectores con alta exposición a la inhalación de materiales particulados. El diagnóstico en la mayoría de los casos se hace en etapas avanzadas, principalmente por la sintomatología inespecífica que solo advierte de su gravedad cuando los tumores han alcanzado dimensiones que significan un riesgo para la vida por la zona atómica que involucran. Morfológicamente los carcinomas sinonasales presentan una considerable diversidad histológica lo que significa un reto adicional para el diagnóstico así como para el manejo terapéutico individualizado. En México su estudio hasta el momento es limitado por lo que el impacto que estas neoplasias tienen en nuestra población es incierto. **Materiales y métodos:** Un total de 582 casos de registrados en el sistema electrónico INCaNet del Instituto Nacional de Cancerología de México fueron examinados. De la cifra inicial solo 45 cumplieron con los criterios de selección y fueron clasificados de acuerdo a parámetros de la OMS en carcinomas epidermoides queratinizantes y no queratinizantes. De la muestra que comprendió el estudio se obtuvieron los datos estadístico descriptivos por género, edad, localización y tamaño del tumor, las estructuras más afectadas, patrones de organización histológicos presentes, grado de maduración escamosa, hallazgos morfológicos del estroma tumoral así como el manejo clínico y desenlace de los casos. **Resultados:** La distribución de la muestra por género fue mayor en hombres que en mujeres con una proporción 2:1 respectivamente. La incidencia de casos fue mayor entre la 5.<sup>a</sup> y 6.<sup>a</sup> década de vida con una media de edad de 54.1 años al momento del diagnóstico. El sitio anatómico en el que se originaron más CE's fueron los senos maxilares con el 75%, seguido de cavidad nasal 13% y los laberintos etmoidales 11%. La invasión por contigüidad se presentó en el 84% de los casos y la metástasis en el 24%. El tamaño promedio de los tumores fue de 7.3 cm. El tipo de tratamiento más utilizado fue la cirugía (64%) siendo la maxilectomía total el abordaje más frecuente

(37%). La secuencia de tratamiento preferentemente fue la combinación entre cirugía con RT + QT postoperatorias en el 33% de los casos. Dentro de los hallazgos morfológicos el patrón de crecimiento más frecuente para los CCEQ fue en islas 33% seguido del papilar 26% y en nidos y cordones 26%, mientras que para los CCENQ fueron el endofítico 30%, islas 30% y células sueltas 23%, siendo este último el más desfavorable para el pronóstico de los pacientes. Adicionalmente se encontró el subtipo histológico no queratinizante presentó un promedio de maduración escamosa menor (24%) y mayor porcentaje de necrosis (22%), contó considerablemente con más reportes de metástasis distante y acumuló los tumores de mayor tamaño.

**Conclusiones:** La neoplasia maligna más frecuente, originada en los senos maxilares fue el carcinoma epidermoide (escamoso) no queratinizante, del mismo modo, el patrón de crecimiento sólido y en células sueltas sugieren un comportamiento biológico más agresivo. Los cambios estromales deben ser considerados tanto en el diagnóstico y como una pauta pronóstica aunada al grado y maduración de las células, ya que hemos encontrado que la presencia de desmoplasia, necrosis e inflamación están asociados con carcinomas infiltrares y que han presentado mayor comorbilidad en los pacientes.

Palabras clave: Carcinomas Sinonasales, Carcinomas Queratinizantes, Carcinoma no queratinizante, SNUC, Carcinoma NUT.

## 2. Abstract

**Introduction:** Sinonasal carcinomas are a heterogeneous group of neoplasms raised from the mucosal lining of the sinonasal tract. The clinical presentation is characterized by nasal obstruction, bleeding and metastatic progression. Its etiology is multifactorial, although it is associated with risk factors like construction materials exposure and inhalation. The diagnosis in most cases is made in advanced stages, due to non-specific symptoms. Microscopic analysis of sinonasal carcinomas presents considerable histological diversity in pattern and immunohistochemical reaction, which means an additional challenge for diagnosis as well as for individualized therapeutic management. In Mexico, the data is limited, so the impact that these neoplasms is remain uncertain.

**Materials and methods:** A total of 582 cases registered in the electronic system of the National Cancer Institute of Mexico (IncaNet) were examined. Only 45 samples were analyzed and adequately selected by the WHO pathologic criteria parameters in two big groups: keratinizing and non-keratinizing squamous cell carcinomas. Descriptive statistical data by gender, age, location and size of the tumor were the basic statistics analyzed, further complementary studies comprehends: histological patterns, squamous maturation, morphological findings of the tumor stroma as well as clinical management and outcome. **Results:** The distribution of the sample by gender was greater in men than in women with a 2:1 ratio. The incidence of cases was higher between the 5th and 6th decade of life with age mean 54.1 yo at the time of diagnosis. The tumoral expansion showed a maxillary sinuses predomination with 75%, followed by the nasal cavity with 13% and the ethmoidal sinus with 11%. Invasion by contiguity occurred in 84% of cases and metastasis in 24%. The average size of the tumors was 7.3 cm. The most used type of treatment was surgery (64%), with total maxillectomy being the most frequent approach (37%). The treatment sequence was preferably the combination of surgery with postoperative RT + CT in 33% of cases. Within the morphological findings, the most frequent growth pattern for SCC was sheets (33%), papillary (26%) and nests 26%; 30% were endophytic, islands 30% and loose cells 23 %, the latter being the most unfavorable for the prognosis of patients. Additionally, the non-keratinizing SSC presented a lower average squamous maturation (24%) and a higher percentage of

necrosis (22%), had considerably distant metastasis and larger tumors. **Conclusions:** The most frequent malignant neoplasm in the maxillary sinuses was the non-keratinizing squamous cell carcinoma; the distinctive morphological finding of biological aggressiveness were the solid growth pattern with acantholytic features. Stromal changes should be considered for the diagnosis and prognosis since the the presence of desmoplasia, necrosis and inflation are associated with infiltrating carcinomas.

**Keywords:** Sinonasal carcinomas, Keratinizing carcinomas, Non-keratinizing carcinoma, SNUC, NUT carcinoma.

### **3. Introducción**

Los carcinoma sinonasales son un grupo diverso de neoplasias que se desarrollan a partir del recubrimiento de epitelial que poseen los senos paranasales. Actualmente se han constituido como una enfermedad agresiva, de rápida progresión, de mal pronóstico y de etiología multifactorial, aunque con frecuencia se asocia a personas que se desarrollan laboralmente en sectores con alta exposición a la inhalación de materiales particulados. Morfológicamente los carcinomas sinonasales presentan una considerable diversidad histológica, en donde desataca la variedad de patrones de crecimiento e infiltración presentes.

Los patrones histológicos se han reportado en cabeza y cuello como una variable que puede influir en el comportamiento biológico de las neoplasias; sin embargo, pocos estudios validan en realidad cuál es su impacto. En la cavidad oral se ha descrito que el patrón de crecimiento sí influye en el pronóstico de los pacientes con carcinomas escamosos, siendo los patrones de mayor agresividad el sarcomatoide o en células sueltas, los cuales se asocian un crecimiento tumoral acelerado o a la infiltración con mayor facilidad de los tejidos adyacentes.

En la región sinonasal la correlación de los hallazgos morfológicos es escasa; sin embargo, es necesaria ya que se ha reportado que a pesar de ser tumores histológicamente diversos, los carcinomas epidermoides que se desarrollan en esta zona son de gran tamaño; la infiltración a estructuras adyacentes es considerablemente mayor; la extensión anatómica generalmente es cefálica; y las tasas de mortalidad son más elevadas.

## 4. Antecedentes

Durante las últimas décadas diversas investigaciones se han realizado para tratar de esclarecer con certeza cuales son los factores que influyen en el desarrollo de las neoplasias que se originan dentro de cavidad nasal (CN) y senos paranasales (SPN). Una región anatómicamente compleja en donde se ha reportado el grupo de neoplasias más diverso, histológicamente hablando, de todo el cuerpo humano.

En 1965, Ronald Macbeth realizó un estudio retrospectivo en el cual tomó para su investigación una serie de 40 casos de carcinomas en SPN. Confirmó que se trataba de neoplasias principalmente invasoras y de mal pronóstico, con una tasa de supervivencia menor a 5 años, en donde los métodos de tratamiento propuestos como la cirugía por sí sola rara vez tenía éxito debido a la complejidad anatómica de la zona; de igual forma, informó que estos tumores implicaban resecciones amplias ya que no siempre se podía determinar con certeza la extensión de las lesiones.

Macbeth sugirió que el origen podría estar vinculado a factores como sepsis dental, irradiación y la exposición constante a los residuos generados en la manufactura de muebles de madera; sin embargo, concluyó que hasta esa fecha muy poco o inclusive nada se sabía sobre los factores que inducían a esta patología.<sup>1</sup>

En 1968 Acheson y col. Determinaron que los trabajadores relacionados con la industria que utilizaba madera como materia prima se encontraban en especial y substancial riesgo para el desarrollo de adenocarcinomas en CN y SPN; debido principalmente a la inhalación constante de polvo de madera, barnices, partículas derivadas de pulidores, abrillantadores y lacas; por lo que concluyeron que la situación debía ser vigilada cuidadosamente.<sup>2</sup>

En 1980 Muin y Nectoux presentaron; de acuerdo a datos internacionales, la frecuencia relativa de cáncer en CN, SPN y oído medio la cual fue de 3,5 casos por cada 100,000 personas. En su estudio epidemiológico describieron que el carcinoma de células

escamosas (CE) ocupó 57% de todos los casos de neoplasias que afectaron el área sinonasal en hombres y 47% en mujeres. Además, trataron de establecer como otros autores un riesgo ocupacional e incluyeron materiales como el cuero, madera, níquel, cromo, manufactura de gases, textiles y polvo de flúor como posibles factores que aumentaban el riesgo para desarrollar neoplasias en la región sinonasal.<sup>3</sup>

Con el avance de nuevas investigaciones y el constante reporte de nuevos casos la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1991 propuso un sistema de clasificación para tumores del tracto respiratorio superior y oído medio que se incluyó en la clasificación de tumores de cabeza y cuello; posteriormente este sistema fue actualizándose periódicamente hasta que en el año 2017 se realizó la última actualización para tumores de CN, SPN y base de craneo; lo que llevó a que los carcinomas sinasales (CSN) fueran conceptualizados como un grupo complejo e histológicamente heterogéneo de neoplasias entre las cuales se incluyeron el carcinoma de células escamosas queratinizante (CCEQ); el carcinoma de células escamosas no queratinizante (CCENQ), el carcinoma de células escamosas sarcomatoide o de células ahusadas (CCES); el carcinoma linfoepitelial (CLE); el carcinoma sinonasal indiferenciado (CSNI); el carcinoma de la línea media o con rearrreglos en el gen NUTM1 (CNUT); los adenocarcinomas tipo intestinal y tipo no intestinal (AC); y los carcinomas neuroendocrinos (CNE). Siendo el CCEQ el subtipo histológico más frecuente y con una incidencia superior hombres en comparación con en mujeres.<sup>4</sup>

En 1989 Brandsma y Abramson; después de una serie de contribuciones previas por parte de otros investigadores, lograron confirmar por primera vez el ácido desoxirribonucleico (ADN) del Virus del papiloma humano (VPH) genotipo 16 en CE amigdalinos. A partir de ese importante hallazgo la oncogénesis viral empezó a ser propuesta como uno de los factores que podían inducir el desarrollo de los carcinomas de células escamosas en cabeza y cuello (CCECC).<sup>5</sup>



Gracias a más investigaciones, especialmente durante las últimas 2 décadas; la asociación del VPH y los CCECC fue demostrada, particularmente en los CE localizados en orofaringe, en donde se determinó que el VPH suele estar involucrado aproximadamente en 80% de los casos.<sup>6,7</sup>

En 1983 Syrjänen y col. sugirieron por primera vez que el VPH podía ser un “Potencial agente etiológico para papilomas sinonasales y sus contrapartes malignas” basados en la expresión antigénica de VPH en un papiloma sinonasal.

Posteriormente esto fue confirmado mediante hibridación in situ en lesiones sinonasales tanto malignas como benignas en 1987. Años después diferentes autores como Judd y col en 1991, Furuta y col. en 1992 y Wu y col. en 1993 confirmaron de igual manera la presencia de VPH en CSN, donde el genotipo más frecuentemente relacionado fue el 6/11 y 16.<sup>5</sup>

Investigaciones recientes han demostrado la presencia de VPH de alto riesgo transcripcionalmente activo (VP HAR-Ta) en CSN. Doescher, Kılıç y Alos encontraron que el subtipo histológico que presentaba un mayor porcentaje de VP HAR-Ta fue el CCENQ en un 35 a 50%. Mientras que en 2016 James y Lewis obtuvieron resultados dentro del mismo rango y encontraron que la presencia de VPH parecía estar asociada a un mejor pronóstico; sin embargo reportaron que desenlace de los casos continuaba siendo malo, ya que en las últimas décadas la tasa de supervivencia se reportó sin cambios significativos debido al avanzado estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y a su alta recurrencia.<sup>6,7,8</sup>

Dentro de los hallazgos más recientes en los últimos 5 años en el estudio de los CSN se describió al carcinoma sinonasal multifenotípico asociado a VPH (CMS-VPH) que originalmente fue conocido como carcinoma sinonasal con características tipo carcinoma adenoideo quístico.

Esta entidad fue descrita como una neoplasia particularmente restringida a la región sinonasal y especialmente relacionada VPH de alto riesgo genotipo 33, en la cuál microscópicamente se encontró un espectro histológico bastante amplio, en ocasiones exhibiendo diferenciación mioepitelial y un alto grado histológico. <sup>9</sup>

No obstante a pesar de que la identificación del VPH en CSN fue establecida el papel de este virus no ha sido reconocido con certeza. Pocos estudios concluyeron hasta el momento si la presencia de este virus por si solo podría jugar un rol importante en desarrollo neoplasias malignas en la región sinonasal y conducir a la oncogénesis.<sup>7</sup>

En México el estudio de los CSN es un campo relativamente poco explorado, con tan solo una serie de 256 casos estudiada por Calderón y col. en el año 2000 en la cual hallaron que dentro de los subtipos histológicos más frecuentes se encontraban el CE, los melanomas y AC. Adicionalmente trataron de establecer una relación con la contaminación ambiental en la ciudad de México y sugirieron que la exposición en industrias de refinado de níquel, el cuero y la fabricación de muebles de madera podrían ser posibles factores causales.<sup>10</sup>

## **5. Marco teórico**

### **5.1 Cavity nasal y senos paranasales**

La cavidad nasal y senos paranasales constituyen en conjunto una unidad anatómica y funcional conocida como región sinonasal, una zona compleja debido a la diversidad de tejidos y estructuras que estrechamente se integran en un espacio tan limitado, el cual a su vez es caracterizado principalmente por presentar conductos de aire y vías de drenaje subdivididos que se conectan entre sí. (Fig. 1)

La región sinonasal se localiza en el tercio medio y superior de la cara, conformada en mayor proporción por el viscerocráneo y compartiendo una pequeña parte de la vía aérea superior que corresponde a la CN.

Las funciones de los senos paranasales han sido debatidas, sin embargo se han sugerido las siguientes: Disminución del peso relativo del cráneo, incremento de la resonancia de la voz, defensa inmunológica debido a su configuración histológica, aislamiento de las estructuras sensibles de las rápidas fluctuaciones de temperatura en la nariz y humidificación y acondicionamiento del aire inspirado.<sup>11</sup> (Fig. 2)

### **5.2 Embriología**

Durante la cuarta semana del desarrollo embrionario inicia la morfogénesis facial, un evento que es el resultado de la formación de 5 procesos: El proceso frontonasal que proviene del mesodermo situado ventralmente al prosencéfalo y los procesos maxilares y mandibulares que derivan a su vez del primer arco del aparato faríngeo.

El crecimiento de estos procesos principalmente depende de la proliferación del ectomesénquima que los forma en su interior el cual contiene células de la cresta neural, la interacción de Sonic Hedgehog; un organizador morfogenético, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la activación del gen MSX-1.<sup>17</sup>

Al final de la cuarta semana del periodo embrionario, en la porción nasal del proceso frontonasal y gracias a la expresión de PAX-6 se forman las placodas nasales, por condensación y engrosamiento del ectomesénquima que subyace debajo del ectodermo superficial. **(Fig. 3)** En seguida la porción central de estas placodas comienzan a profundizarse, mientras el mesénquima de sus bordes prolifera y da origen a las prominencias nasales mediales y laterales.

En la sexta semana debido al desplazamiento medial de los procesos maxilares las prominencias nasales mediales se trasladan hasta aproximarse a sus contralaterales para en un futuro poder fusionarse. A partir de esta fusión se formará el dorso y punta de la nariz además de una parte del tabique nasal, mientras que las prominencias nasales laterales formarán las alas de la nariz y en relación con el proceso maxilar el surco nasolagrimal.

Cuando la aproximación y fusión de los procesos maxilares ocurre en la séptima semana, se origina el segmento intermaxilar, que será determinante para que inicie formación del paladar primario<sup>17</sup> **(Fig. 4)**

Simultáneamente durante el desplazamiento de los procesos maxilares y prominencias nasales mediales, previo a su fusión, se desarrollan los sacos nasales primitivos dentro de las foveas nasales. Estos sacos se profundizan dorsalmente debajo del cerebro anterior para dar origen a las cavidades nasales primitivas, que en ese momento se encuentran separadas de la cavidad bucal mediante la membrana buconasal ya que la formación del paladar; que separa individualmente a estas dos cavidades inicia con la aparición del segmento intermaxilar hasta la 6.<sup>a</sup> 7.<sup>a</sup> semana. **(Fig. 5)**

Durante la sexta semana la membrana buconasal se rompe y se establece comunicación con la cavidad bucal a través de las coanas primitivas que en este momento se sitúan justo detrás del paladar primario que ha comenzado a formarse, sin embargo, más adelante estas se desplazarán posteriormente debido a la fusión de los procesos palatinos laterales y se denominarán entonces coanas definitivas. **(Fig. 5)**

Consecutivamente en la séptima semana una condensación de ectomesénquima en la línea media superior de la cavidad nasal primitiva origina el tabique nasal precartilaginoso que junto con el cartílago del hueso esfenoides formarán el cartílago primario del tabique nasal; dicho cartílago primario a su vez y en conjunto con centros cartilaginosos secundarios laterales de la cavidad nasal primitiva originan entonces la cápsula nasal cartilaginosa.<sup>17,18</sup> **(Fig. 6)**

La cápsula nasal cartilaginosa se desarrolla como una estructura separada alrededor de las cavidades nasales en formación, con una porción media la cuál se convertirá en molde para la formación del tabique nasal, y dos porciones laterales a partir de las cuales se desarrollarán otras estructuras en la pared nasal como los cornetes y todos los SPN. Durante la octava semana, en las paredes laterales de las cavidades nasales; se desarrollan los cornetes superior medio e inferior y mientras que superiormente en la CN inicia la diferenciación del epitelio de origen ectodérmico a un epitelio olfatorio especializado.<sup>17,18,19</sup>

Los SPN se desarrollan a partir de evaginaciones o divertículos derivados de membrana mucosa del meato nasal medio, superior y el receso esenoetmoidal; de la pared lateral de la cavidad nasal. Para su crecimiento postnatal los SPN requerirán neumatizarse gradualmente dentro de los huesos adyacentes. **(Tabla 1).**

El seno maxilar (SM) primero en desarrollarse. Comienza como una invaginación de la mucosa ubicada en el infundíbulo etmoidal hacia el mesénquima subyacente, configurando una cavidad simple o primordio del SM, que después del nacimiento, pasará por dos períodos secundarios de crecimiento y neumatización. El primero entre el nacimiento y los 3 años de vida, y el segundo entre los 7 y 18 años.

El laberinto etmoidal (LEt) a su vez su desarrollo en el cuarto mes de vida intrauterina y solo unas cuantas celdillas etmoidales se encuentran neumatizadas al momento del nacimiento sin embargo en el adulto el número de celdillas neumatizadas aumenta.

En ese mismo periodo, los senos esfenoidales (SEf) comienzan como una invaginación posterior de la mucosa nasal en la porción posterior de la cápsula nasal. Su neumatización comienza a los tres años, extendiéndose en dirección a la fosa hipofisiaria a los siete años.

En cuanto a los senos frontales (SFt) se ha sugerido que estos se desarrollan como una extensión de las celdillas etmoidales anteriores, entre las corticales del hueso frontal. Su neumatización comienza a partir de los 2 años y termina en la adolescencia.

13,14,18

### **5.3 Anatomía de la cavidad nasal**

Anatómicamente la cavidad nasal se extiende en dirección anteroposterior desde las fosas nasales hasta las coanas; dividida en la línea media por el septum nasal y delimitada en su porción superior por la placa cribiforme del hueso etmoides, en su porción inferior por el paladar duro y en su porción lateral por la pared nasal que contiene a los cornetes nasales inferior, medio y superior además de tres espacios horizontales a cada lado conocidos como meatos. El conducto nasolagrimal se abre en el meato inferior, mientras que el meato medio recibe drenaje de los senos frontales, etmoidales anteriores y maxilares. **(Fig. 7)**

La CN su vez se encuentra íntimamente relacionada a otra serie de cavidades llenas de aire; cámaras neumáticas llamadas senos paranasales. Existen 4 pares de SPN, nombrados según el hueso en el que se encuentran como: SM, SF, LEt, y SEf. Todos los SPN son bilaterales. Con excepción de los senos maxilares que están totalmente separados por la cavidad nasal, a la cuál flanquean; mientras que los SPN frontales, etmoidales y el esfenoidal se encuentran alineados paramedialmente y cubren a la CN en sentido posterosuperior.<sup>11,12</sup>

## **5.4 Anatomía de los senos paranasales**

### **5.4.1 Senos maxilares**

Los SM son los SPN más grandes, se calcula que en el adulto su capacidad es aproximadamente de 15 ml, convirtiéndolos en los SPN de mayor volumen. Morfológicamente son semejantes a una pirámide. Con una pared anterior formada por la superficie facial del hueso maxilar; una pared posterior o vértice limitada por la superficie infratemporal del maxilar, que a su vez forma el borde anterior de la fosa pterigopalatina; una pared superior formada por una delgada lamina ósea que corresponde al piso de la órbita ocular; una pared medial que separa individualmente a los SM de la CN, en la cuál además se encuentra la comunicación directa entre estas dos mediante el meato medio y ostium maxilar; y finalmente una pared inferior, formada por los procesos platino y alveolar del hueso maxilar.<sup>14</sup> **(Fig. 8)**

El piso de los SM a su vez articulan las raíces del primer premolar al tercer molar, donde la distancia que guarda el piso del seno maxilar a las raíces de los dientes mencionados en promedio es de 1.97mm<sup>14</sup>

El recubrimiento interno del SM carece de periostio, por lo que únicamente posee una membrana mucosa compuesta por epitelio pseudoestratificado ciliado. El aporte vascular esta dado por ramificaciones de la arteria maxilar interna, principalmente por la arteria alveolar superior posterior, la arteria infraorbitaria, y la arteria nasal posterolateral **(Fig. 9)**. La inervación del SM es proporcionada por el nervio infraorbitario y alveolar superior anterior, medio y posterior, ramas del nervio maxilar (V2).<sup>13,14</sup> **(Fig. 10)**

### **5.4.2 Cedillas y laberinto etmoidal**

Situados lateralmente a la fosa olfatoria, entre la pared nasal lateral y la pared orbitaria medial los senos etmoidales son considerados una serie de compartimentos neumáticos también llamados laberinto etmoidal debido a su complejidad anatómica.

Los límites del LEt representan superiormente al hueso hueso frontal; lateralmente a la pared medial de la órbita ocular; y medialmente a los cornetes superior y medio de la pared nasal lateral.

Anteroposteriormente el LEt puede dividirse de acuerdo a proyecciones de forma laminar derivadas de la pared nasal lateral, en celdillas etmoidales anteriores y posteriores; siendo las primeras las celdillas de agger; uncinada, meatal y bullar las cuales crean una vía de drenaje a través del meato medio de la pared nasal mientras que las posteriores a través del meato superior y supremo. Las celdillas etmoidales posteriores se extienden superior o lateralmente al seno esfenoidal.<sup>13</sup> (Fig. 11)

#### **5.4.3 Senos frontales**

Los SF son un par de SPN frecuentemente asimétricos de forma piramidal situados dentro del hueso frontal, delimitados por una gruesa cortica anterior y una delgada lámina cortical posterosuperior que la separa del lóbulo frontal del encéfalo; un piso que corresponde a la pared superior de la órbita ocular y una pared media formada septo intersinusal. El SF al igual que el SM y las celdillas etmoidales anteriores comparten la misma vía de drenaje a través del meato medio.<sup>13,15</sup> (Fig. 1)

#### **5.4.4 Senos esfenoidales**

Localizados en la base de craneo dentro del hueso esfenoidal los SEf; un par de cavidades frecuentemente asimétricas, separadas por el septo óseo intersinusal; limitados superiormente por el piso de la fosa hipofisiaria o “silla turca”; un borde posterior que corresponde al cuerpo del esfenoides; un límite inferior que involucra al borde posterior del hueso vomer y los procesos pterigoideos; un límite anterior en relación con el cornete superior y en donde también se encuentra la única vía de drenaje hacia el receso esfenoetmoidal a través del ostium del seno esfenoidal y finalmente la pared lateral del SEf que a su vez representa el sitio en el cual se pueden encontrar estructuras de vital importancia como el recorrido del canal óptico, la prominencia carótida, el canal que recorre la segunda rama del nervio trigémino y el nervio vidiano.<sup>13,16</sup> (Fig. 7)



## 5.5 Histología de la región sinonasal

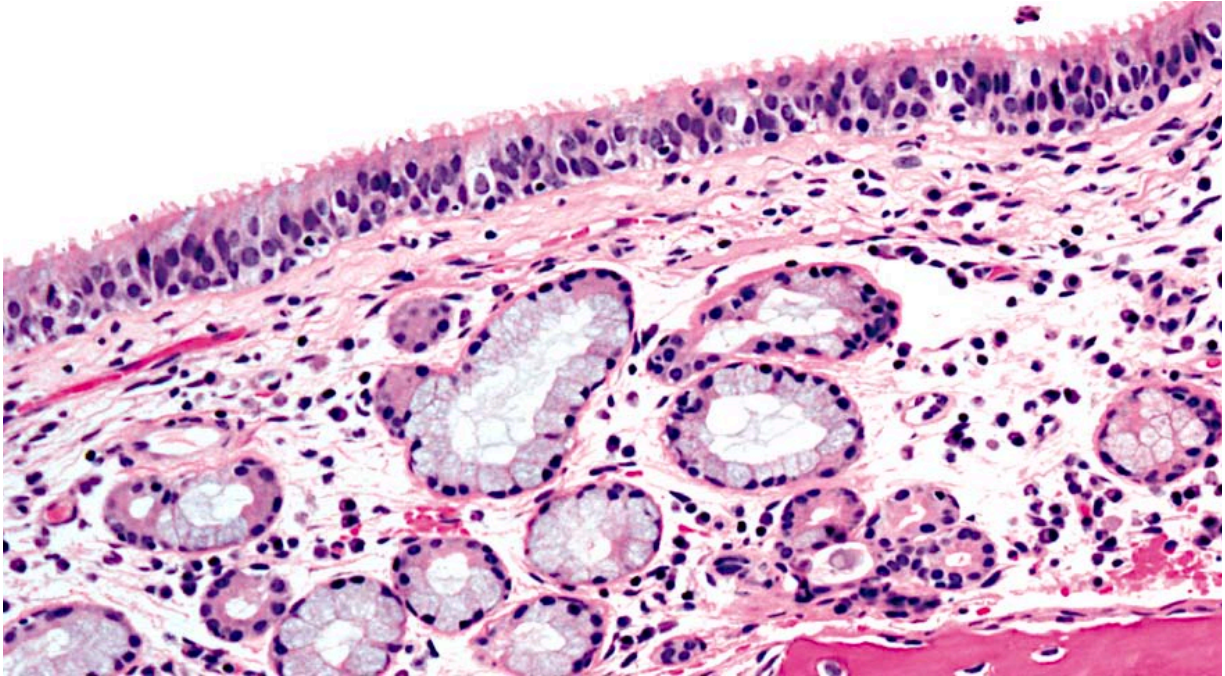
La configuración histológica de la cavidad nasal y SPN está basada en relación a un sistema que debe permitir la conducción, filtración y humidificación del aire pero a su vez proteger a esta región del medio ambiente externo; el sistema respiratorio. El cual comparte con la CN y SPN una serie de características histológicas.

### 5.5.1 Cavidad Nasal

De acuerdo a su conformación la CN se divide en 3 regiones: Piel vestibular, o zona mas anterior; la mucosa respiratoria que corresponde a dos terceras partes inferiores; y la mucosa olfatoria localizada en el vértice o tercio más superior de la CN.

- Piel vestibular: Esta región se encuentra revestida por un epitelio escamoso estratificado quartinizado que gradualmente, se convierte en columnar pseudoestratificado ciliado, adelgazándose conforme avanza al interior de las CN; característico de la mucosa respiratoria. Esta zona además presenta pelos denominados vibrisas y glándulas sebáceas.<sup>18</sup>
- Mucosa respiratoria: Se encuentra tapizando la base, paredes laterales y medial por debajo de los cornetes superiores de la CN. Presenta un epitelio columnar pseudoestratificado ciliado y una lámina propia subyacente altamente vascularizada, con glándulas seromucosas y adherida al periostio o pericondrio según sea el caso.

El epitelio de esta zona presenta cinco tipos celulares: Células basales, células caliciformes productoras de moco; células ciliadas que permiten la movilización del moco y cuerpos extraños hacia la faringe; células en cepillo con microvellocidades cortas; y células neuroendocrinas. (Fig. 12). Adicionalmente en dirección medial dentro de la CN se encuentra el septum nasal compuesto en su parte anterior por cartílago elástico y hueso lamelar.<sup>20</sup>

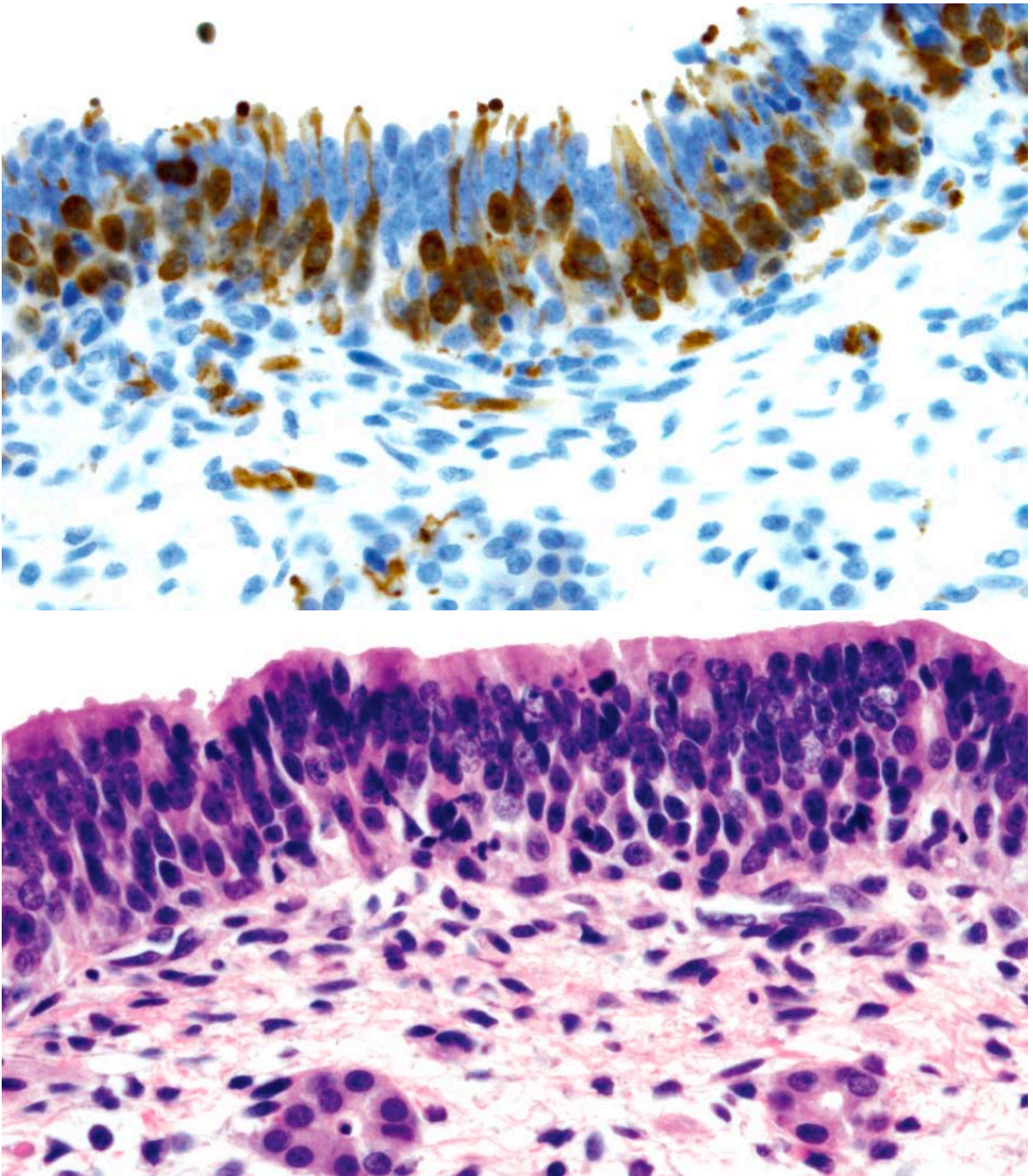


**Fig 12.** Microfotografía. Mucosa respiratoria de la cavidad nasal. Nasal cavity and paranasal sinuses by Bruce M. Wenig.<sup>38</sup>

- Mucosa olfatoria: Se trata de una mucosa especializada con un epitelio ciliado que carece de células caliciformes. Dentro de esta zona de no más de 10 cm de extensión se encuentran diferentes células con linajes distintos pero que en conjunto se integran para activar el sentido del olfato.

Dentro del epitelio olfatorio se encuentran 3 tipos celulares. Células receptoras olfatorias; neuronas bipolares con prolongaciones ciliadas apicales sitio en donde se lleva a cabo el mecanismo de transducción del olfato. En el polo basal los axones de estas células se reúnen en fascículos que atraviesan la lámina cribosa del etmoides y las meninges del sistema nervioso central para finalmente entrar en contacto con el bulbo olfatorio del encéfalo.

Las células basales y de sustentaculares también se encuentran dentro del epitelio olfatorio. La lámina propia de la mucosa olfatoria presenta abundantes vasos sanguíneos y linfáticos, nervios amielínicos y glándulas olfatorias o de Bowman cuya secreción serosa permite tanto fijar como retirar sustancias odoríferas. <sup>18, 20</sup> (Fig. 13)



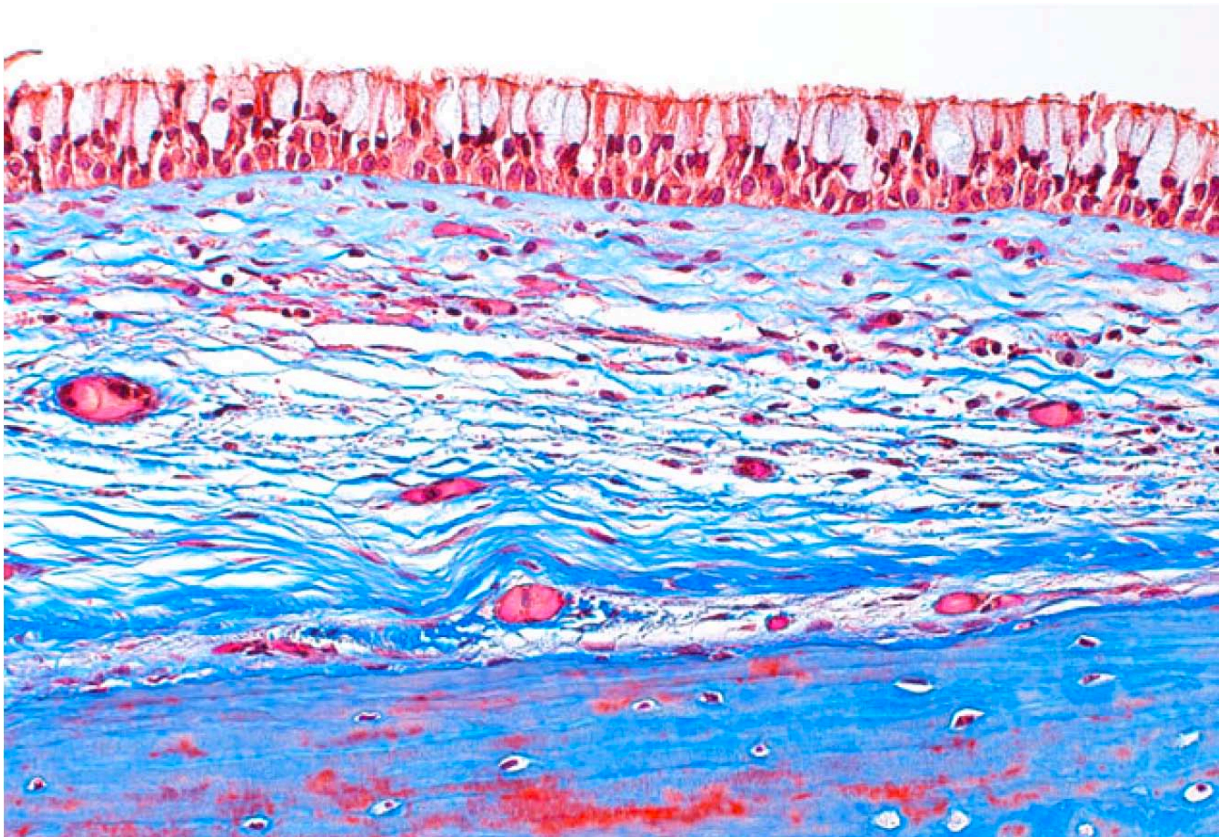
**Fig 13.** Microfotografía. Mucosa olfatoria teñida con HyE y Mucosa olfatoria positiva a enolasa neurona específica. Nasal cavity and paranasal sinuses by Bruce M. Wenig.<sup>38</sup>



### 5.5.2 Senos paranasales

Los SPN se encuentran revestidos con una mucosa respiratoria que mantiene su continuidad con la mucosa nasal a través de los ostios paranasales. A diferencia de la CN presentan un menor espesor epitelial, menos células caliciformes y escasas glándulas seromucosas.

El epitelio que tapiza a todos los SPN es columnar pseudoestratificado ciliado compuesto por cuatro tipos principales de células: ciliadas, no ciliadas, caliciformes y basales. La lamina propia que de igual manera es delgada se adhiere firmemente al hueso y en ocasiones es referida como mucoperiostio.<sup>18, 20.</sup> (Fig. 14)



**Fig 14.** Microfotografía. A. Mucosa olfatoria teñida con HyE. B. Mucosa olfatoria positiva a enolasa neurona específica. Nasal cavity and paranasal sinuses by Bruce M. Wenig.<sup>38</sup>

## 5.6 Neoplasias primarias del tracto sinonasal

Las tumores primarios sinonasales son un grupo heterogéneo de entidades de naturaleza neoplásica que se originan a partir de la amplia variedad de tejidos que desde el punto de vista histológico configuran a la región sinonasal. Se trata de tumores poco frecuentes que constituyen al rededor del 3% de los cánceres de cabeza y cuello. De acuerdo a la OMS se clasifican de la siguiente manera (Fig. 15)

<b>Carcinomas</b> Carcinoma de células escamosas queratinizante Carcinoma de células escamosas no queratinizante Carcinoma de células escamosas sarcomatoide Carcinomas linfoepitelial Carcinoma sinonasal indiferenciado Carcinoma NUT Carcinomas neurendocrinos Adenocarcinomas	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico Sarcoma sinonasal bifenotípico Sarcoma sinovial
<b>Teratocarcinoma</b>	<b>Tumores de tejidos blandos malignos borderline /de bajo grado.</b> Fibromatosis de tipo desmoide Glomangiopericitoma sinonasal Tumor fibroso solitario Hemangioendotelioma epitelioides
<b>Papilomas sinonasales</b> Papiloma sinonasal tipo invertido Papiloma sinonasal tipo oncocítico Papiloma sinonasal tipo exofítico	<b>Tumores benignos de tejidos blandos</b> Leiomioma Hemangioma Schwannoma Neurofibroma
<b>Lesiones epiteliales respiratorias</b> Hamartoma adenomatoide epitelial respiratorio Hamartoma seromucinoso	<b>Otros tumores</b> Meningioma Ameloblastoma sinonasal Hamartoma condromesenquimal
<b>Tumores malignos de tejidos blandos</b> Fibrosarcoma Sarcoma pleomorfo indiferenciado Leiomiomasarcoma Rabdomiosarcoma NOS Rabdomiosarcoma embrionario Rabdomiosarcoma alveolar Rabdomiosarcoma tipo adulto Rabdomiosarcoma de células ahusadas Angiosarcoma	<b>Tumores hematolinfoides</b> Linfoma de células T/NK extranodal Plasmocitoma Extraóseo
	<b>Tumores neuroectodérmicos / melanocíticos</b> Sarcoma de Ewing Neuroblastoma olfatorio Melanoma mucoso

Fig. 15. Imagen. Clasificación de los tumores de cavidad nasal, senos paranasales y base de craneo. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4.<sup>a</sup> ed.<sup>23</sup>

## 5.7 Carcinomas sinonasales

Las neoplasias malignas del tracto sinonasal comprenden a una serie de tumores molecular y etiológicamente complejos, de mal pronóstico y altamente desafiantes para el tratamiento; debido principalmente al diagnóstico tardío o en etapas avanzadas.

Estas entidades se originan del tejido epitelial, glandular, tejidos blandos, tejido neural / neuroectodérmico y hematolinfoide que estructuralmente conforman a los SPN. Dentro de la amplia variedad de tumores que involucran la región sinonasal el carcinoma epidermoide y sus variantes acumulan al rededor del 80% de todos los casos <sup>4,2</sup> (Tabla 2)

Datos estadísticos recientes recientes revelan que la incidencia de CSN en hombres es de 0.52 casos por cada 100,000 pacientes mientras que para mujeres es de 0.23 casos, permitiendo obtener un rango de incidencia de hombres a mujeres de 2.26:1.<sup>4</sup>

Citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 pueden conducir a la activación del factor de transcripción nuclear (NF-kB) cuya regulación defectuosa está relacionada con el cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Adicionalmente la activación de estos macrófagos alveolares aunado a las condiciones crónicas de inflamación y estrés celular puede provocar la liberación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno las cuales se han relacionado directamente con mutaciones y daño al ADN. Un evento que ha sido descrito como precedente al desarrollo de los CSN son los cambios metaplásicos y displásicos. Los cuales son un reflejo de la respuesta adaptativa celular a un entorno tisular diferente y adverso. Consecuentemente este cambio en la configuración histológica un tejido puede favorecer en conjunto con otros elementos el origen de un tumor sinonasal. Adicionalmente, se ha reportado que lesiones precursoras que de igual manera provocan cambios estructurales; como por ejemplo, el papiloma invertido, son un factor que puede estar involucrado en el desarrollo de los CSN. <sup>21</sup>

Otro factor etiológico vinculado al desarrollo tanto de los CSN como de otras entidades neoplásicas en el ser humano, son las infecciones crónicas virales, las cuales suponen la causa de un alto porcentaje de tumores malignos. Numerosas evidencias señalan el potencial oncogénico de estos agentes infecciosos. Compuestos principalmente por partículas de material genético, ADN o ARN, y carentes de una maquinaria molecular necesaria para su replicación.

Dentro de los virus capaces de infectar células humanas solo algunos tienen el potencial de transformar a una célula normal en tumoral destacando entre ellos el herpesvirus humano 8 (HHV8) relacionado al Sarcoma de Kaposi; el virus de Epstein-Barr (VEB) asociado al linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico y el carcinoma nasofaríngeo; el virus de la hepatitis B (VHB) relacionado al carcinoma hepatocelular; y el virus del papiloma humano (VPH) responsable de un alto porcentaje de los carcinomas cervicouterinos y relacionado también a carcinomas en pene, ano, orofaringe, y de cabeza y cuello.<sup>27</sup>

Evidencia reciente confirma la presencia VPH de alto riesgo en CSN en un rango que oscila entre 20 a 30%. Donde el CENQ parece ser el subtipo histológico predominantemente positivo a este virus potencialmente oncogénico. Esta importante identificación ha revelado además que la presencia de VPH se relaciona con un desenlace más favorable de estos tumores.<sup>6</sup>

### **5.7.1 Carcinoma Escamoso Queratinizante.**

El CCEQ o también conocido como carcinoma epidermoide queratinizante sinonasal, es una neoplasia maligna que se desarrolla a partir del revestimiento epitelial que poseen las cavidades respiratorias superiores.

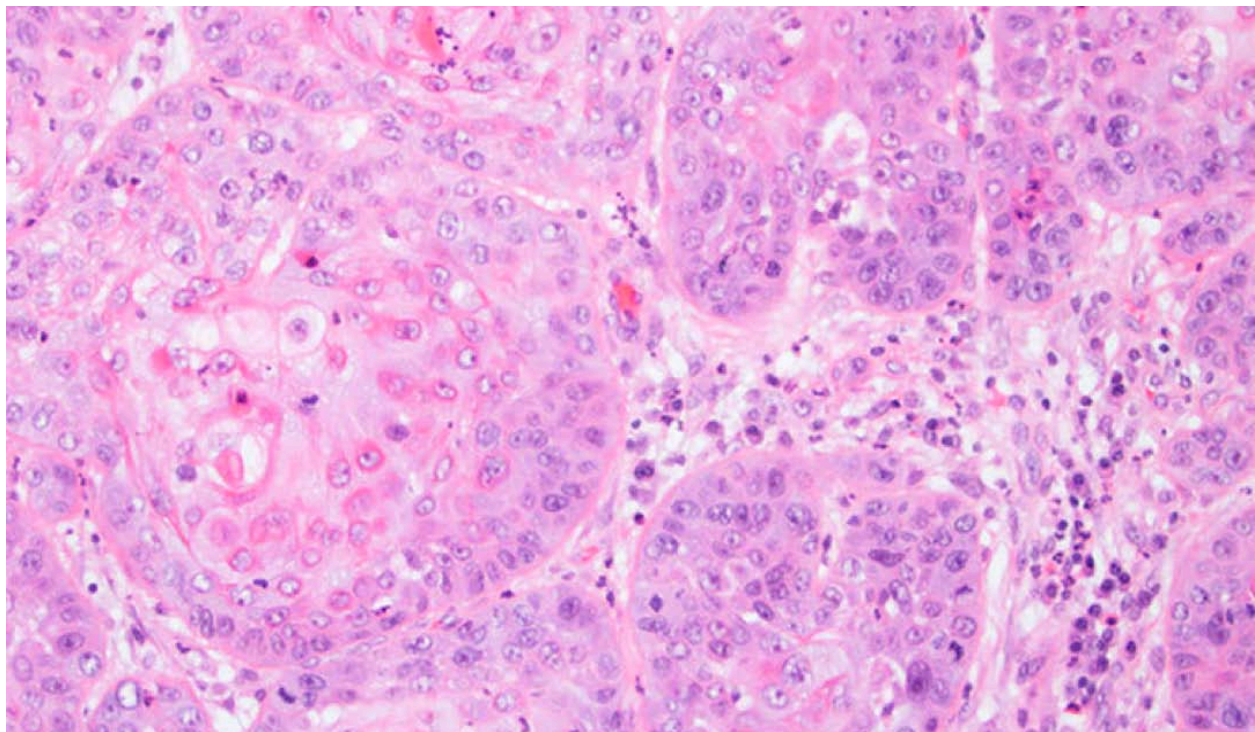
Epidemiológicamente este subtipo histológico representa más de la mitad de los casos de CSN. Con un rango de incidencia dos veces mayor en hombres que en mujeres, que a menudo se encuentran entre la sexta y séptima décadas de vida.

Los factores de riesgo comúnmente asociados para el desarrollo del CCEQ son la exposición a partículas generadas en las industrias que utilizan madera, cuero, formaldehído, cromo o níquel. El VPH de alto riesgo como factor etiológico para este subtipo histológico no suele ser considerado debido a la baja positividad o relación que este virus presenta con este tumor.



El CCEQ se presenta con una sintomatología no específica que incluye obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis; el dolor, parálisis facial, diplopía y la exoftalmia se asocian con tumores avanzados los cuales generalmente presentan un crecimiento exofítico. Su localización habitual es seno maxilar, seguido de la cavidad nasal y los senos etmoidales. Se ha reportado que el 60% de los pacientes con CCEQ que sobreviven tiene tasas de supervivencia que oscilan los 5 años. <sup>4,23</sup>

Histopatológicamente el CCEQ se describe como una neoplasia frecuentemente bien diferenciada que exhibe similitudes con los CCE en otros sitios de cabeza y cuello. Característicamente se observan nidos o cordones irregulares de células que pueden exhibir una queratinización intracelular y perlas de queratina. Los patrones de organización histológicos más frecuentes suelen ser el basaloides, papilar o verrucoso. Las células tumorales de pequeño a mediano tamaño exhiben una morfología oval con un abundante citoplasma eosinófilo, núcleos grandes, hipercromáticos, figuras mitóticas constantes y un grado variable de anaplasia. La reacción estromal desmoplásica es común y se asocia con inflamación tumoral sostenida. **(Fig.16)** <sup>22, 23</sup>



**Fig. 16.** Microfotografía teñida con HyE. CCEQ compuesto por nidos de células de mediano tamaño con abundante citoplasma eosinófilo y áreas de queratinización. <sup>8</sup>



### 5.7.2 Carcinoma escamoso no queratinizante.

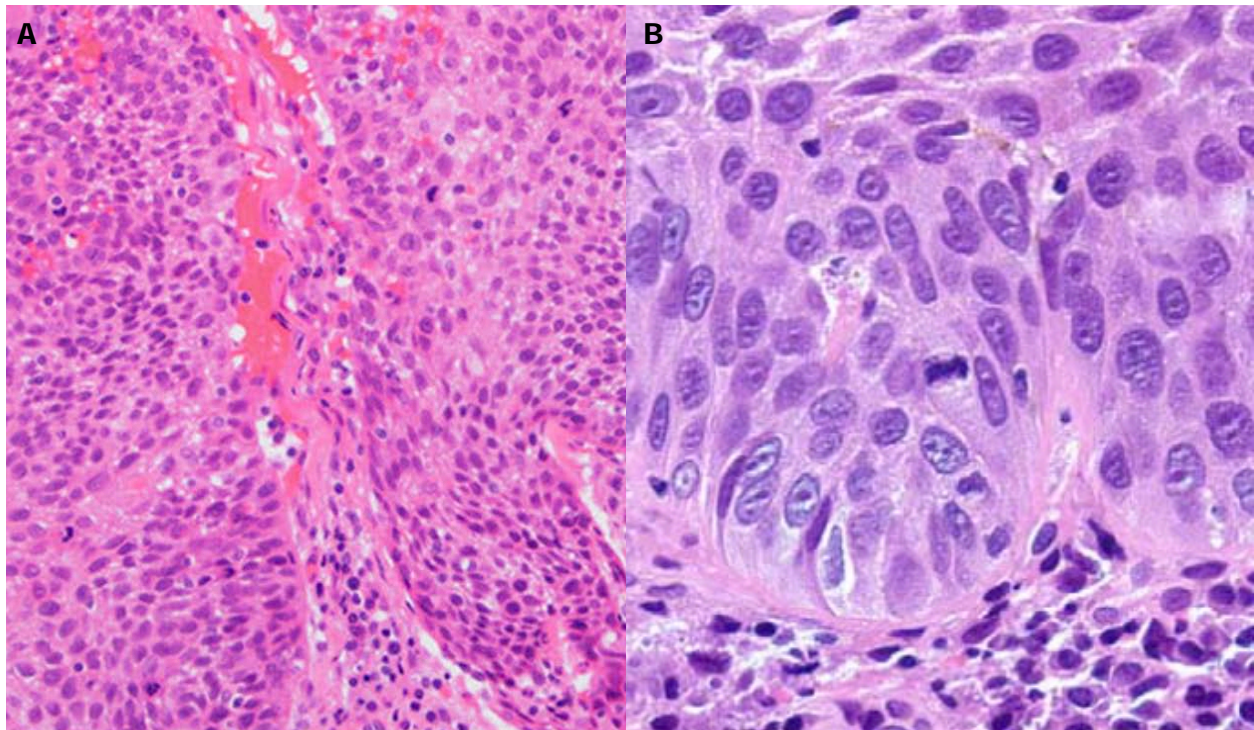
El carcinoma escamoso o epidermoide no queratinizante o CCENQ es una neoplasia maligna menos frecuente que el CCEQ sin embargo representa del 10 al 27% de todos los CSN. Se ha reportado que afecta a personas entre la sexta y séptima década de vida así como una incidencia ligeramente mayor en mujeres.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de este tumor son similares al CCEQ; la inhalación de polvo de madera, cuero y exposición a químicos carcinogénicos sin embargo particularmente el desarrollo esta neoplasia maligna se asocia a su alta positividad al VPH de alto riesgo, se ha encontrado que 30-50% de los casos presenta VPHAR-Ta.<sup>23</sup>

Clínicamente el CCENQ se presenta sin sintomatología específica al igual que la mayoría de los carcinomas en esta región, su localización habitual son los senos maxilares o cavidad nasal. El pronóstico para el desenlace de esta neoplasia hasta el momento es poco claro sin embargo se ha reportado tasas de supervivencia similares dentro del grupo de los CSN a 5 años en el 60% de los casos. Estudios recientes asocian la positividad a VPH con una mejor supervivencia.

Histopatológicamente el CCENQ se caracteriza por su apariencia denominada como “tumor de células pequeñas, redondas y azules” formando nidos o cordones sólidos y gruesos de diferente tamaño, interconectados y de bordes suaves que a menudo suelen ser empujantes. Las células tumorales presentan un núcleo hipercromático y nucléolo prominente, relaciones alteradas del tamaño núcleo-citoplasma, este ultimo pudiendo observarse pálido acidófilo, anfófilo o vacuolado. La reacción estromal desmoplásica distintivamente es mínima y la actividad mitótica así como apoptótica es alta. Las necrosis suelen ser centrales y comunes en los nidos de células. Adicionalmente el CCENQ puede exhibir un patrón de organización papilar y una leve queratinización. <sup>8,23</sup> (Fig.17)

Dentro del perfil de inmunohistoquímica el CENQ presenta positividad difusa para citoqueratinas AE1/AE3, citoqueratinas de alto peso molecular CK5/6 o p63 y p40, así como negatividad para marcadores de diferenciación melanocítica, mioepitelial, muscular o neuroendocrina como por ejemplo EMA, S100 o NUT1. Los casos asociados a VPH pueden exhibir una positividad difusa a p16 sin embargo la presencia de VPH puede confirmarse mediante hibridación in situ o PCR. <sup>8</sup>



**Fig. 17** Microfotografía teñida con HyE. A CCENQ compuesto por células redondas de pequeño tamaño, escaso citoplasma y mínima reacción estromal B. CCENQ que exhibe bordes empujantes. Lewis J <sup>8</sup>

### 5.7.3 Carcinoma sinonasal indiferenciado

De acuerdo a la OMS el CSNI se define como un carcinoma indiferenciado de el tracto nasosinusal que no exhibe características de diferenciación glandular o escamosa y que no es posible clasificar de otra manera.<sup>40</sup>

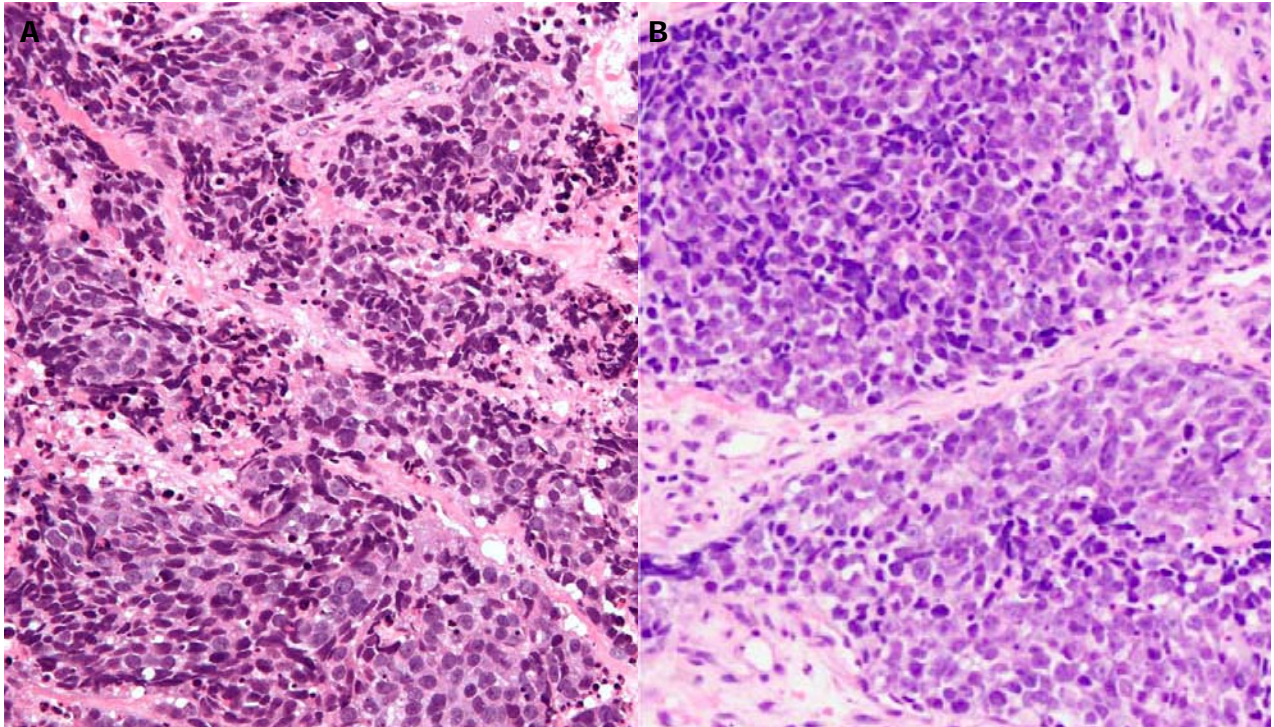
Epidemiológicamente el CSNI se caracterizado por ser una neoplasia poco frecuente pero altamente agresiva que acumula aproximadamente 3-5% de todos los CSN. La edad de presentación se encuentra en un rango ente los 10 a 80 años siendo la mayoría de los casos hombres caucásicos con una media de 57 años. Se estima que el radio de presentación hombres y mujeres es de 2:1 a 3:1.<sup>22,40</sup>

Los factores que pueden contribuir al desarrollo del CSNI continuan siendo inciertos, se ha sugerido que la exposición en industrias donde se generan partículas de madera, cuero, níquel o la minería, en combinación con el tabaquismo podrían estar asociados al desarrollo de esta neoplasia. Sin embargo debido a su baja incidencia y el limitado numero de casos reportados su etiología sigue siendo desconocida.

Clínicamente exhibe una sintomatología inespecífica en donde la obstrucción nasal proptosis, diplopía, aumentos de volumen periorbitales o síntomas oculares son comunes. Se localiza principalmente en cavidad nasal y senos etmoidales donde la invasión ósea suele ser común y rápida, con tumores de bordes difusos que superan habitualmente los 4cm. Al rededor del 60% de estos involucran la base de craneo así como nervios craneales. Debido a su alta agresividad la tasa de supervivencia es baja, < 20% de los pacientes sobreviven más de 5 años con una media de 22 meses.<sup>8,23</sup>

Histopatológicamente el CSNI se compone por lóbulos, cordones o trabéculas formadas por células de mediano a pequeño tamaño con características francamente malignas, un escaso citoplasma y ausencia de diferenciación escamosa o glandular, pleomorfismo celular, núcleos que varían de hiper cromáticos a vesiculares, redondos u ovals, nucleolos prominentes y áreas de necrosis fácilmente identificables, así como el aumento de figuras mitóticas.<sup>4,22</sup> **(Fig. 18)**

Los estudios adicionales de inmunohistoquímica para el CSNI muestra posibilidad a citoqueratinas CK7, CK8, CK18, pancitoqueratinas (AE1/AE3); negatividad para CK6/7, s100, CD45 y p40; posibilidad variable para p63, EMA y NSE. Adicionalmente el CSNI es consistentemente positivo a p16 independientemente del estatus de VPH. <sup>22,23</sup>.



**Fig. 18** Microfotografía teñida con HyE. A CSNI compuesto por cordones de células que exhiben pleomorfismo celular y nuclear, núcleos hiper Cromáticos, abundantes mitosis. B. CSIN compuesto por lóbulos interconectados con células de las mismas características Vaziri y col.<sup>40</sup>

#### 5.7.4 Carcinoma con alteraciones en el gen NUTM1

El carcinoma NUT o carcinoma con alteraciones en el gen NUTM1 (CNUT), es una neoplasia inusual poco diferenciada y altamente agresiva.

Debido a la baja incidencia de este carcinoma los datos epidemiológicos son escasos, las series con mayor número de casos reportan una media de edad de 37 años en donde el rango de edad oscila de los 9 a los 66 años, además se sugiere una ligera predominancia en mujeres.<sup>32</sup>

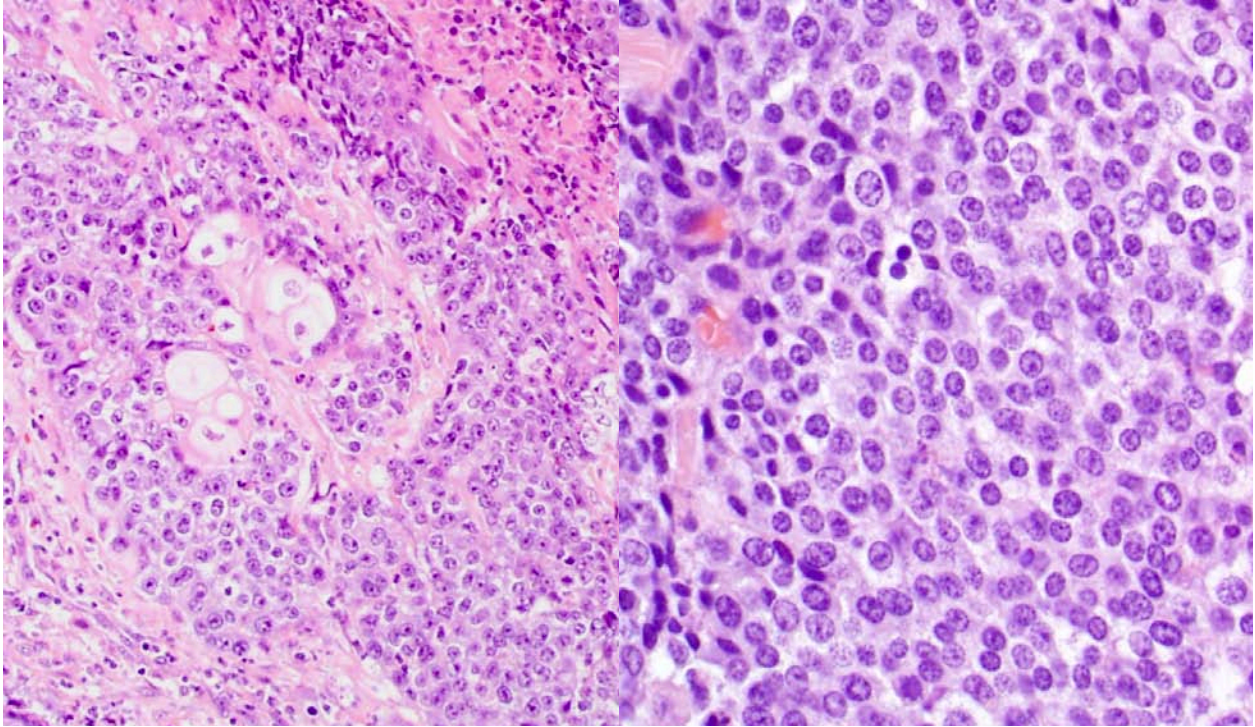
Clínicamente inespecífico el CNUT se relaciona con tumores de crecimiento rápido que debido a su comportamiento invasivo pueden causar dolor, obstrucción nasal, epistaxis y proptosis. Se localiza principalmente en cavidad nasal y senos paranasales anatómicamente asociados a la línea media. Se ha reportado que al rededor del 50% de los casos involucran nodos linfáticos o metástasis a distancia. Debido a su comportamiento la media de edad que hasta el momento ha sido reportada son 9 a 12 meses. <sup>23, 32</sup>

Histopatológicamente el CNUT puede compartir características con carcinomas poco o completamente indiferenciados. Se trata de una neoplasia altamente celular que tiende a desarrollarse dentro de la submucosa sinusal y se compone por islas o cordones formados por células de mediano a pequeño tamaño, monótonas, de núcleo redondo u oval, con cromatina vesiculada, nucléolo prominente y escaso citoplasma. Ocasionalmente puede presentar áreas focales de diferenciación escamosa o queratinización abrupta que alterna con áreas poco diferenciadas. La infiltración a estructuras adyacentes, áreas de necrosis, figuras mitóticas así como infiltrado inflamatorio son muy frecuentes. <sup>4,23</sup> (Fig. 19)

Debido a su similitud con CSN escasamente diferenciados así como el bajo número de casos reportados el CNUT suele ser diagnosticado erróneamente por lo que los estudios auxiliares son de gran importancia. Dentro del perfil de inmunohistoquímica marcadores como p63, p40 y citoqueratinas son positivos; marcadores de



diferenciación neuroendocrina como proteína S-100, cromogranina o p16 son focal y ocasionalmente positivos; mientras que la proteína NUT que solo se encuentra en estos carcinomas y en células germinales muestra una marcada positividad.<sup>23,32</sup>



**Fig. 19.** Microfotografía teñida con H&E. CNUT compuesto por una proliferación de células monótonas, de cromatina vesiculada y áreas de diferenciación escamosa. Rooper L. M.D. NUT carcinoma. PathologyOutlines.

### 5.7.5 Carcinoma Sinonasal Multifenotípico Asociado a VPH

Anteriormente descrito como carcinoma con características adenoideo quísticas relacionado a VPH. El ahora CMS-VPH es una neoplasia particularmente restringida a la región sinonasal y fuertemente asociada con el VPH tipo 33; hecho que contribuye a su actual nombre.

Se presenta en un amplio rango de edad desde la segunda a la novena década de vida años, con una media 50 años, siendo los casos en mujeres más ligeramente más frecuentes 57% en comparación con el género masculino 47%.<sup>9</sup>

Clínicamente el CMS-VPH se presenta a menudo con síntomas como la obstrucción nasal, epistaxis, flujo nasal, dolor y alteraciones oculares. Para este tumor la cavidad nasal y el seno maxilar o etmoidal son los sitios principales de desarrollo. Se ha encontrado que el tamaño de los tumores oscila entre 1 a 8 cm y que al menos en el 36% de los pacientes el tumor ha presentado una recurrencia.<sup>9</sup>

Debido a su reciente descripción el pronóstico y desenlace reales de la enfermedad se desconocen. Dentro de la serie con más casos descrita en la actualidad ninguno de los pacientes se reportó como muerte a causa de CMS-VPH, hasta ese momento la mayoría de los pacientes continuaban vivos sin evidencia de enfermedad.

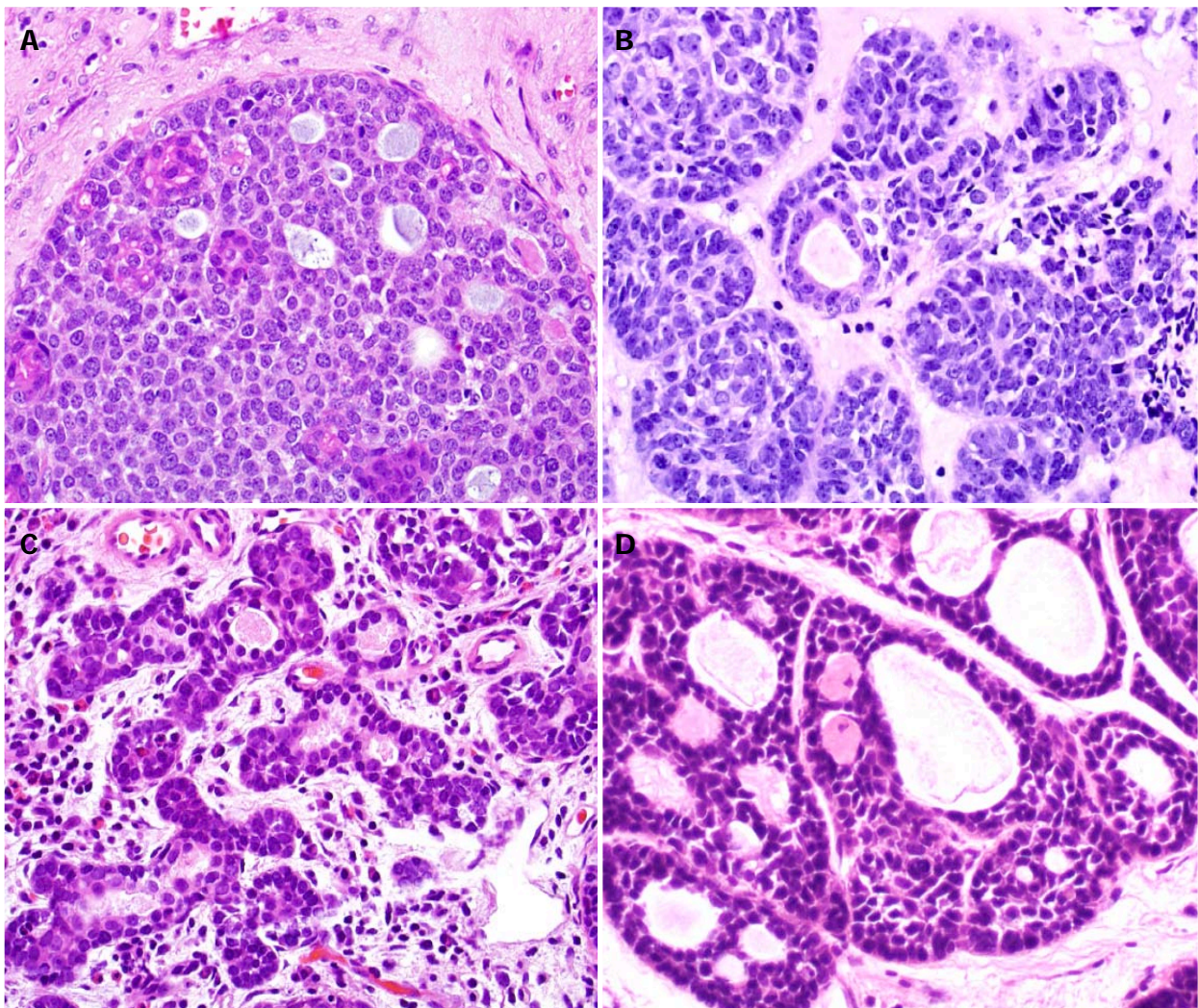
Histopatológicamente esta neoplasia esta compuesta por proliferaciones altamente celulares de células eosinofílicas de mediano o pequeño tamaño, las cuales se organizan amplia variedad de patrones de crecimiento dentro de un mismo tumor, siendo los más frecuentes el sólido - lobular seguido del cribiforme, basaloide, y en menor proporción el tubular, y quístico. **(Fig. 20)** <sup>9,24</sup>.

El CMS-VPH se considera una neoplasia bifásica, debido a la presencia de células eosinófilas dúctales que se sitúan dentro de los lóbulos que conforman el patrón sólido; y células de morfología basaloide o plasmocitoide, con núcleo hipercromático y citoplasma claro que comúnmente pueden mostrar diferenciación mioepitelial.



La displasia escamosa superficial así como núcleos centrales de características fibrovasculares dentro del patrón sólido son hallazgos frecuentes. Las áreas de necrosis y figuras mitóticas son habituales. <sup>24</sup>

Para el CMS-VPH la presencia de VPH es confirmada mediante hibridación in situ, PCR o P16, considerándose positivo, solo si se encuentra citoplasmática y nuclearmente en el 70% de las células tumorales. Marcadores como calponina, proteína S100, SMA, son positivos mientras que P40 y P63 suelen mostrar positividad en las células con diferenciación mioepitelial. <sup>9,24</sup>



**Fig. 20.** Microfotografías. Espectro de patrones de organización histológicos del CMS-VPH. (A) Sólido lobular (B) Basaloide (C) Tubular (D) Adenoideo quístico. J. Bishop y col. <sup>9</sup>.



### **5.7.6 Carcinoma sinonasal indiferenciado deficiente de SMARCB1/INI1.**

Los carcinomas deficientes de SMARCB1/INI1 son un grupo de tumores que característicamente tienden a mostrar una citomorfología denominada como rabdoide, resultado de la inactivación de este gen supresor tumoral.

Las neoplasias sinonasales deficientes de SMARCB1 son un subtipo histológico recientemente descrito que representa aproximadamente el 6% de todos los CSN. El rango de edad en la que se estos tumores se presentan oscila entre los 30 a 70 años, sin diferencias significativas en la incidencia por cada genero.<sup>33</sup>

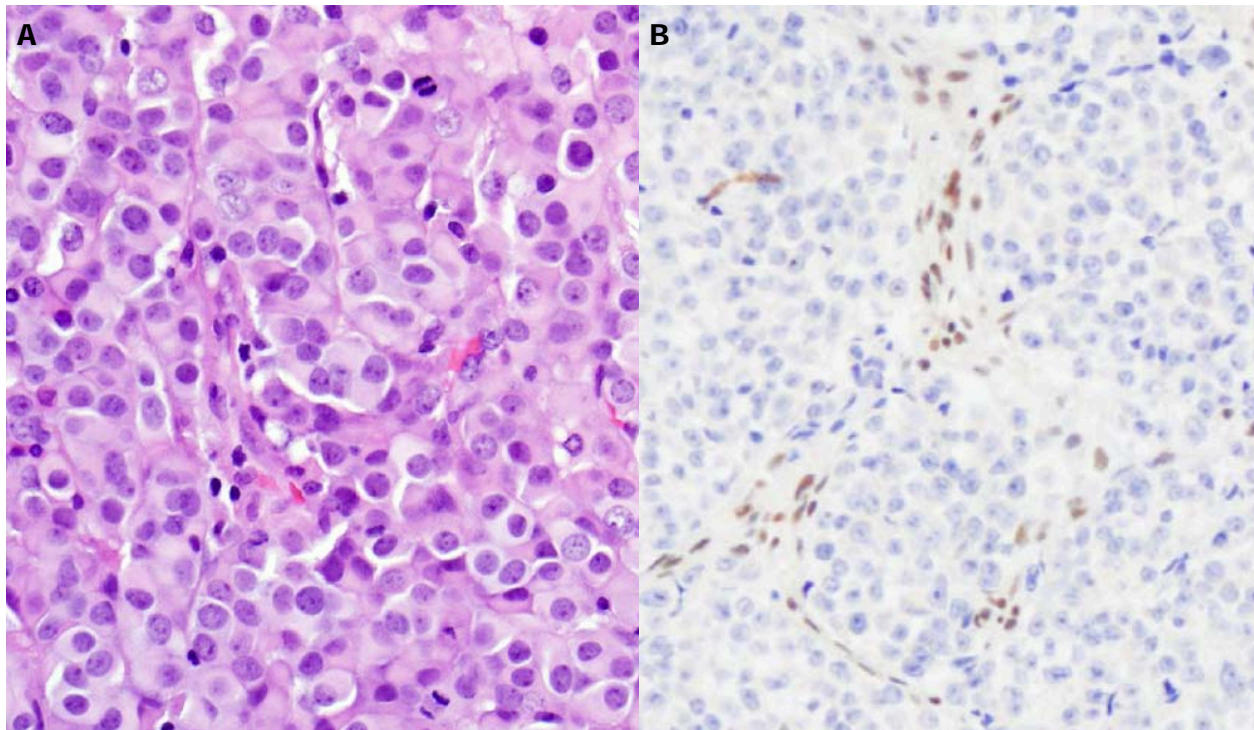
Clínicamente los CSN deficientes de SMARCB1 exhiben un comportamiento agresivo y se consideran altamente infiltrares. Inicialmente se presentan con síntomas como dolor facial, obstrucción nasal y síntomas oculares como visión borrosa o lagrimeo. La localización habitual para estos tumores son los senos etmoidales, seguidos de los maxilares y frontales, extendiéndose a estructuras adyacentes como la órbita ocular y base de craneo.<sup>30</sup>

El pronostico para estos tumores malo, principalmente por el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. Datos estadísticos recientes revelan que al redor del 45% de los pacientes mueren con enfermedad, 50% desarrollan metástasis a distancia, mientras que tasa de supervivencia oscila los 12 a 44 meses con una media de 22.<sup>33</sup>

Histopatológicamente estos neoplasia se organizarse en nidos e islas anastomosantes de células de pequeño tamaño las cuales pueden mostrar una morfología rabdoide, plasmocitoide o formar comúnmente un patrón basaloide. Las células presentan un núcleo redondo y grande, nucléolo prominente y escaso citoplasma. Las islas, cordones o nidos pueden encontrarse separadas por bandas de un estroma fibroso. La necrosis tumoral suele ser un hallazgo común y el rango de mitosis por campo de alto poder suele ser elevado. <sup>30</sup> (Fig. 21)

Debido a la ausencia de diferenciación escamosa o glandular para diagnóstico diferencial suele considerarse el SNUC, el CNUT y el CCENQ.<sup>4</sup>

Los hallazgos por inmunohistoquímica demuestran una posibilidad consistente para citoqueratinas como el coctel AE1/AE3 y una posibilidad variable para marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina. En la mayoría de los casos la proteína NUT1, actina y cromogranina son negativos.<sup>30</sup>



**Fig. 21.** Microfotografía teñida con HyE / IHQ INI1. A Neoplasia deficiente de SMARCB1, compuesta por cordones de células de morfología rabdoide a plasmocitoide. B. Pérdida de la expresión nuclear de INI1. Justin A. Bishop, M.D.<sup>30</sup> Vaziri y col.<sup>40</sup>

## **5.8 Factores de promoción tumoral en los carcinomas sinonasales**

En la actualidad los mecanismos que conducen al desarrollo de los CSN así como los factores involucrados para su origen continúan siendo temas debatidos. Con el paso del tiempo, el desarrollo de la tecnología y los avances en el entendimiento de estas entidades los investigadores han establecido con mayor certeza una serie de elementos que en conjunto pueden originar un microambiente capaz de provocar la inestabilidad genómica, modificar los mecanismos de control del ciclo celular y conducir a la carcinogénesis.

Para los CSN el rol de la Inflamación crónica juega un papel muy importante. Se ha encontrado que la inhalación de pequeñas partículas generadas en diversas industrias puede inducir la activación de macrófagos que sintetizan y secretan citoquinas encargadas de la promoción y mantenimiento de la respuesta inflamatoria por periodos prolongados.

## **5.9 Virus del Papiloma Humano (VPH)**

Los virus del papiloma son un extenso grupo de virus de ADN bicatenario que infectan a una amplia gama de huéspedes. Estos virus pertenecen a la familia *Papillomaviridae* la cual se agrupa en 16 géneros y son específicos para cada especie. Los VPH en el caso de los seres humanos se agrupan en 5 géneros entre los cuales se reconocen más de 150 genotipos específicos.<sup>28</sup>

La infección por VPH puede designarse inicialmente como latente, en donde las células o tejidos no manifiestan signos de enfermedad. Esta infección puede resolverse gracias al correcto funcionamiento del sistema inmune, aunado a un mecanismo autolimitante del VPH, en donde la expresión de los productos del ADN viral es cuidadosamente regulada y solamente se da en momentos específicos y en cantidades controladas. Sin embargo, cuando la infección persiste las lesiones pueden manifestarse clínicamente o bien adquirir un estado de resistencia o regresión; factores como el genotipo viral, carga viral, tabaquismo, dietas pobres en minerales y principalmente comportamiento sexual han sido asociados con la progresión de estas lesiones.<sup>28, 29</sup>

Esencialmente las manifestaciones clínicas se localizan en el tejido epitelial, involucrando sitios cutáneos y superficies mucosas que recubren genitales, ano, boca o vías respiratorias. Se ha encontrado que más de 40 genotipos específicos infectan las superficies mucosas.<sup>29</sup>

Debido a la contundente evidencia que liga a este virus con una amplia variedad de carcinomas y su capacidad para inducir a la transformación celular maligna, los VPH se han clasificado en genotipos de alto riesgo y genotipos de bajo riesgo<sup>29</sup> (**Tabla 3**)

### **5.10 Inducción de la carcinogénesis por el Virus del Papiloma Humano**

El mecanismo oncogénico mediado por virus requiere de dos principios fundamentales: La inserción de genes transformadores de origen viral en el genoma celular, para permitir la codificación de proteínas que contribuyen a la transformación tumoral; y la transducción, un proceso mediante el cual el ADN celular normal se incorpora al genoma viral; este virus al infectar otra célula transferirá entonces un fragmento del ADN transducido e inducirá su proliferación al favorecer la mutación de protooncogénos a oncogénos.<sup>27</sup>

Los proto-oncogenes participan en la codificación, regulación y diferenciación normal de una célula. Sin embargo cuando sufren una modificación en su estructura son denominados oncogénos; Estos son activados por uno o más mecanismos: Mutaciones puntuales, deleciones, traslocaciones, inserciones de fragmentos de ADN en proximidad a un oncogén, virus oncogénicos modificantes, entre otros.

El genoma del virus del VPH posee una región capaz de codificar las proteínas tempranas virales E1, E2, E4, E5, E6, y E7 necesarias para la replicación viral y relacionadas a la inmortalización de los queratinocitos. El desarrollo neoplásico ligado a VPH de alto riesgo se ha investigado principalmente en carcinomas cervicales. En donde se describe el papel de las oncoproteínas E6 y E7 cuya interacción en diversos sitios celulares provoca una serie de eventos que conducen a la inestabilidad cromosómica y carcinogénesis.<sup>28</sup>

Dentro de los cambios más importantes que estas oncoproteínas inducen en las células infectadas destacan: La inactivación y degradación de la proteína p53, que regula la expresión de genes involucrados en ciclo celular y la apoptosis; el aumento de la actividad y transcripción del gen para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un inductores importante en la angiogénesis; la inactivación de proteínas como la paxilina, encargada del mantenimiento de la estructura epitelial; la interacción e inhibición del factor regulador de interferón (IRF-3) que induce por parte del sistema inmune la progresión a la apoptosis celular; la degradación de la proteína del retinoblastoma, (pRB) una proteína supresora de tumores y principal reguladora del ciclo celular en la fase G1 a S. <sup>27,28</sup>

### **5.11 Métodos de detección para VPH**

Los métodos para detectar VPH en lesiones de cabeza y cuello son diversos, destacando la reacción en cadena de polimerasa (PCR) como la técnica molecular más utilizada, seguida de la hibridación in situ (ISH), e inmunohistoquímica (IHQ). Todos estos recursos presentan distintos rangos de sensibilidad y especificidad.

Las técnicas que utilizan hibridación de ácidos nucleicos marcados para detectar VPH como Southern blot o Dot Blot reportan una alta especificidad pero su sensibilidad suele ser menor en comparación con la PCR, que esencialmente trata de la amplificación una región del ADN del VPH o ARN. Sin embargo se debe entender que a pesar de la detección ADN viral, este hallazgo por si solo no indicaría la participación activa de este virus con un conductor oncogénico por lo que se ha sugerido la combinación de técnicas para determinar una infección potencialmente conlleve a la tumorigéneis, por ejemplo: La expresión citoplasmática y nuclear de p16 ambas en un 70% + la identificación de ADN viral mediante PCR.<sup>7</sup>

Métodos que permiten discernir con mayor precisión si existe una infección latente o transcripcionalmente activa utilizan la detección microRNA de E6 y E7 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa. Sin embargo parecen ser técnicas que precisan de mayores recursos económicos.<sup>7</sup>

## **5.12 Estadificación oncológica de los carcinomas sinonasales**

Los sistemas de estadificación son una herramienta de gran utilidad clínica utilizada para determinar extensión de la enfermedad así como para establecer el tipo de tratamiento más adecuado para cada caso. La estadificación oncológica de los tumores sinonasales se fundamenta en la inspección clínica inicial, resultados de los exámenes, biopsias y pruebas de imagen que podrían haberse realizado. O bien si una cirugía se ha realizado previamente esta estadificación puede complementarse y determinarse de manera postquirúrgica.

Una correcta estadificación adquiere relevancia al establecerse que dependiendo de ella el plan de tratamiento deberá ser idóneo para cada paciente. El sistema de más utilizado para los cánceres de CN y SPN es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), el cual está basado en 3 aspectos fundamentales:

**T. La extensión del tumor principal.**

**N. La Propagación a los ganglios linfáticos cercanos.**

**M. La propagación a sitios distantes o metástasis.**

Los estadios de los carcinomas en CN y SPN son ligeramente diferentes, según el lugar donde comienza el cáncer, por lo que este sistema se divide en 2 grupos:

- Carcinomas que comienzan en la CN o el laberinto etmoidal (**Tabla 4**)
- Carcinomas que comienzan en el SM (**Tabla 5**)

**Tabla 4. Estadificación oncológica para CSN que comienzan en CN o LET**

Etapa AJCC	TNM	Descripción
0	Tis N0 M0	<p>El tumor se encuentra solo en el estrato epitelial superficial de la mucosa que recubren el interior de la cavidad nasal o el senos etmoidales y no ha crecido más (Tis)</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
I	T1 N0 M0	<p>El tumor ha profundizado, pero está solo en una parte de CN o el seno etmoidal (podría haber crecido hacia el tejido óseo) (T1).</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
II	T2 N0 M0	<p>El tumor ha crecido en más de una parte de la CN o el seno etmoidal, o está tanto en la cavidad nasal como en el seno etmoidal (T2).</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
III	T3 N0 M0	<p>El tumor ha crecido hacia el costado o la parte inferior de la órbita ocular, el paladar, la placa cribiforme (el hueso que separa la nariz del cerebro) y / o el seno maxilar (T3).</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
	T1-T3 N1 M0	<p>El tumor podría haber crecido o no fuera de la CN o del seno etmoidal y hacia estructuras cercanas (T1 a T3)</p> <p>Diseminación a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor y no mide más de 3 cm de ancho (N1)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV A	T4a N0 o N1 M0	<p>El tumor creció hacia la parte frontal de la órbita ocular, piel de la nariz o la mejilla, el seno esfenoidal, el seno frontal o ciertos huesos de la cara (placas pterigoideas). Se conoce como enfermedad local moderadamente avanzada (T4a).</p> <p>Sin diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0) o se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor midiendo &lt; 3 cm de ancho (N1)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>

IV A	T1-T4a N2 M0	<p>El tumor podría haber crecido o no hacia estructuras fuera de la cavidad nasal o el seno etmoidal (en cuanto a enfermedad moderadamente avanzada) (T1 a T4a).</p> <p>El cáncer es N2 cuando existe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor y es &gt; 3 pero &lt; 6 a cm de ancho.</li> <li>• Diseminación a más de un ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor, ninguno &gt; a 6 cm de ancho.</li> <li>• Diseminación hasta al menos un ganglio linfático del otro lado del cuello, ninguno mide más de 6 cm de ancho.</li> </ul> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV B	T4b N0-3 M0	<p>El tumor crece hacia la parte posterior de la órbita, el cerebro, la duramadre, algunas partes del cráneo como el clivus o la fosa craneal media, nervios craneales o la nasofaringe. (Enfermedad local muy avanzada o T4b)</p> <p>Puede existir diseminación a o no a ganglios linfáticos.</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV B	Cualquier T N3 M0	<p>El tumor podría haber crecido o no en estructuras fuera de la cavidad nasal o el seno etmoidal (cualquier T)</p> <p>Diseminación al menos a un ganglio linfático que mide más de 6 cm de ancho o diseminación a un ganglio linfático con crecimiento fuera del mismo. (N3).</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV C	Cualquier T Cualquier N M1	<p>Cualquier T, podría haber diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N).</p> <p>Existe diseminación partes distantes del cuerpo (M1).</p>

American Cancer Society. Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer Staging [Internet]  
[www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017 [citado 5 enero 2021].



**Tabla 5. Estadificación oncológica para CSN que comienzan en senos maxilares**

Etapa AJCC	TNM	Descripción
0	Tis N0 M0	<p>El tumor está solo en la capa superficial de células que recubren el interior del SM y no ha crecido más profundamente (Tis).</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
I	T1 N0 M0	<p>El tumor se ha vuelto más profundo, pero está solo en el tejido que recubre el seno (la mucosa) y no crece hacia el hueso.</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
II	T2 N0 M0	<p>El tumor ha comenzado a crecer hacia algunos de los huesos del SM, además del hueso de la parte posterior del seno. (T2).</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
III	T3 N0 M0	<p>El tumor ha crecido hacia la parte posterior del SM o hacia el seno etmoidal, los tejidos debajo de la piel, el costado, o la parte inferior de la órbita ocular (T3)</p> <p>No existe diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
	T1-T3 N1 M0	<p>El tumor podría haber crecido o no en estructuras fuera del seno maxilar (T1 a T3).</p> <p>Diseminación a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor que no mide más de 3 cm de ancho (N1)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV A	T4a N0 o N1 M0	<p>El tumor creció hacia la piel de la mejilla, la parte frontal de la órbita, la placa cribiforme, el seno esfenoidal, el seno frontal o procesos pterigoideas o la fosa infratemporal. (Enfermedad local moderadamente avanzada o T4a).</p> <p>Sin diseminación a ganglios linfáticos cercanos (N0) o se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor midiendo &lt; 3 cm de ancho (N1)</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>

IV A	T1-T4a	El tumor podría haber crecido o no hacia estructuras fuera de la del SM (T1 a T4a).
	N2 M0	<p>El cáncer es N2 cuando existe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseminación a un solo ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor y es &gt; 3 pero &lt; 6 a cm de ancho.</li> <li>• Diseminación a más de un ganglio linfático del mismo lado del cuello que el tumor, ninguno &gt; a 6 cm de ancho.</li> <li>• Diseminación hasta al menos un ganglio linfático del otro lado del cuello, ninguno mide más de 6 cm de ancho.</li> </ul> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV B	T4b	El tumor crece hacia la nasofaringe detrás de la cavidad nasal. La parte posterior de la órbita ocular, meninges, cerebros algunas partes de la base del el cráneo (fosa craneal media o clivus), (Enfermedad local muy avanzada T4b)
	N0-3 M0	<p>Puede existir diseminación a o no a ganglios linfáticos.</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV C	Cualquier T	El tumor podría haber crecido o no en estructuras fuera del SM
	Cualquier N M1	<p>Diseminación al menos a un ganglio linfático que mide más de 6 cm de ancho o diseminación a un ganglio linfático con crecimiento fuera del mismo. (N3).</p> <p>No existe diseminación partes distantes del cuerpo (M0).</p> <p>Cualquier T, podría haber diseminado o no a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N).</p> <p>Existe diseminación partes distantes del cuerpo (M1).</p>

American Cancer Society. Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer Staging [Internet]  
[www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017 [citado 5 enero 2021]

### 5.13 Tratamiento de los tumores sinonasales

Generalmente el complejo tratamiento de las neoplasias sinonasales requiere de el esfuerzo coordinado de todo un equipo multidisciplinario. Desde el diagnóstico que comúnmente se realiza en estadios avanzadas de la enfermedad queda implícito el desafío que representan estas entidades al involucrar estructuras de vital importancia.

La resección craneofacial abierta o endoscópica seguida de la radioterapia postoperatoria es actualmente considerada para la gran mayoría de pacientes con enfermedad localmente avanzada. Es bien aceptado que los tumores sinonasales son sensibles a la radioterapia por lo que el uso de esta alternativa de tratamiento así como la cirugía o combinaciones debe ser con base en las particularidades de cada caso; ubicación y tamaño del tumor primario, estructuras comprometidas, condición médica, subtipo histológico y principalmente la estadificación oncológica (**tabla 6**).<sup>25</sup>

**Tabla 6. Tratamiento para CSN que se desarrollan en el SM**

Estadio AJCC	Tratamiento de acuerdo a estadificación según ACS
<b>Etapa I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maxilectomía incluyendo resección de la mucosa que recubre al SM.</li> <li>• Ocasionalmente el tratamiento de radioterapia es utilizado antes de la cirugía para reducir las dimensiones del tumor y facilitar la resección.</li> <li>• La RT postoperatoria en la mayoría de nos casos no es necesaria si el tumor fue removido completamente con márgenes adecuados.</li> </ul>
<b>Etapa II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CSN en etapas I y II parcialmente reseçados, con márgenes positivos e invasión perineural son tratados con RT después de la cirugía.</li> <li>• RT es sugerida para CSN con patrón tipo “adenoideo quísticos”</li> </ul>
<b>Etapa III y IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La RT esta indicada comúnmente p/ reducción del tamaño del tumor.</li> <li>• Ocasionalmente la RT + QT se indica para facilitar la resección.</li> <li>• Tratamiento quirúrgico + disección de cuello si existe diseminación a los ganglios linfáticos.</li> <li>• RT postoperatoria de la zona intervenida</li> </ul>
<b>Etapa IV B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor no resecable, frecuentemente se utilizan combinaciones de RT o QT + terapia dirigida para disminuir el tamaño del tumor.</li> <li>• En CSN suele utilizarse Cetuximab</li> </ul>

El Rol de la quimioterapia para el tratamiento de los CSN no se ha establecido con claridad, pocos estudios han investigado el papel de esta terapia sin embargo recientemente se ha encontrado una aparente disminución en el daño colateral a otros órganos al utilizar cisplatino, paclitaxel e ifosfamida en pacientes con CSN localmente invasivos, aunque también se ha informado sobre la su frecuente toxicidad. Por lo que actualmente la quimioterapia se sugiere para pacientes con afecciones médicas que imposibiliten una intervención quirúrgica adecuada o baja tolerancia a la RT.<sup>26</sup>

Recientemente un estudio retrospectivo que utilizó la base de datos nacional del cáncer del colegio nacional de cirujanos en USA, realizado por la universidad de Iowa. Pudo establecer con precisión cuales son alternativas de tratamiento para CSN primarios más utilizadas, en conjunto o en combinación, y con base en la clasificación TNM. (tabla 7)<sup>36</sup>.

<b>Tabla 7. Tratamiento para CSN de acuerdo al TNM</b>			
<b>Estadio</b>	<b>Cirugía</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>Quimioterapia</b>
<b>T1 a 2, N0, M0</b>	Solo cirugía 54.% Más disección de cuello 22%	Solo en combinación con cirugía 42%	Poco frecuente Depende del estadio
<b>T3 a T4a, N0, M0</b>	Solo cirugía 21% Combinada con RT o QT 77% Más disección de cuello 56%	Poco frecuente Depende del estadio	
<b>T1 a T4a, N+, M0</b>	Solo cirugía 17% Combinada con RT o QT 78% Más disección de cuello 91%	Solo RT o QT 4%	
<b>T4b, N0 a 3, M0</b>	Solo en combinación con RT o QT 4%	Solo RT o QT 82%	
<b>M1</b>	Sin datos	Solo RT o QT 86%	

## **6. Planteamiento del problema**

Los carcinomas sinonasales son reconocidos como un grupo de neoplasias con un comportamiento biológico especialmente agresivo que con frecuencia conducen al tratamiento quirúrgico radical mutilante y en la mayoría de los casos a la muerte. Estos tumores presentan una alta tasa de recurrencia y la mayoría de ellos desafortunadamente son diagnosticados de manera tardía lo representa en estas etapas avanzadas un mal pronóstico para los pacientes afectados.

Durante las últimas décadas se han identificado diversos factores ligados al desarrollo de los CSN, destacando principalmente los riesgos ocupacionales, lesiones preexistentes y los virus con potencial oncogénico como el VPH, el cual ya ha establecido en carcinomas de cérvix y orofaringe como un factor desencadenante y podría intervenir en el desarrollo de los tumores sinonasales, aunque, hasta el momento las particularidades o características específicas que tendrían los carcinomas de la región sinonasal positivos al VPH son poco claras.

## **7. Justificación**

Los CSN son un grupo neoplasias morfológicamente complejo que exhiben una amplia variedad de patrones de crecimiento, patrones de infiltración, distintos grados de maduración escamosa y cambios en estromales entre los diferentes carcinomas que comprenden este grupo. Esta diversidad representa un reto para el diagnóstico, pronóstico y establecimiento del plan de tratamiento ya que hasta el momento no ha sido posible asegurar que el comportamiento biológico de los CSN dependa específicamente de estos estatutos morfológicos.

Al determinar de una manera más precisa que características y particularidades morfológicas se presentan con mayor frecuencia en los carcinomas que acumulan el

mayor numero de casos dentro del grupo (CCEQ y CCENQ) se podrá contribuir a que el diagnostico pueda realizarse de manera más eficiente y a su vez dirigir al paciente a un plan de tratamiento más individualizado, evitando en los casos donde el tratamiento quirúrgico fuera necesario una cirugía extensa o mutilante.

## **8. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los hallazgos anatomopatológicos de mal pronóstico de los carcinomas epidermoides del tracto sinonasal?

## **9. Objetivo General**

Determinar la relación que existe entre los hallazgos anatomopatológicos de los carcinomas epidermoides primarios de la región sinonasal y la influencia de estos en el comportamiento biológico y progresión tumoral.

## **10. Objetivos Específicos**

- Describir la distribución por género, localización, edad, ocupación, y estadio clínico de la población de estudio y la muestra.
- Clasificar histológicamente bajo los parámetros morfológicos de la OMS a los carcinomas originados en la región sinonasal.
- Determinar y describir la distribución de los hallazgos morfológicos de la muestra (patrón de crecimiento, maduración escamosa y cambios estromales)

- Determinar la estructura anatómica mas involucrada distante al epicentro tumoral en la muestra así como el tamaño y estructuras afectas.

## 11. Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacioal	Tipo de variable
Patrón de crecimiento	Característica histológica que se refiere al ordenamiento u organización que adopta el tumor.	Patrón histológico (Nidos, islas, cordones, células sueltas etc. )	<b>Dependiente</b> Cualitativa
Desmoplasia	Característica histológica que se refiere a la colagenización del estroma de un tumor.	Tipo 1 (inmadura) Tipo 2 (madura)	Dependiente Dicotómica
Fibrosis	Exceso de tejido conectivo fibroso como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo.	Porcentaje de fibrosis en el material analizado	Dependiente Cuantitativa Progresiva
Necrosis	Espectro de cambios morfológicos en las células los cuales que conducen a la muerte de las mismas en los tejidos vivos.	Porcentaje de necrosis en el material analizado	Dependiente Cualitativa Progresiva
TATE (Infiltrado eosinofílico tisular asociado a tumor)	Conjunto de características histológicas o hallazgos morfológicos encontrados en el estroma de un tejido asociados a la presencia de un tumor.	I. < 5 / 8x40 x CSF II. 5-15 / 8x40 x CSF III. 16-25 / 8x40 x CSF IV. > 50 / 8x40 x CSF	Dependiente Cualitativa Nominal
Grado de maduración escamosa	Grado en el que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan a las células del tejido epitelial que las origina.	Porcentaje de maduración escamosa.	Dependiente Cualitativa Progresiva
Localización primaria del tumor	Ubicación inicial de la región sinonasal en la cual se reporta o se refiere la presencia del tumor por primera vez.	Ubicación del tumor en los SPN: Senos maxilares, etmoidales, frontales o esfenoidales	Dependiente Cualitativa Nominal
Carcinoma de células escamosas queratinizante	Neoplasia maligna que se desarrolla a partir del revestimiento epitelial de las cavidades respiratorias superiores.	Clasificación OMS 2017	Cualitva Nominal
Carcinoma de células escamosas no queratinizante	Neoplasia maligna que se desarrolla a partir del revestimiento epitelial de las cavidades respiratorias superiores	Clasificación OMS 2017	Cualitativa Nominal

## 12. Tipo de estudio

**Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo, transversal

- Manipulación y participación de los investigadores

### a) Observacional

b) Experimental

- Grupo de comparación del estudio

**Descriptivo** (Se contará con una población o muestra que se pretende describir en función de un grupo de variables)

- Tipo de seguimiento del estudio

a) **Transversal** (Los datos se obtendrán en una sola ocasión)

b) Longitudinal (Los datos se obtienen en más de una ocasión, subsecuentemente)

- Mecanismo de recolección de datos

a) **Retrospectivo** (Eventos o hechos ya registrados: Expedientes clínicos electrónicos y material disponible como laminillas o bloques de parafina)

b) Prolectivo (Fuentes de primera instancia)

### Universo del estudio

Todos los casos de carcinomas sinonasales registrados en el sistema INCaNet del Instituto Nacional de Cancerología de México que cuenten con material disponible, dentro de periodo comprendido entre el año 2006 a de 2017.



## 13. Materiales

- **Institucionales**

Solicitud y autorización para el ingreso al sistema INCaNet, el cuál cuenta con bases de datos y expedientes electrónicos de los pacientes que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN) La utilización de este recurso será utilizado única y específicamente para realizar la búsqueda de expedientes que sugieren el diagnóstico de neoplasias sinonasales. Respetando y resguardando los datos personales a los que se tiene acceso por parte dicho instituto.

Material diagnóstico disponible de los casos o expedientes que cumplan con los criterios de inclusión (laminillas y bloques de cera) perteneciente y proporcionado por el INCAN

- **Humanos**

Responsables del proyecto (2) Asesores (1)

- **Materiales e insumos.**

Bolígrafo, marcador, libreta de apuntes, computadora portátil con acceso internet, memoria USB.

Instrumento de recolección de datos (**Anexos**)

Material bibliográfico impreso. Artículos obtenidos como resultado de la búsqueda electrónica en revistas indexadas como Pubmed entre otras.

- **Equipo de laboratorio**

Equipo de laboratorio necesario para la técnica de microscopía óptica

- **Financiamiento**

A cargo de los responsables del proyecto.

## 14. Metodología

- **Primera etapa:** Búsqueda y revisión sistemática de la literatura reciente en las plataformas electrónicas como Pubmed sobre el tema “Carcinomas sinonasales” para la elaboración de marco teórico y protocolo de investigación.
- **Segunda etapa:** Búsqueda y selección de casos que cumplan con criterios de inclusión en la base de datos INCaNet para determinar la muestra del estudio.
- **Tercera etapa:** Clasificación histológica bajo los parámetros morfológicos de la OMS. Se revisa cada uno de los casos de la muestra para obtener mediante técnica de microscopía óptica el diagnóstico histopatológico, determinar patrón de crecimiento, patrón de infiltración, maduración escamosa, cambios en el estroma, necrosis, presencia de invasión al espacio vascular o intraneural entre otras características.
- **Cuarta etapa:** Análisis e integración de los resultados.

## 15. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

Se incluyen todos los casos con diagnóstico de carcinoma epidermoide que involucren los la región sinonasal, obtenidos del sistema INCaNet.

Se incluyen los casos ya cuenten con diagnóstico histopatológico específico de CCEQ y CCENQ.

Casos que cuenten con datos clínicos del paciente como edad al diagnóstico, género, localización tumoral, tratamiento, seguimiento y desenlace de enfermedad.

- **Criterios de exclusión**

Se excluyen los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma sinonasal que no cuenten con bloques que parafina o laminillas del caso ya que no se podrán realizar nuevos niveles para su observación.

Se excluyen los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma sinonasal que no cuenten con seguimiento y datos clínicos.

- **Criterios de eliminación**

Se eliminan los casos con diagnóstico histopatológico de otras neoplasias sinonasales que no correspondan a carcinomas.

Se eliminan los casos cuyo número de expediente sea incorrecto se haya registrado incorrectamente no se encuentre disponible en el sistema INCaNet.

## **16. Población del estudio**

Por conveniencia (N) = 582

Tamaño de la muestra: (n) = 45

## 17. Resultados

### 17.1 Análisis estadístico descriptivo

Durante la segunda etapa que comprendió el estudio, un total de 582 expedientes (**N**) registrados en el sistema electrónico INCaNet como "biopsia de tumor sinonasal" entre los años 2006 a 2017, fueron examinados. De la cifra inicial solo 124 contaron con diagnóstico de carcinoma primario de CN o SPN y a su vez solo (**n = 45**) cumplieron con los criterios de selección (diagnóstico histopatológico de CSN epidermoide, seguimiento, datos clínicos, localización del tumor primario, hallazgos de imagen, material disponible, entre otros). La distribución por subtipo histológico de los CE incluidos para el estudio fue la siguiente: CCEQ (15), CCENQ (30). El resto de tumores no cumplieron con los criterios de selección o correspondían entidades neoplásicas diferentes de la región sinonasal como lo son melanomas, adenocarcinomas, sarcomas, linfomas y tumores germinales. (Fig 22) (Gráfica 1 y 2).

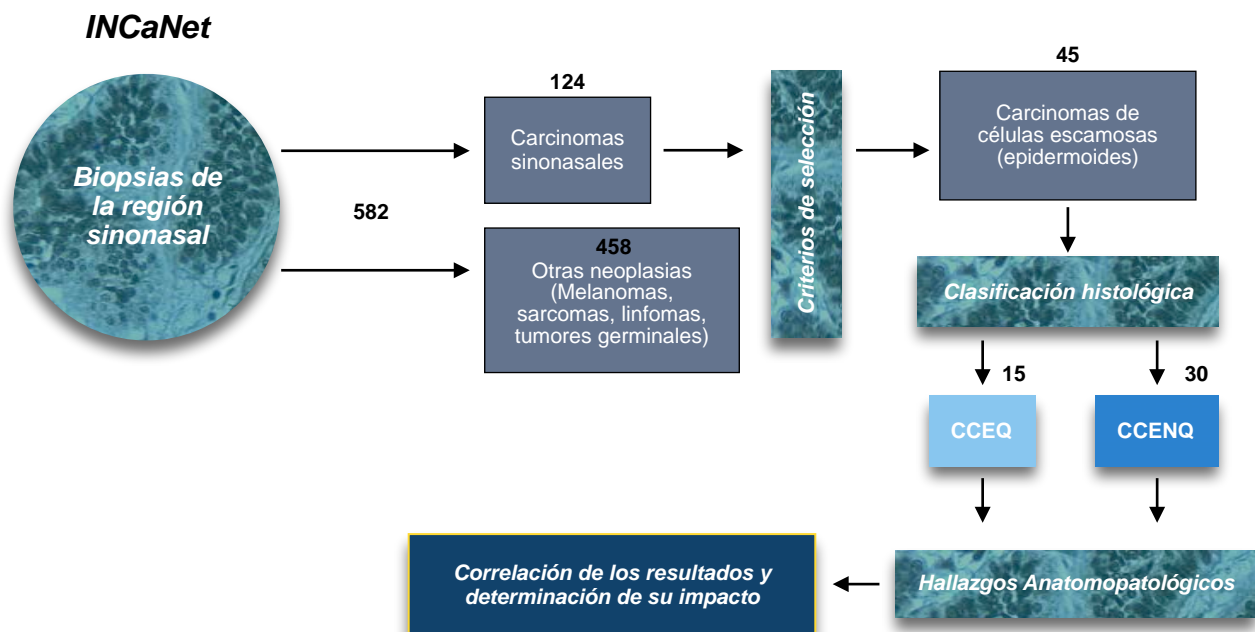
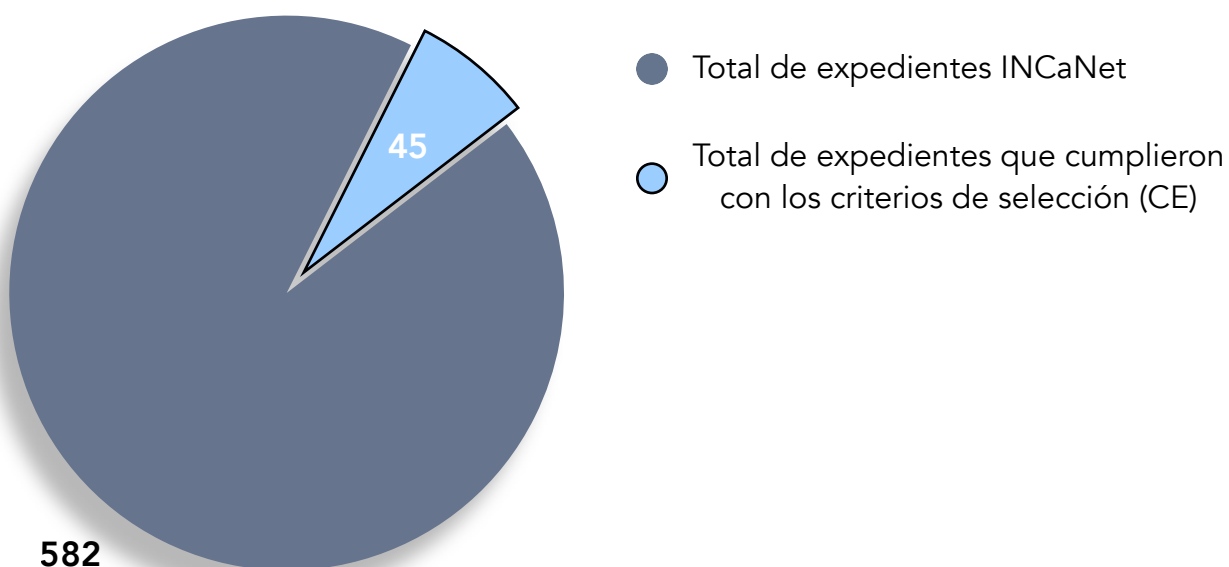
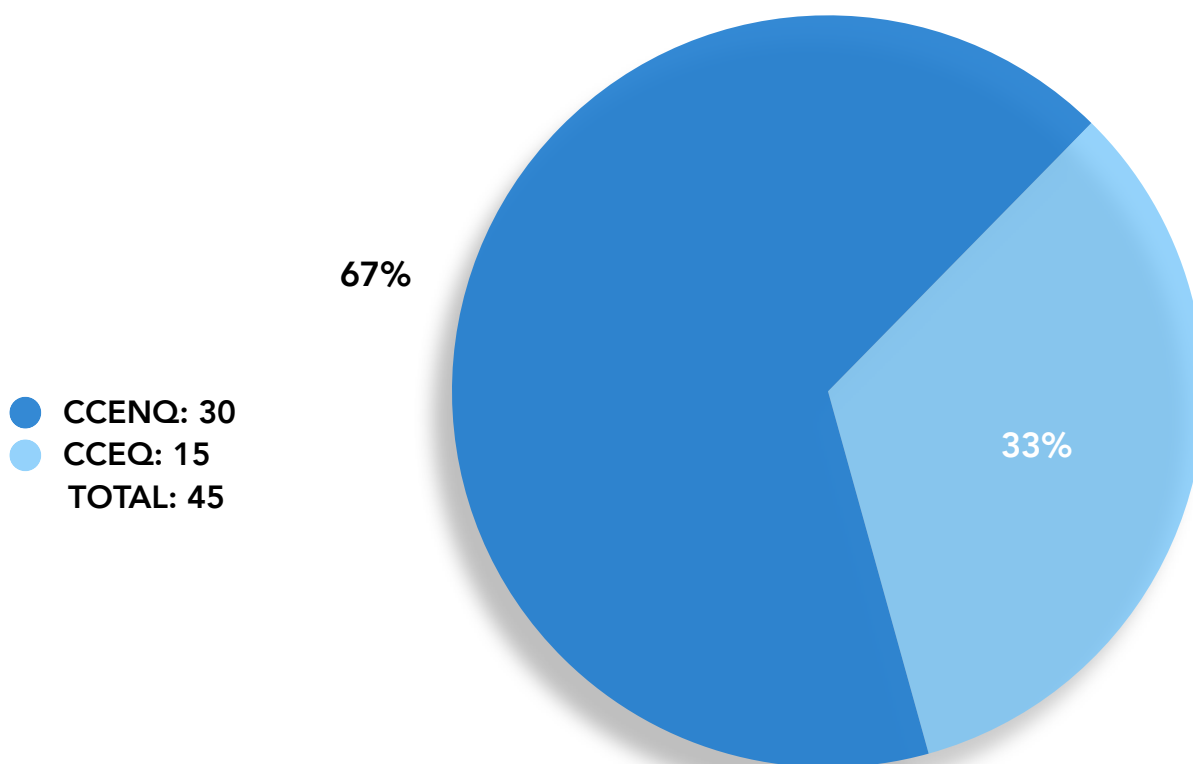


Fig. 22. Esquema que ejemplifica de la secuencia seguida para el estudio.

**Distribución total de biopsias de la región sinonasal registradas en el sistema INCaNet**

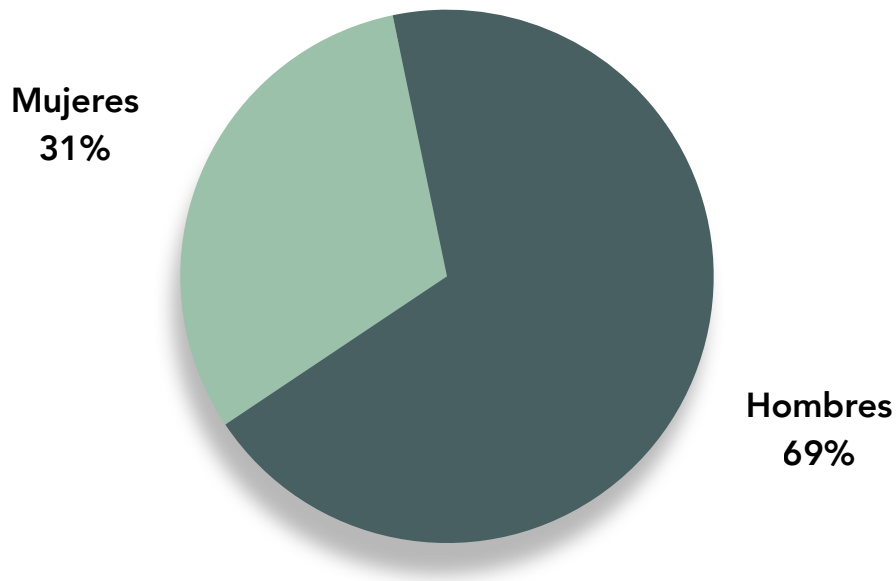


**Distribución de los carcinomas epidermoides por subtipo histológico**

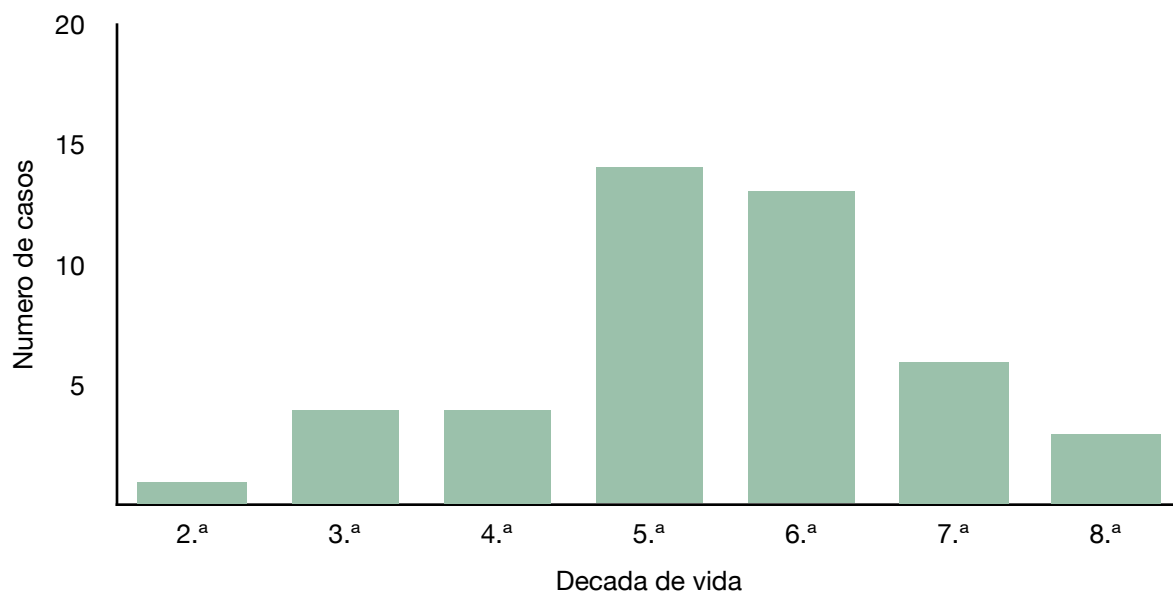


**Gráficas 1.** Distribución total de biopsias de la región sinonasal registradas en el sistema *INCaNet*.  
**2.** Distribución por subtipo histológico de los carcinomas epidermoides incluidos para el estudio.

De acuerdo a la distribución de la muestra por género, los CSN demostraron una mayor tendencia a desarrollarse en el género masculino (69%), en una proporción 2:1 con respecto al género femenino. (Gráfica 3). Con respecto a la distribución por edad de presentación, se observó que ésta oscila desde la segunda a octava década de vida, con una media de 54.1 años de manera general. (Gráfica 4).



Gráfica 3 . Distribución total de la muestra con base en el género de presentación.

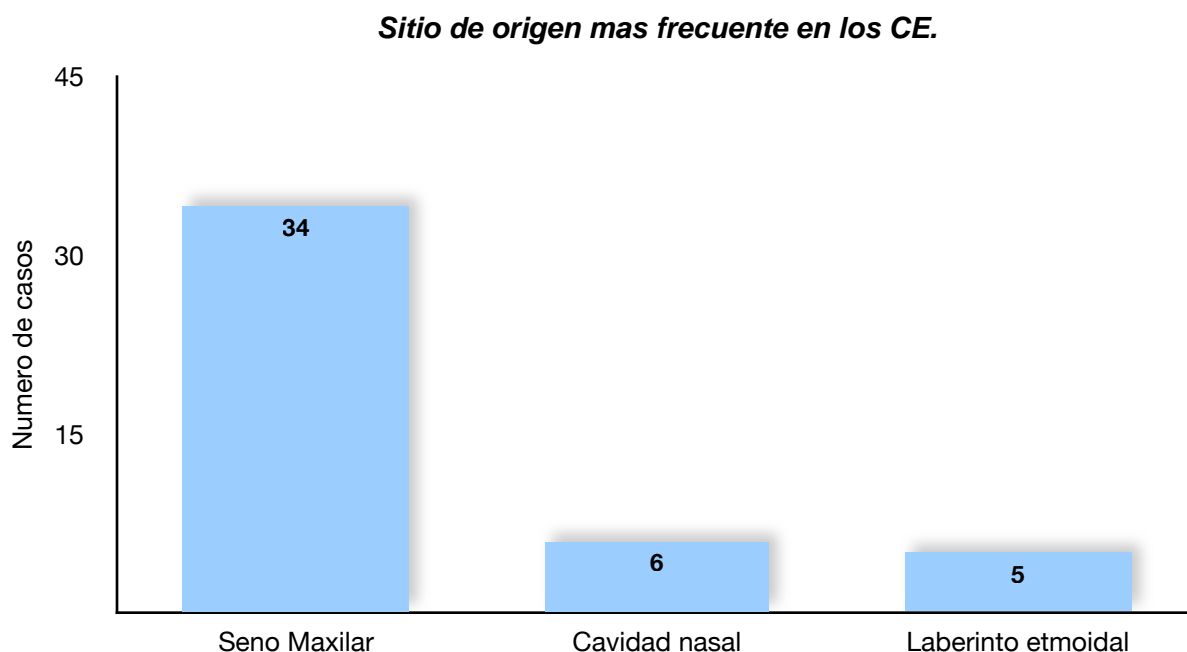


Gráfica 4 . Distribución de CE con base en la década de vida en la que se presentaron.

Del total de los casos analizados se encontró que la estructura anatómica registrada con mayor frecuencia como sitio de origen de estos carcinomas fue el seno maxilar con un 75,5%, la cavidad nasal con 13,3% y los laberintos etmoidales con 11,1%.(Gráfica 5).

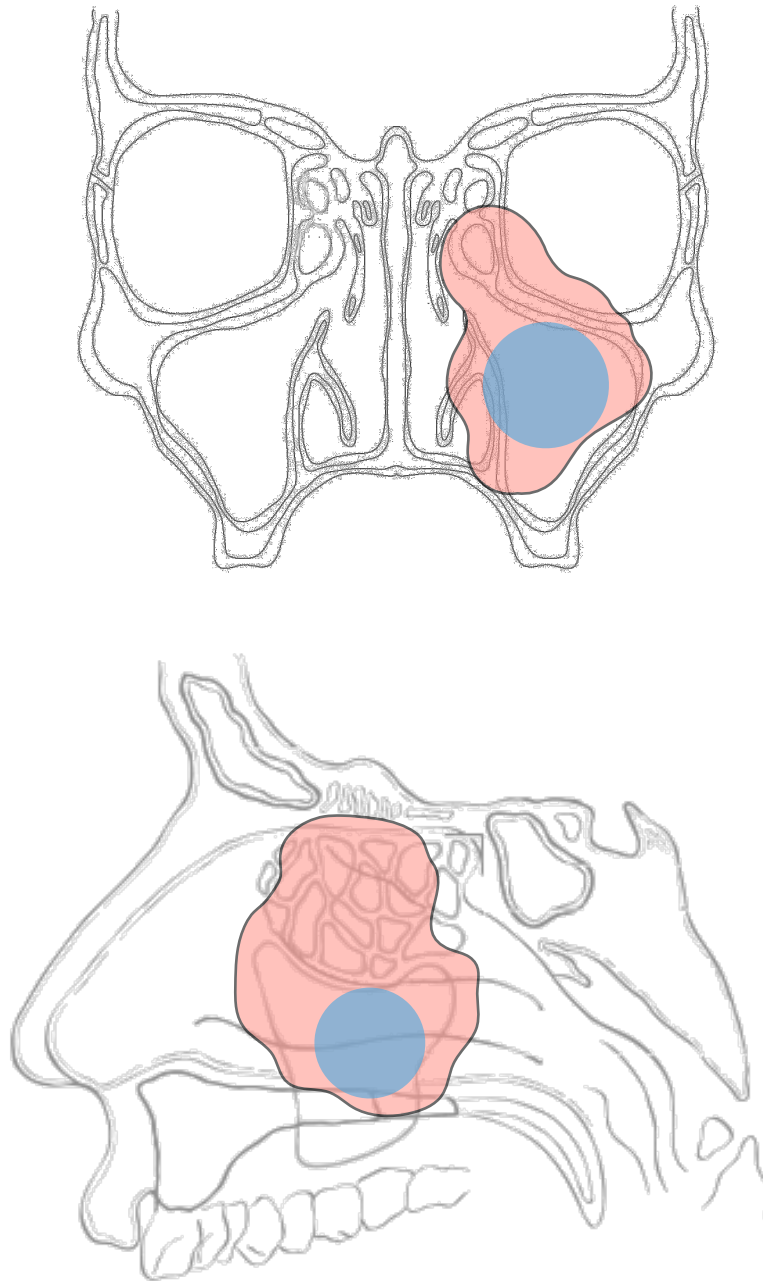
De igual manera, se identificó que la invasión por contigüidad a estructuras adyacentes estuvo presente en el 84,4% de los casos. Siendo las principales estructuras involucradas por contigüidad el laberinto etmoidal en el 37% de los casos, la órbita ocular 33% el seno frontal 22%, y el paladar 13%.

El tamaño promedio los tumores de la muestra fue de 7.3 cm; sin embargo, hubo registro de neoplasias que superaron los 15 cm (8.8%).De acuerdo al subtipo histológico los CCEQ midieron en promedio 6.5 cm mientras que los CCENQ 7.6 cm. No hubo discrepancias respecto a la lateralidad del los tumores. Como hallazgo adicional se encontró que el tumor de mayor tamaño fue un CCEQ de 20 cm en su dimensión más grande. (Figura 23)



**Gráfica 5 .** Distribución de los CE de acuerdo a la localización registrada como sitio de origen.

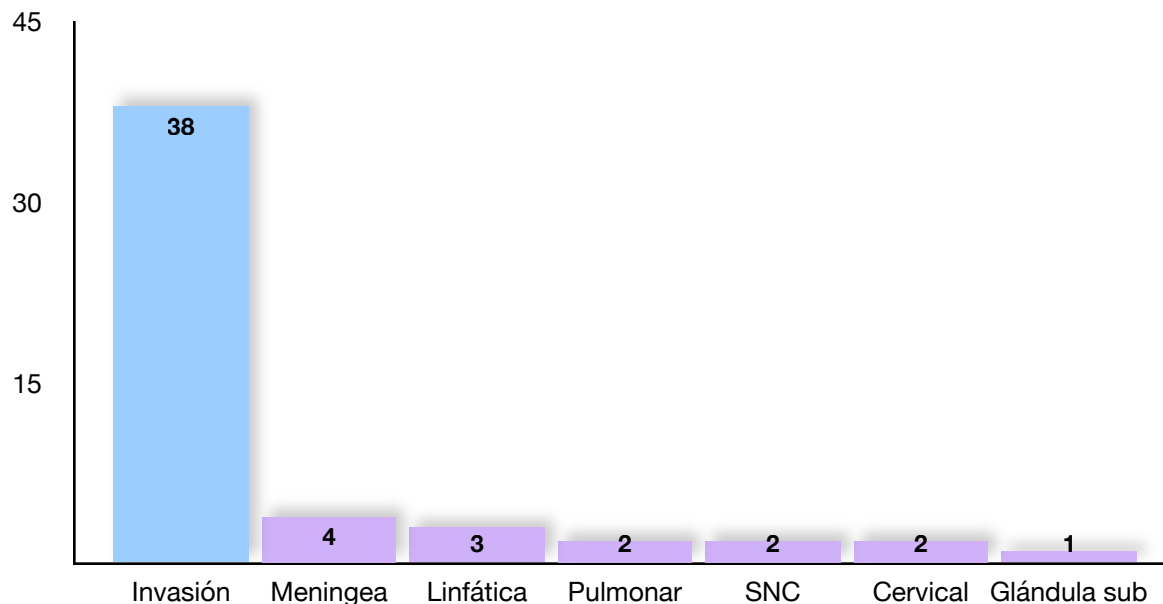
La enfermedad a distancia se observó en el 24% de los pacientes. La metástasis linfática resultó ser el tipo de diseminación mas frecuente; seguida a SNC, meninges, pulmón, glándulas salivales mayores y hueso. (Gráfica 6).



**Fig. 23.** Ilustraciones que muestran el tamaño promedio de los CSN (7.6 cm). El origen frecuente de los tumores se identifica en color azul (seno maxilar), mientras que las estructuras mayormente invadidas por contigüidad se representan en color rojo (LEt, órbita ocular, SF y paladar).



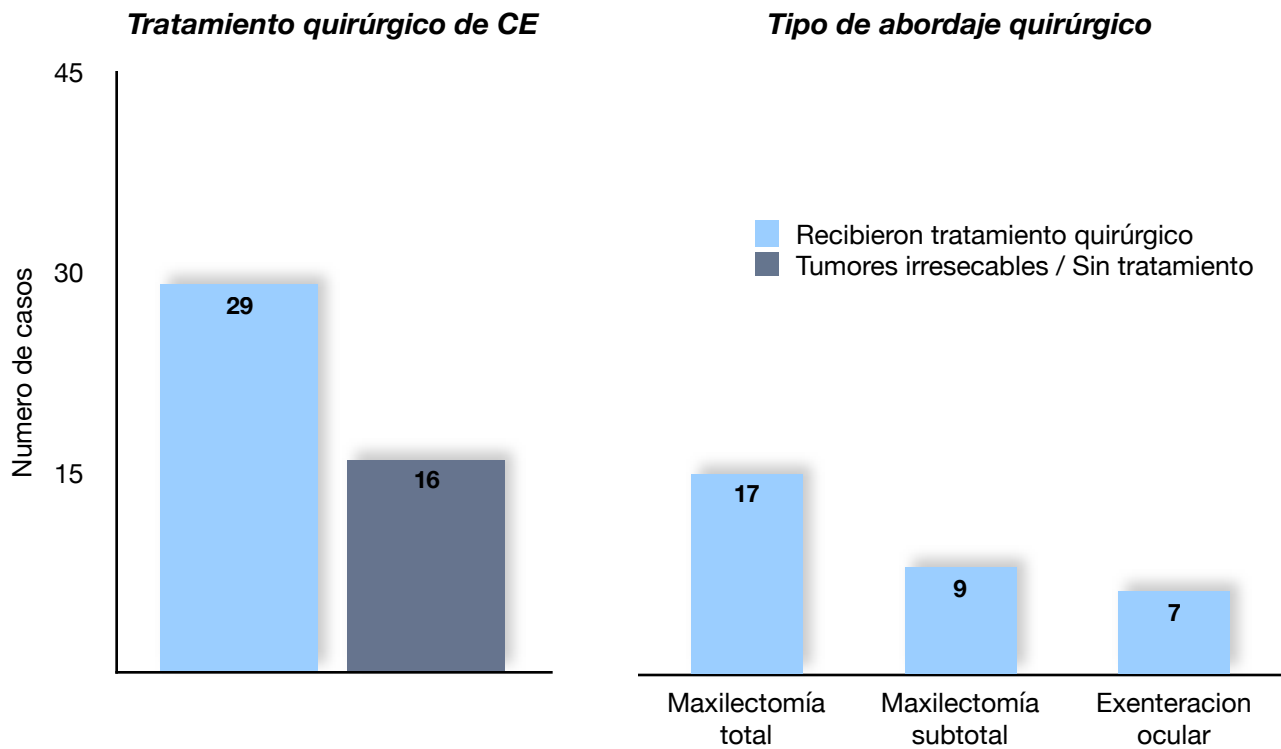
### ***Invasión por contigüidad y metástasis a distante***



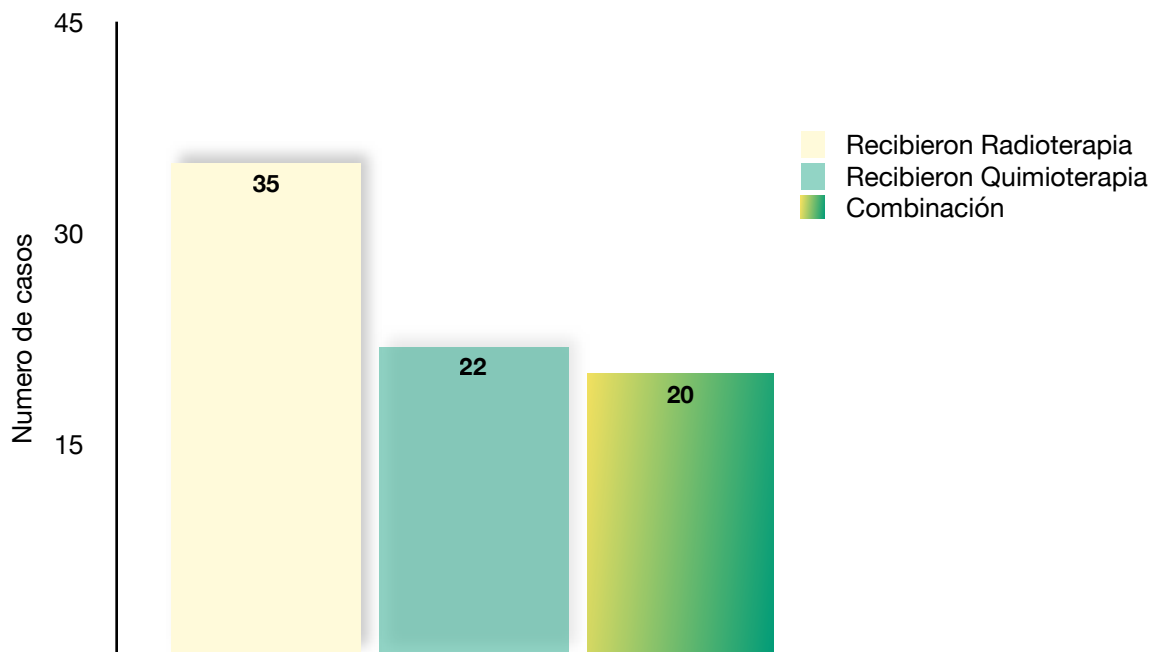
**Gráfica 6 .** Número de casos de CE que presentaron invasión a estructuras adyacentes y número de localizaciones en las que se reportó metástasis.

Con relación al manejo terapéutico al que fueron dirigidos los pacientes se obtuvieron los siguientes resultados: 29 de ellos (64%) recibieron tratamiento quirúrgico, siendo la maxilectomía total el tipo de abordaje más utilizado, acumulando 17 intervenciones de este tipo (37%), mientras que el segundo lugar lo ocupó la maxilectomía subtotal con 9 casos (20%) Adicionalmente se encontró que 7 casos fueron sometidos a cirugía complementaria para la exenteración ocular (15%). (Gráfica 7).

Los pacientes que no fueron candidatos a tratamiento quirúrgico, presentaron tumores irresecales de gran tamaño 7 (15%) o deterioro sistémico 9 (20%). Con respecto al tratamiento no quirúrgico se encontró que 35 recibieron radioterapia, 26 quimioterapia y 21 una combinación de ambas. (Gráfica 8).



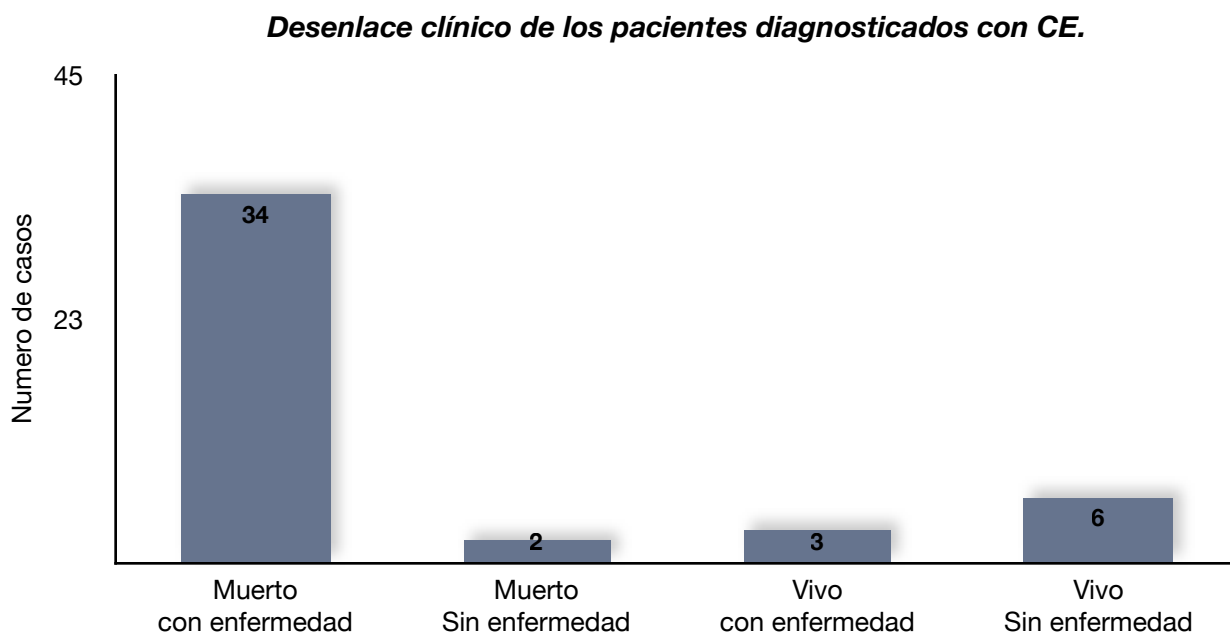
**Gráfica 7 .** Número de casos de CE que recibieron tratamiento quirúrgico y tipo de intervención .



**Gráfica 8.** Número de casos de CE que recibieron tratamiento con radioterapia, quimioterapia o concomitante.

Los datos disponibles respecto al desenlace clínico los casos se reflejan en la (Gráfica 9). Del número total de la muestra 34 pacientes (75%) fueron reportados como finados con enfermedad mientras que 2 (4%) finados con ausencia de enfermedad, 3 (6%) aun continúan con vida pero siguen en tratamiento por enfermedad y finalmente solo 6 (13%) de los pacientes vivieron y no han manifestado signos de enfermedad.

Los hallazgos clínicos y la evidencia científica, atribuyen el desarrollo de estas neoplasias a factores ambientales y ocupaciones, la muestra presentó 10 casos de pacientes que como actividad laboral se desempeñaron en el campo, la agricultura y el empleo de agroquímicos (22%). 3 pacientes refirieron la exposición frecuente al humo de leña mientras que 4 pacientes utilizaron habitualmente yeso y otros materiales generadores de partículas pequeñas en su trabajo como obreros o constructores.



**Gráfica 9.** Desenlace clínico de los de los pacientes diagnosticados con CE.

## 17.2 Hallazgos morfológicos CCEQ

Los hallazgos morfológicos reportados en este estudio fueron obtenidos al utilizar la técnica de microscopía óptica y tinción de rutina con hematoxilina y eosina. Una vez clasificada muestra bajo los parámetros morfológicos de la OMS, los datos se ordenaron en tablas de acuerdo al subtipo histológico de interés para el estudio: CCEQ y CCENQ. (Tablas 8, 9)

**Tabla 8. CARCINOMAS EPIDERMOIDES QUERATINIZANTES**

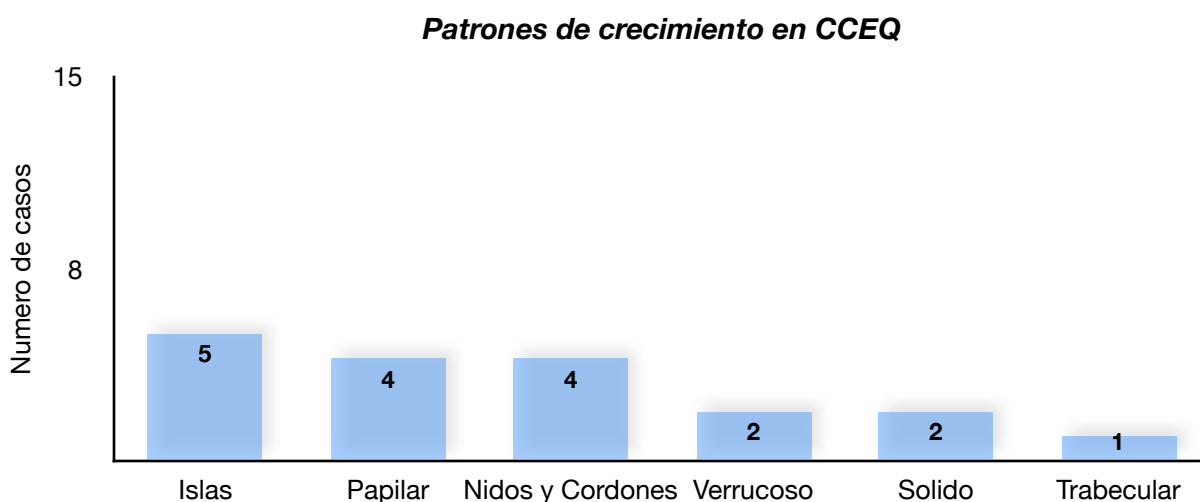
Folio	Porcentaje de Queratinización	Patron Crecimiento	TATE	Infiltrado Linfocitario	Fibrosis	Tipo de Desmoplasia	Necrosis	Otros hallazgos HP
16 - 7816	20% (Globos)	Papilar Mod. diferenciado	I	Moderado	Sí	I	30%	
16-4507	20%	Islas / Trabecular Poco diferenciado	I	Severo	No	II	40%	Infiltración linfovascular
08-107832	15% (Focal)	Islas / Cel. Sueltas Mod. diferenciado	0	Leve	No	I	No	
16-19912	30%	Papilar exofítico Bien diferenciado	I	Severo	No	II	10%	
15-64464	10%	Nidos / Cordones Mod. diferenciado	0		Sí	II	No	Calcificaciones secundarias a RT
15-3469	25% (Individual)	Islas + Cel. claras Mod. diferenciado	0	Leve	Sí	I	5%	
14-00634	60%	Verrucoso Exofítico Bien diferenciado	0	Leve	Sí	No	No	
15-13306	50% (Individual)	Verrucoso Papilar endofítico Bien diferenciado	0	Moderado	No	II	No	
13-14731	70%	Nidos / Cordones Bien diferenciado	0	Leve	No	I	5%	
13-12808	10%(Individual)	Solido nodular Mod. diferenciado	0	Moderado	No	I	20%	
12-5301	20%	Islas / Nidos Mod. diferenciado	0	Moderado	No	II	20%	
12-01911	40%	Islas / Papilar Mod. diferenciado	II	Leve	Sí	II	40%	Infiltración linfovascular
11-11584	10%	Cel. Sueltas Poco diferenciado	I	Moderado	Sí	I	No	Infiltración linfovascular
7-45312	70%	Nidos / Cordones Bien diferenciado	II	Severo	Sí	No	40%	Calcificaciones secundarias a RT
15-11234	60% (individual)	Solido Mod. diferenciado	I	Leve	No	II	10%	

En el caso específico de los CCEQ que integraban la muestra (n=15), los hallazgos morfológicos consistieron en lo siguiente: El patrón de crecimiento más frecuente fue en islas presente en el 33% de los CCEQ, seguido del patrón papilar con un 26%, nidos y cordones 26%, verrucoso 13%, sólido 13% y trabecular 6% (**Gráfica 10**) (**Fig 24**)

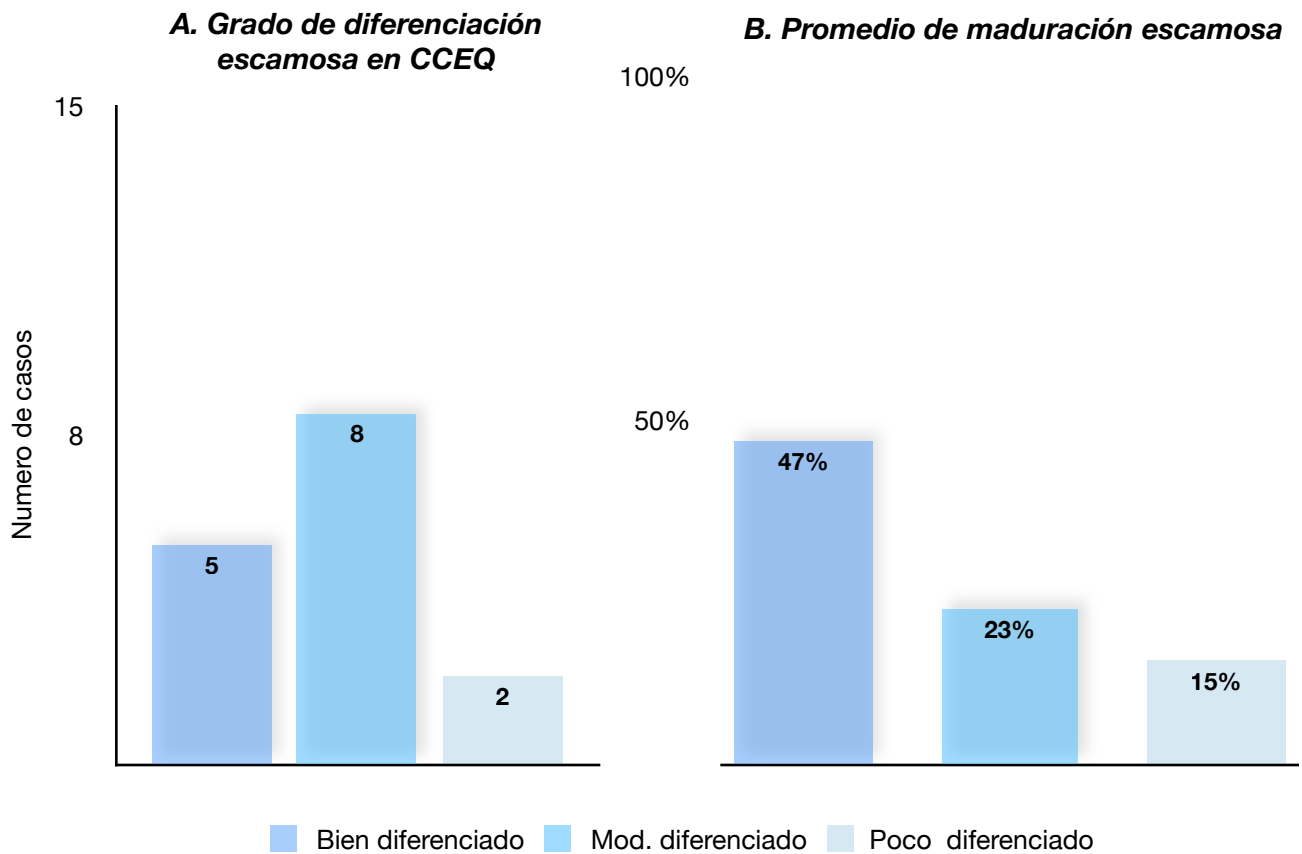
El promedio de maduración escamosa de los CCEQ se midió en la muestra analizada con respecto a la formación de queratina y estratos epiteliales. Basados en parámetros de la OMS los CCEQ bien diferenciados (n=6) tuvieron un promedio de maduración del 47% con una DE  $\pm$  28.6 mientras que los CCEQ moderadamente diferenciados (n=8) tuvieron un promedio de maduración del 22.5% con una DE  $\pm$  18.5, finalmente los CCEQ poco diferenciados (n=2) tuvieron un promedio de maduración del 15% con una DE  $\pm$  7.0. (**Gráfica 11**). (**Fig 25**)

La queratinización presente en este subtipo histológico se dio principalmente de manera individual, aunque también se observaron globos y perlas corneas. (**Fig 26**)

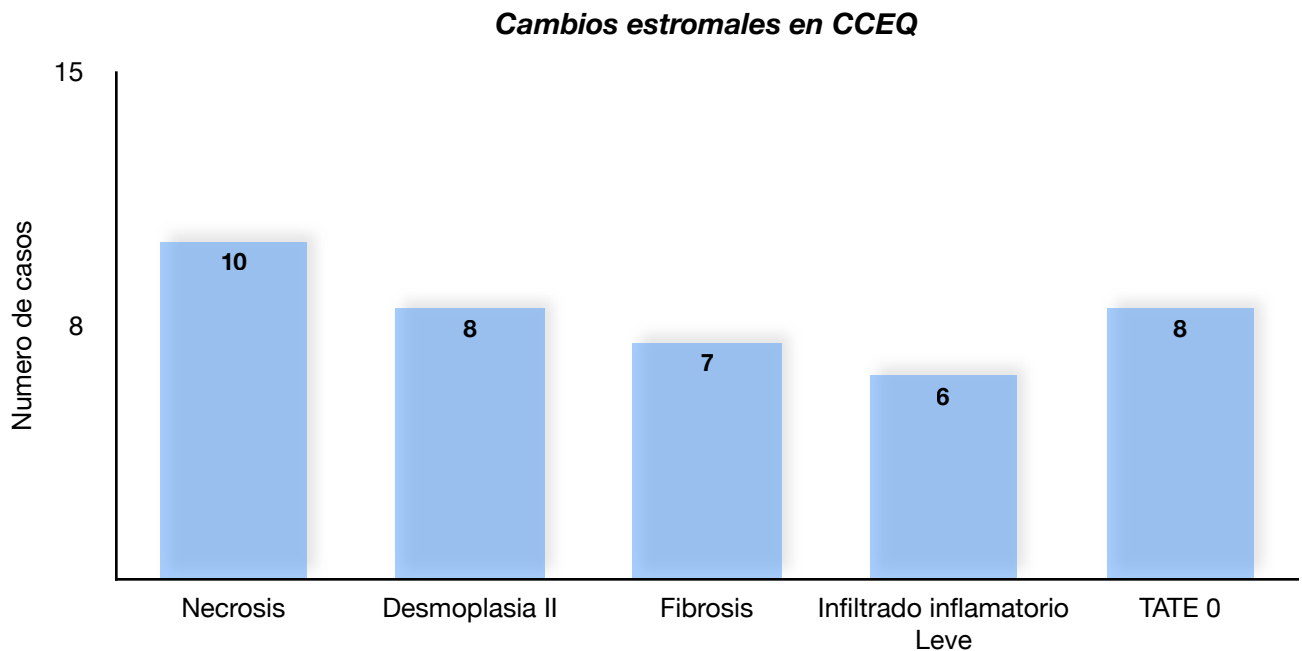
Dentro de los cambios estromales más importantes la desmoplasia tipo II o madura fue predominante en 7/15 casos (46%) mientras que la inmadura ocupó 6 casos (40%), la fibrosis se pudo observar en 7/15 (46%), la necrosis en 10/15 con un promedio del 15% y el infiltrado inflamatorio en su mayoría fue leve (40%). La eosinofilia tisular asociada a tumor (TATE) se mantuvo el grado 0 en el 53% de los casos. (**Gráfica 12**) (**Fig 27**)



**Gráfica 10.** Diversidad de patrones de crecimiento identificados en los CCEQ de la muestra

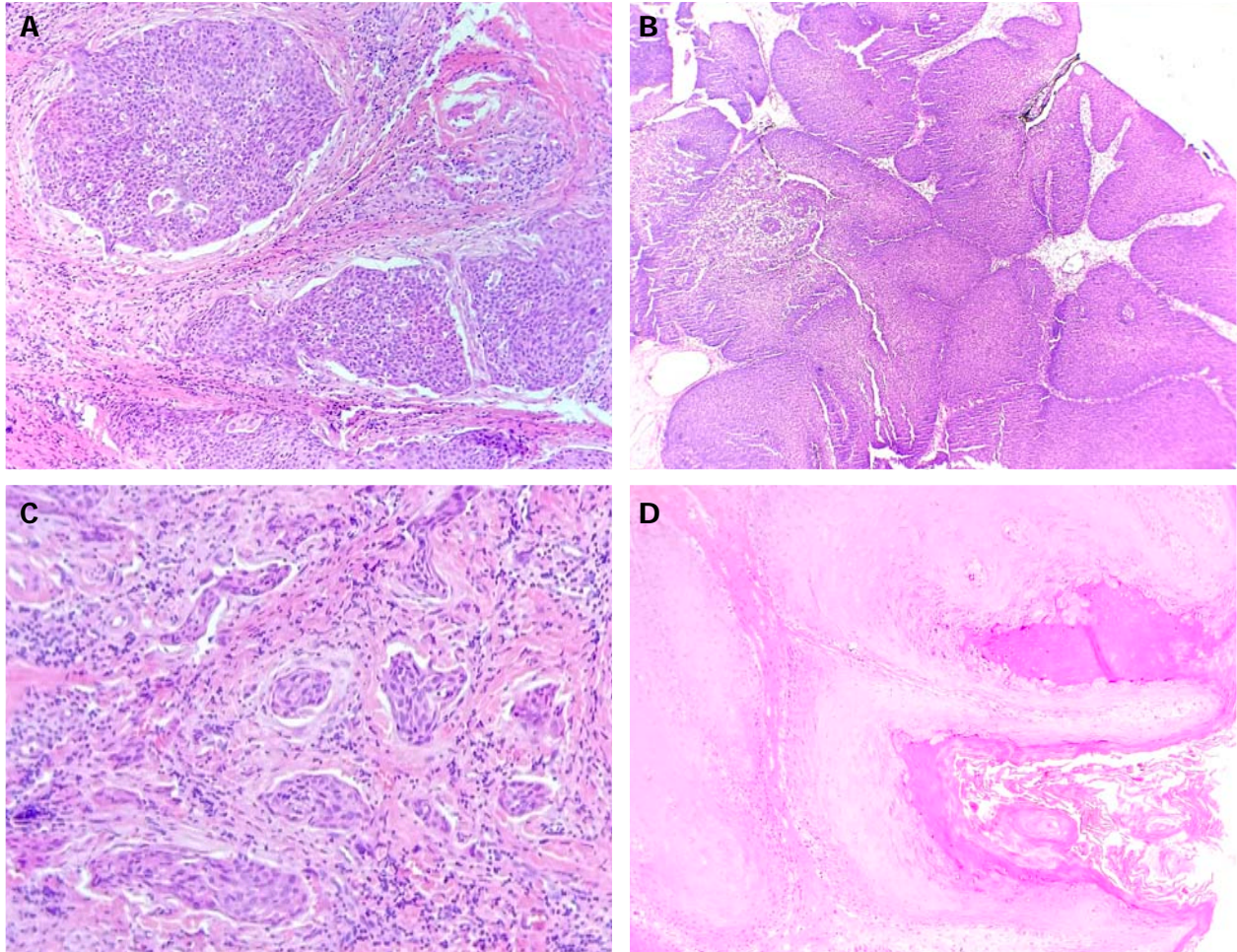


**Gráfica 11. A** Grado de diferenciación escamosa de acuerdo a la OMS. **B.** Promedio de maduración escamosa en CCEQ con base en la formación de queratina y estratos epiteliales.

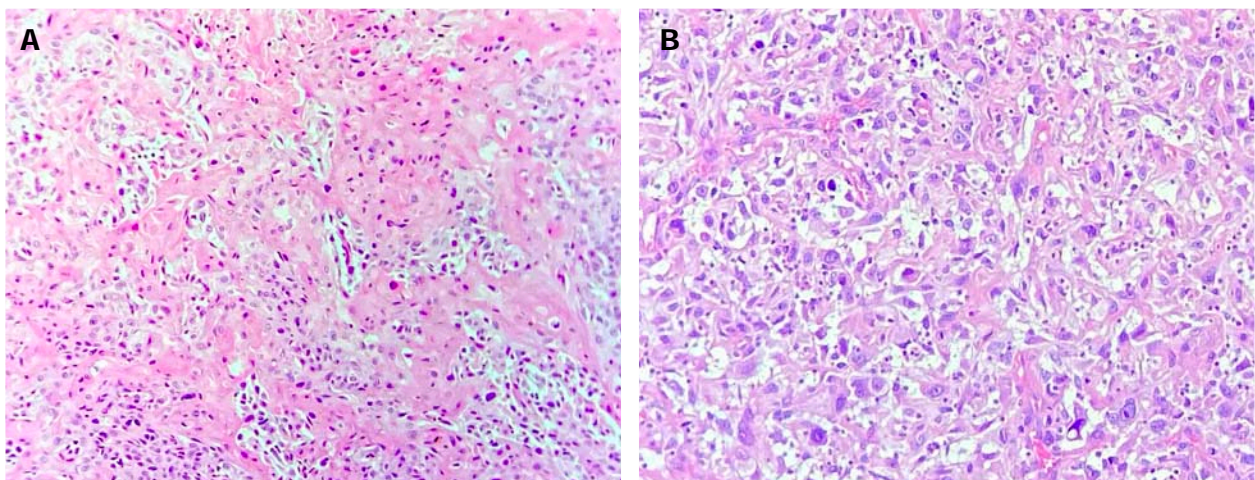


**Gráfica 12.** Principales hallazgos en el estroma tumoral de los CCEQ.



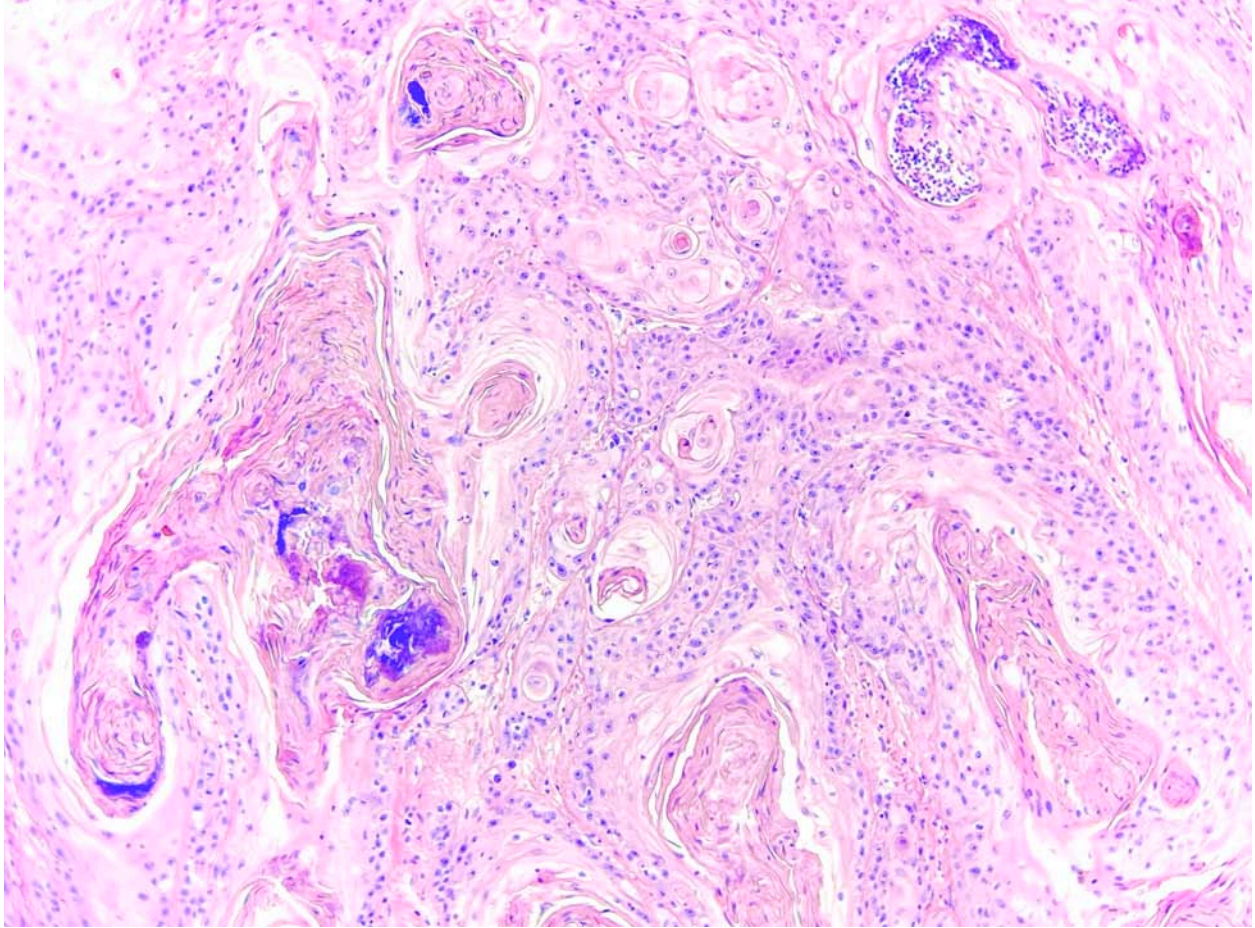


**Fig. 24.** Microfotografía de la diversidad de patrones de crecimiento en los CCEQ. A. Patrón en islas, B. Patrón papilar, C. Patrón en nidos y cordones, D. Patrón verrucoso. Fuente directa.



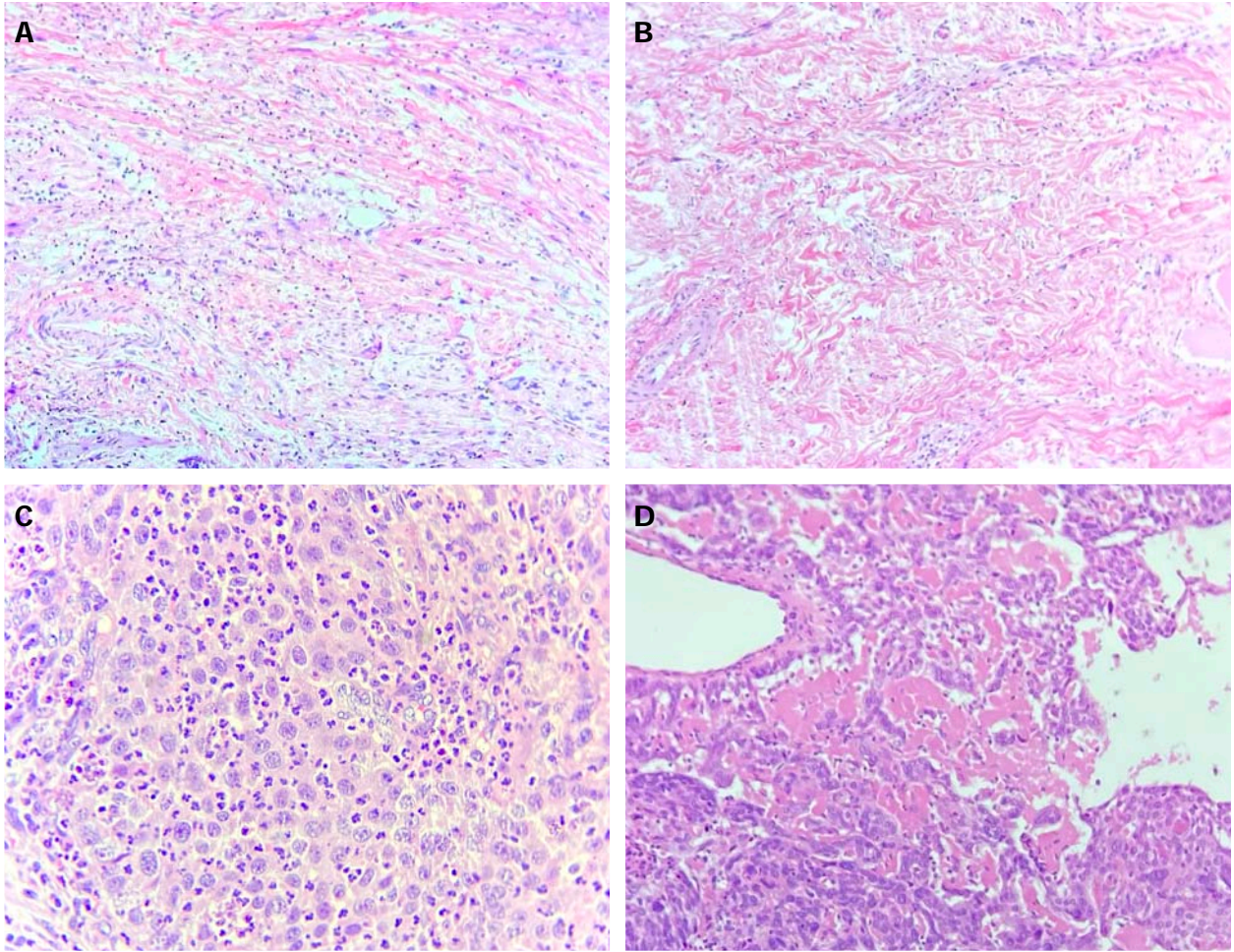
**Fig. 25.** Microfotografía H&E. A. CCEQ bien diferenciado compuesto por células de mediano tamaño, morfología poligonal - oval y abundante citoplasma eosinófilo. B. CCEQ poco diferenciado con células de morfología irregular de ahusada a estelar y polimorfismo nuclear. Fuente directa.





**Fig. 26.** Microfotografía. CCEQ que exhibe áreas de queratinización en forma de globos córneos y células queratinizando de manera individual. Fuente directa.





**Fig. 27.** Serie de microfotografías. A. Desmoplasia madura compuesta por fibras de colágena alargadas y escasos fibroblastos de morfología ahusada. B. Fibrosis moderada C. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario leve. D. Reacción estromal necrótica que se entremezcla con células escamosas.

### 17.3 Hallazgos morfológicos CCENQ

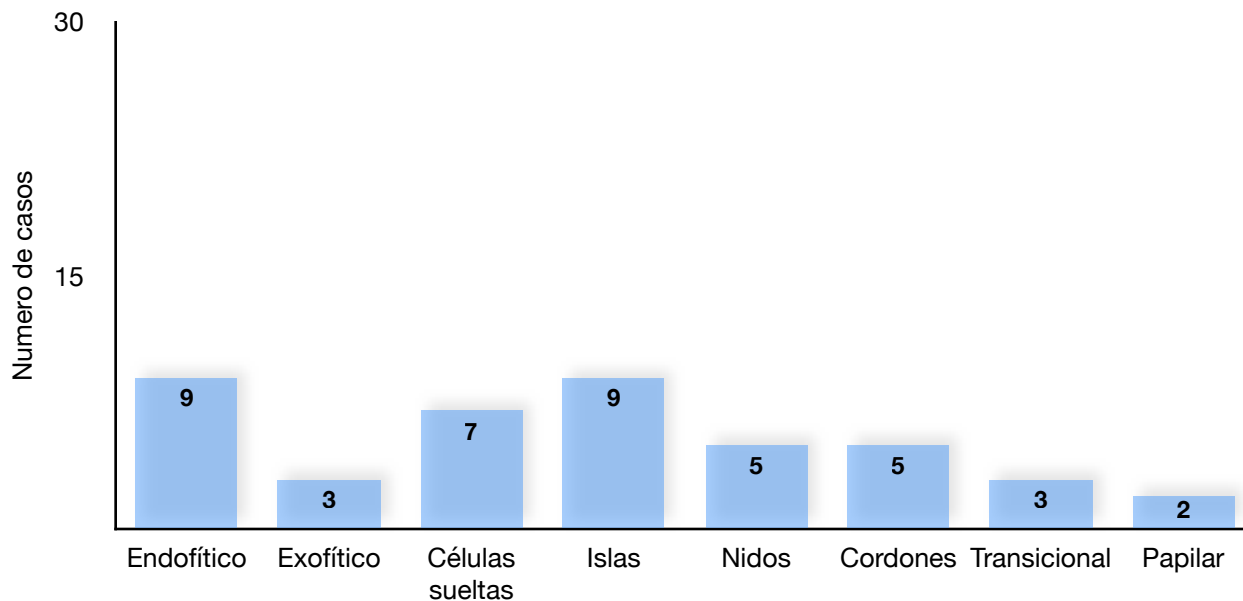
En cuanto a los hallazgos morfológicos derivados de los CCENQ (Tabla 9). Se reportó lo siguiente: Este subtipo histológico acumulo el 66% de toda la muestra llegando a contar con n=30 casos confirmados. El patrón de crecimiento endofítico se observó en 9/30 casos (30%) seguido del patrón en islas en 9 (30%), células sueltas en 7 (23%), nidos en 5 (16%), cordones en 5 (16%) y en menor proporción el patrón transicional con 3 casos (10%), sólido con 2 (6%) y papilar con 2 (6%). (Gráfica 13) (Fig. 28)

**Tabla 9. CARCINOMAS EPIDERMOIDES NO QUERATINIZANTES**

Folio	Grado de dif. Escamosa	Patron Crecimiento	TATE	Infiltrado Linfocitario	Fibrosis	Desmoplasia	Necrosis	Otros hallazgos HP
06-10417	20%	Endofítico Trabecular	I	Leve	Sí	No	40%	
07-01457	20%	Cel. Seltas Cordones	I	Moderado	No	II	20%	
07-2843	50%	Endofítico Nodular	I	Moderado	Sí	I y II	10%	
08-03819	10%	Islas	II	Moderado	No	II	50%	Infiltración perineural
09-26511	20%	Nidos Cel. Seltas	0	Severo	Sí	II	10%	Perineural Linfovasc.
09-86813	25%	Nidos	0	Leve	Secundaria a QT	No	50%	
09-102421	25%	Endofítico Transicional	I	Moderado	Sí	I	30%	Perineural Linfovasc.
11-01914	50%	Endofítico Nodular	I	Leve	Sí	No	No	
11-03570	25%	Transicional	I	Ausente	Sí	No	35%	
11-4004	0%	Cel. Seltas Nidos	II	Severo	No	I	45%	
11-110970	0%	Cel. Seltas Cordones	II	Moderado	Sí	I	30%	
16-12031	30%	Islas	I	Severo	Sí	No	10%	
12-53032	0%	Cel. Seltas	I	Leve	No	II	50%	Perineural Linfovasc.
12-126123	25%	Endofítico Nodular	0	Ausente	Sí	I	20%	
13-126120	30%	Islas	I	Leve	Sí	I	40%	
13-47426	40%	Endofítico Islas	II	Leve	Sí	I	20%	
09-02387	25%	Islas Cordones	II	Moderado	No	Secundaria a QT	10%	Perineural Linfovasc.

13-60604	0%	Transicional Exofítico	0	Leve	No	No	10%
14-6681	30%	Sólido	IV	Leve	No	I	10%
15-1639	0%	Transicional Endofítico	0	Leve	Sí	No	No
16-3480	30%	Islas	0	Leve	Sí	II	No
15-6330	30%	Islas Cordones	I	Moderado	No	II	10%
16-4363	40%	Papilar	0	Leve	Sí	No	10%
16-8530	0%	Endofítico Cel. Seltas	0	Leve	Sí +++	I	10%
16-9031	40%	Exofítico Papilar	0	Leve	No	No	No
13-11746	40%	Endofítico	II	Severo	Sí +++	II	25%
17-2176	25%	Nidos e Islas	0	Severo	No	I	No
17-4099	30%	Islas Cordones Cel. Seltas	0	Moderado	No	I	30%
17-2176	25%	Nidos e islas	0	Moderado	No	I	10%
13-12638	30%	Sólido	IV	Moderado	Sí	I	60%

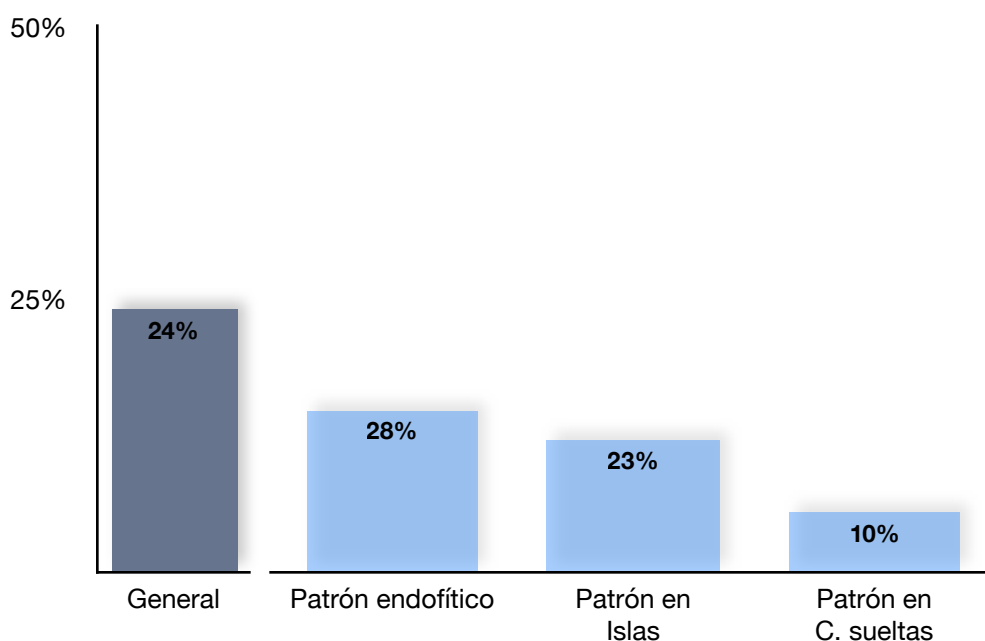
### Patrones de crecimiento en CCENQ



**Gráfica 13.** Diversidad de patrones de crecimiento identificados en los CCENQ.

El promedio de maduración escamosa de los CCENQ se midió de acuerdo al porcentaje otorgado a cada uno de los casos al momento de realizar la clasificación histológica, ya que de acuerdo a la OMS, actualmente no existe un método para gradificarlos (**Tabla 7**). Con base en lo anterior el promedio de maduración en general para este subtipo histológico (n=30) fue del 24% con una DE  $\pm$  14.9. Adicionalmente se obtuvo el promedio de maduración por patrón de crecimiento, teniendo el endofítico un promedio del 28% con una DE  $\pm$  19, en islas un 22.8% con una DE  $\pm$  19 y el patrón en células sueltas 10% con una DE  $\pm$  12.9. (**Gráfica 14**)

**Promedio de maduración escamosa en CCENQ**

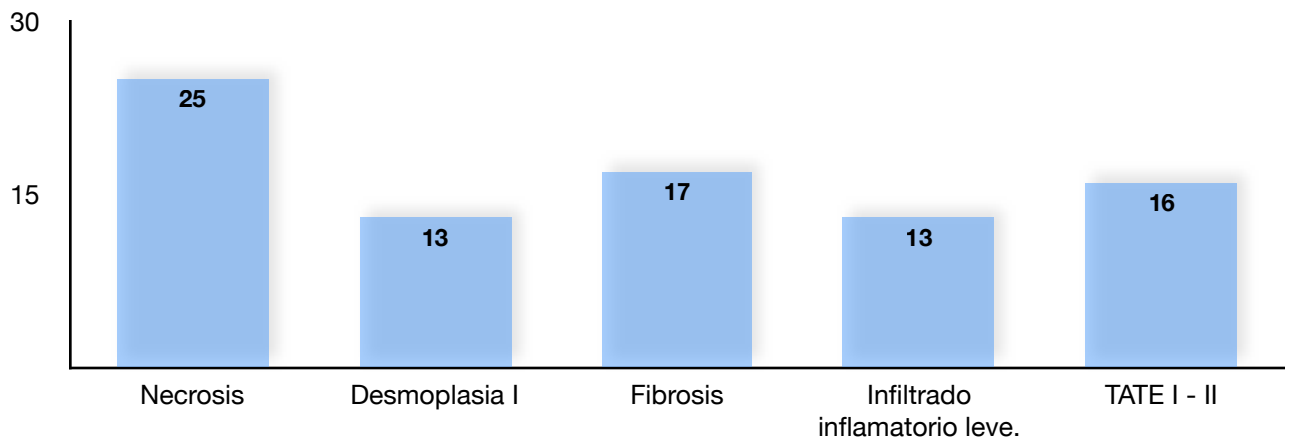


**Gráfica 14.** Promedio de maduración general y por patrón de crecimiento de los CCENQ.

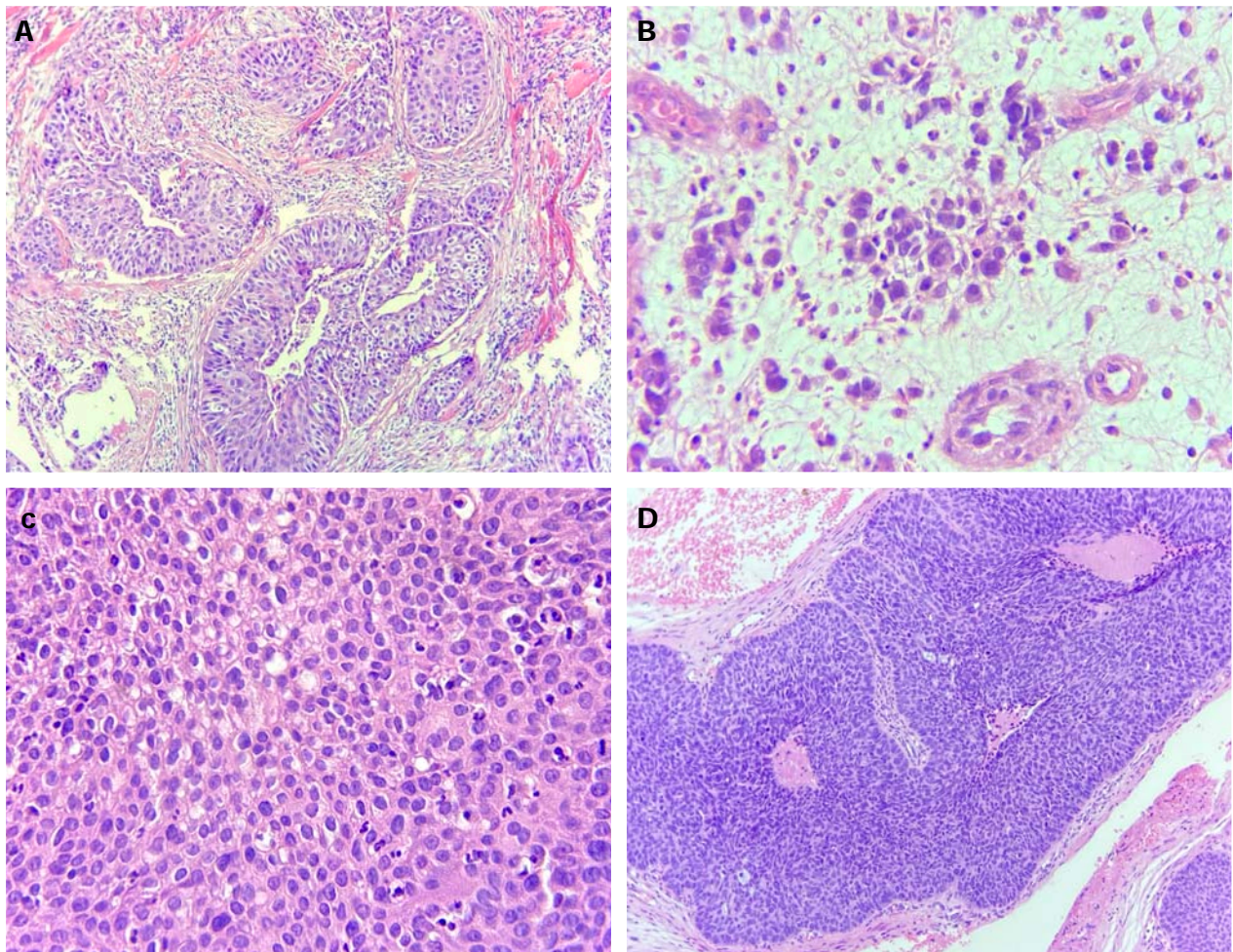
Los cambios estromales más relevantes en los CCENQ consistieron en la presencia de desmoplasia de tipo I o inmadura en 13/30 casos (43%) y tipo II o madura en 8 (26%). Fibrosis en 17 casos (56%), necrosis en 25 con un promedio que alcanzó el 22.1%. El infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario se mantuvo en el grado leve (43%) y moderado (33%) y la eosinofilia tisular asociada a tumor (TATE) superó en la mayoría de los casos el grado I (33%) y II (20%). (**Fig 29**) (**Gráfica 15**).



**Cambios estromales en CCENQ**

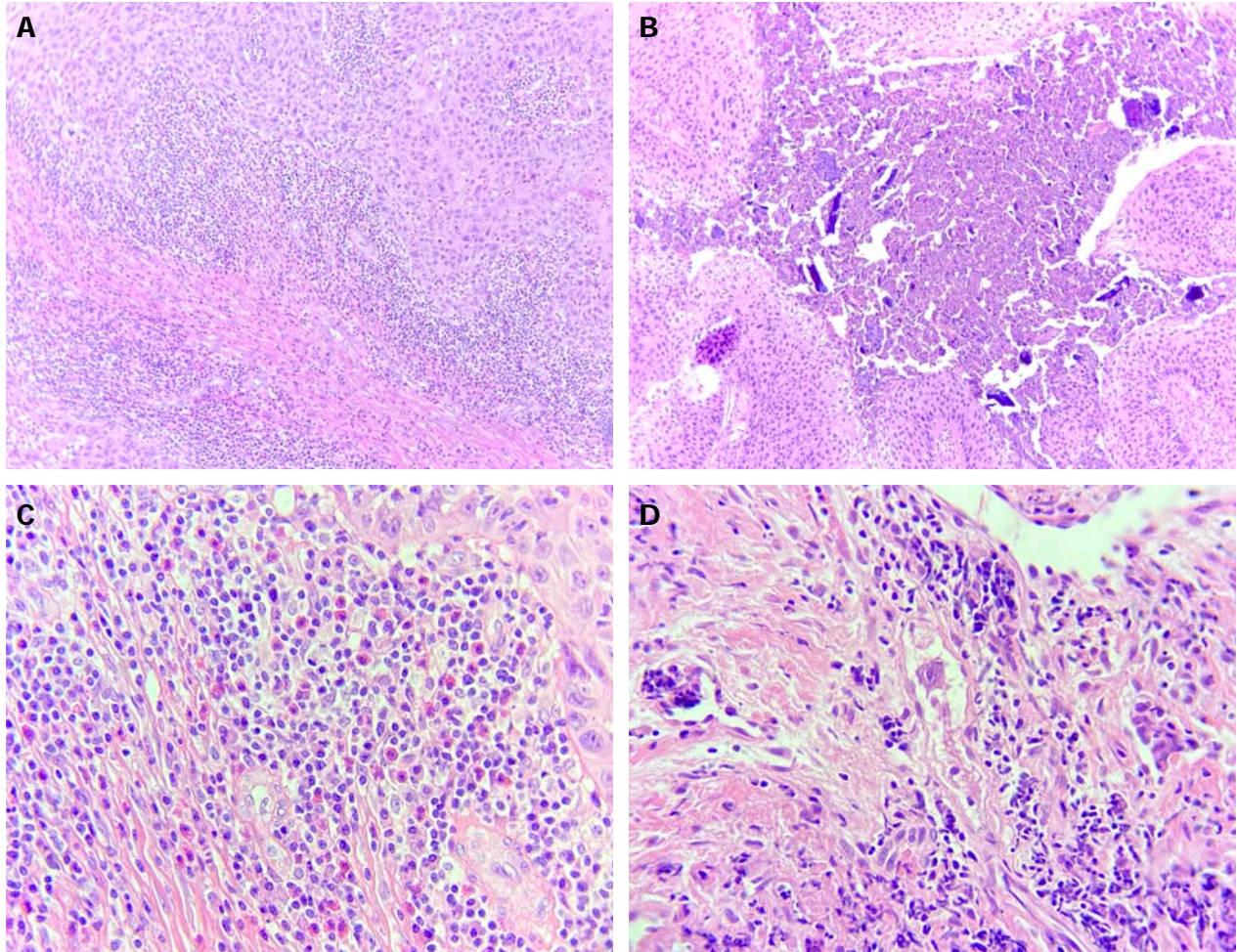


**Gráfica 15.** Principales hallazgos en el estroma tumoral de los CCENQ.



**Fig. 28.** Serie de microfotografías CCENQ. A. Patrón de crecimiento endofítico B. Patrón en células sueltas o discohesivo. C. Patrón sólido. D. Patrón transicional. Fuente directa.





**Fig. 29.** Serie de microfotografías, hallazgos en el estroma tumoral de CCENQ. A. Infiltrado inflamatorio moderado a severo, dispuesto en banda. B. Necrosis tipo comedo. C. Eosinofilia tisular asociada a tumor, grado II. D. Permeación vascular. Fuente directa.

## 18. Discusión

Los carcinomas sinonasales son un grupo diverso de neoplasias que se desarrollan a partir de la mucosa que recubre a las cavidades nasales o senos paranasales. A lo largo del tiempo diversos factores han sido asociados al origen de estos tumores; sin embargo, los estudios recientes sugieren que estos factores son principalmente infecciosos u ocupacionales, relacionados a una actividad laboral en donde existe la exposición constante a residuos de productos químicos e industriales.

En 2014 Llorente J. y col. describieron diversos factores asociados a la tumorigénesis de los CSN. En su investigación destacan a las lesiones preexistentes y la respuesta inflamatoria crónica, explicando que esta última es el resultado de fagocitosis de micropartículas de materiales industriales que provocan la activación de macrófagos alveolares y liberación de citoquinas proinflamatorias en las que se incluye al factor de necrosis tumoral (TNF).<sup>21</sup>

En nuestro estudio encontramos que el factor ocupacional estuvo presente de manera constante en el desarrollo de estas neoplasias, con un número considerable de pacientes que se desarrollaban laboralmente en el sector agroquímico, así mismo un porcentaje presentó lesiones preexistentes como papilomas investidos sinonasales; sin embargo, estos hallazgos no fueron registrados en la totalidad de la muestra por lo que en nuestro trabajo fue imposible asociarlos de manera concreta.

El presente estudio tuvo como objeto de observación a la población con enfermedad neoplásica sinonasal del Instituto Nacional de Cancerología de México entre los años 2006 a 2017. El tamaño de la muestra que se obtuvo fue de 45 casos de carcinomas epidermoides (escamosos), que a su vez fueron clasificados con base en el grado de maduración y la diferenciación escamosa en carcinomas queratinizantes (n=15) 33% y no queratinizantes (n=30) 67%.

Rangel M. y col. en 2005, describieron la prevalencia de tumoraciones sinonasales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, la serie más grande hasta el momento en la población mexicana, con 247 casos, de estos el carcinoma epidermoide fue el tumor más frecuente con un total de 70 casos (28%). En su estudio determinaron que las personas entre la quinta y sexta década de vida así como el género masculino son más afectados, lo que coincide con nuestros hallazgos epidemiológicos.<sup>41</sup>

En un otro estudio realizado en la población China por el Instituto y Hospital de Cáncer de la Universidad de Medicina de Tianjin describen al carcinoma epidermoide como una de las neoplasias que acumula aproximadamente al 80% de todos los tumores malignos de la región sinonasal. En su serie de 98 casos de carcinomas epidermoides, todos específicos del SM, reportaron que el tipo de tratamiento más utilizado para estas entidades fue la cirugía con quimioterapia y/o radioterapia en el 38% de los casos, concluyendo además que la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía es altamente recomendada para pacientes con tumores avanzados.<sup>42</sup>

De acuerdo a estos autores con las series más grandes de casos de CSN y nuestros hallazgos, reafirmamos que los carcinomas epidermoides o escamosos como mejor se conocen son el tumor más frecuente que se desarrolla en el tracto sinonasal.

Dentro de los hallazgos de acuerdo a nuestros objetivos se analizaron los sitios de afección más frecuentes, obteniendo como resultando que el seno maxilar fue la estructura que tuvo como origen la mayor cantidad de casos con el 75% de nuestra muestra. Este hallazgo coincide con los análisis de Patrick M. y col. Los cuales revisaron diferentes bases de datos en un periodo comprendido entre los años 2004 a 2012 y encontraron que el carcinoma epidermoide además de ser el tumor sinonasal más frecuente se desarrollaba principalmente en el seno maxilar, llegando a reportar en su análisis 854 casos de carcinomas epidermoides específicos del seno maxilar.<sup>43</sup>



Nosotros con base en los estudios de imagen e historia clínica, proponemos que el motivo por el cual esta neoplasia es frecuente en dicha localización es debido al constante estímulo de diferentes agentes como infecciones virales, inflamatorias, neoplasias benignas y el flujo del aire y partículas residuales dentro del complejo sistema de comunicación entre los SPN, además de que estas cavidades neumáticas presentan diferentes características en la histología de la mucosa que las recubre, por lo que el tipo de recambio, secreción y susceptibilidad a la inflamación puede jugar un papel importante en el desarrollo de estos tumores.

Como se describió en el marco teórico, la influencia de otros factores genéticos como alteraciones específicas en los complejos remodeladores de la cromatina y la infección por virus como el papiloma humano, son otros factores de ponderancia en el desarrollo de estas neoplasias, siendo también un punto de corte para la evaluación de factores pronósticos para el desarrollo de terapias dirigidas.

Respecto a los hallazgos morfológicos podemos discutir que hasta el momento no se ha establecido con claridad una relación concreta en cuanto al patrón de crecimiento o infiltración y el número o gravedad de las estructuras afectadas, y tampoco se han orientado a estas variables a descubrir si influyen en el pronóstico de los pacientes con carcinomas sinasales; sin embargo en otras localizaciones como la cavidad oral se sabe que el tipo de patrón histológico con el que crece o infiltra si interviene en el pronóstico del paciente.

Nosotros destacamos que el patrón de crecimiento más frecuente en los carcinomas epidermoides queratinizantes (CCEQ) fue en islas seguido por el papilar y el menos frecuente el trabecular, mientras que en los carcinomas epidermoides no queratinizantes (CCENQ) fue el endofítico, en islas y células sueltas o discohesivo. Este último, se ha reportado en cavidad oral y orofaringe como uno de los patrones de infiltración más desfavorable lo que coincidió con nuestros resultados al consolidarse en nuestro estudio como un hallazgo de riesgo para la permeación vascular y la factibilidad para la enfermedad a distancia.

Por otra parte los dentro de los hallazgos morfológicos respecto al estroma tumoral, distintas variables nos sugieren un comportamiento biológico menos agresivo en los CCEQ. Ya que a pesar de ser una neoplasia de mal pronóstico en comparación con otros tumores de cabeza y cuello, dentro de nuestra muestra, este subtipo histológico tuvo un promedio de maduración escamosa mayor, un promedio de necrosis menor, tumores de menores dimensiones así como un solo un par de reportes de metástasis distante. Todo esto en comparación con el CCENQ, que tuvo menor maduración escamosa, mayor promedio de necrosis, acumuló los tumores de mayores dimensiones y contó considerablemente con más reportes de metástasis distante.

Con relación al tratamiento de los pacientes, estudios retrospectivos recientes así como la misma American Cancer Society consideran que los carcinomas epidermoides de la región sinusal deben ser tratados con diferentes modalidades para su efecto y control; sin embargo, se sabe que estas neoplasias progresan rápidamente o con una agresividad importante lo cual hace complicado su abordaje. En nuestro estudio encontramos que el tratamiento en sus diferentes modalidades (inducción, terapéutica y paliativa) fue mayormente la combinación entre cirugía con RT + QT postoperatorias en el 33% de los casos, seguido por la cirugía + RT (26%) y en menor porcentaje el tratamiento concomitante de QT + RT (13%). Estos hallazgos contrastan con lo descrito por Yu Wang y colaboradores en 2020, ya que en su estudio, a pesar de coincidir con nosotros al utilizar Cx+RT+QT en la mayoría de los casos ellos reportan un orden de distinto siendo la RT o QT utilizadas en primera instancia (38%). 42

De la totalidad de la muestra el 15% (n=7) fueron tumores irresecables con extensión a meninges y SNC, así mismo este grupo sobrepasó tamaño aproximado de 9.8 cm en su mayor dimensión lo cual representa por la zona anatómica un alto riesgo de morbilidad para la intervención quirúrgica por lo que fueron sometidos a tratamiento de inducción con radioterapia con o sin intervención de oncología médica, el 100% de estos pacientes terminaron en cuidados paliativos.

Finalmente es importante señalar que en la clasificación actual de la organización mundial de la salud ya se ha propuesto como un parámetro importante el efecto que tiene la maduración del componente neoplásico así como su diferenciación. Con base en esta idea y en los hallazgos morfológicos de nuestro estudio consideramos que el diseño de las guías de práctica quirúrgica para la intervención de carcinomas sinonasales deben contar con la inclusión de ciertos aspectos morfológicos como la permeación vascular, la invasión neural, el patrón de crecimiento e infiltración, así como la inflamación y reacción estromal que ya se ha establecido tienen impacto directo y pronóstico de los carcinomas en la cavidad oral, no siendo así el caso de las neoplasias primarias de la región sinonasal.

## 19. Conclusiones.

- Los carcinomas epidermoides sinonasales son neoplasias con un comportamiento biológico altamente agresivo y de rápida progresión, en donde las tasas de mortalidad son exageradamente altas debido entre otros factores al compromiso anatómico de la región donde se desarrollan y el diagnóstico tardío resultado de la sintomatología inespecífica que presentan los pacientes en una etapa temprana de la enfermedad.
- Epidemiológicamente el género masculino tiene una probabilidad dos veces mayor de presentar un carcinoma sinonasal, este riesgo aumenta en los individuos entre la quinta y sexta década de vida así como en las personas se desarrollan laboralmente en el sector industrial y agroquímico en donde se exponen a la inhalación de residuos.
- La localización anatómica que con mayor frecuencia representa el origen de estos carcinomas es el seno maxilar, seguido de la cavidad nasal y los laberintos etmoidales.
- Los resultados que se obtuvieron en este estudio nos orientan a afirmar que la neoplasia más frecuente dentro del grupo de tumores malignos de la región sinonasal así como del seno maxilar es el carcinoma epidermoide (escamoso), siendo el subtipo histológico no queratinizante el que acumula el mayor número de casos.
- Se debe tener a consideración que subtipo histológico no queratinizante de los carcinomas epidermoides sinonasales así como los patrones de crecimiento en células sueltas y sólido sugieren un comportamiento biológico más agresivo .
- Los hallazgos morfológicos respecto al patrón de crecimiento así como los cambios estromales deben ser considerados para el desarrollo de guías de práctica

quirúrgica para el tratamiento de estos carcinomas ya que se puede advertir que en nuestro estudio la influencia de estos podría repercutir en el pronóstico; sin embargo, es necesario realizar más estudios con el enfoque en este tipo de hallazgos para establecer de manera concreta su influencia en el desenlace o progresión de esta enfermedad.

## 20.Referencias

1. Macbeth R. Malignant disease of the paranasal sinuses. *J.Laryngol Otol.* 1965; 79:592-612.
2. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br Med J.* 1968 Jun 8;2(5605):587-96.
3. Muir CS, Nectoux J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1980 Jun;5(3):195-211.
4. Stelow EB, Bishop JA. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol.* 2017 Mar;11(1):3-15.
5. Syrjänen S, Rautava J, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. *Recent Results Cancer Res.* 2017;206:3-25.
- 6 Kılıç S, Kılıç SS, Kim ES, Baredes S, Mahmoud O, Gray ST, Eloy JA. Significance of human papillomavirus positivity in sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Oct;7(10):980-989
7. Elgart K, Faden DL. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2020 Jun;8(2):111-119.
8. Lewis JS. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Review with Emphasis on Emerging Histologic Subtypes and the Role of Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol.* 2016 Mar;10(1):60-67.
9. Bishop y Col. HPV-related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: An Expanded Series of 49 Cases of the Tumor Formerly Known as HPV-related Carcinoma With Adenoid Cystic Carcinoma-like Features. *Am J Surg Pathol.* 2017 Dec;41(12):1690-1701.
10. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: A series of 256 patients in Mexico City. Is air pollution the missing link. 2000 April;122 (4):499-508.

11. O'Rahilly R, Müller F, Carpenter S, Swenson R. The nose and paranasal sinuses [Internet]. Basic Human Anatomy a Regional Study of Human Structure. 2004 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.dartmouth.edu/~humananatomy/index>.
12. Cappello ZJ, Minutello K, Dublin AB. Anatomy, Head and Neck, Nose Paranasal Sinuses. [Updated 2020 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499826>
13. Sargi Z.B., Casiano R.R. Surgical Anatomy of the Paranasal Sinuses. In: Kountakis S.E., Önerci M. (eds) Rhinologic and Sleep Apnea Surgical Techniques. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007,17-25.
14. Iwanaga J, Wilson C, Lachkar S, Tomaszewski KA, Walocha JA, Tubbs RS. Clinical anatomy of the maxillary sinus: application to sinus floor augmentation. Anat Cell Biol. 2019 Mar;52(1):17-24.
15. Daniels DL, et al. The frontal sinus drainage pathway and related structures. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Sep;24(8):1618-27. PMID: 13679282.
16. Schünke M, chulte E, Schumacher U. Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía Tomo 3. Cabeza, Cuello y Neuroanatomía. 3ª edición. Panamericana 2015.
17. Arteaga M, García P. Embriología humana y biología del desarrollo. 1ª edición. Panamericana 2014.
18. Azgın İsa, Kar M, Prokopakis E. Histology and Embryology of the Nose and Paranasal Sinuses. En: Cinji C, Bayar N, All Around the Nose. 1.ª ed. Switzerland; 2019. pp. 33–38.
19. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Dec;34(12):2233-40. 2
20. H. Ross M, Pawlina W, editores. Sistema Respiratorio. En: Histología Texto y Atlas. 7.ª ed. 2016. pp. 717–723.

21. Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Aug;11(8):460-72.
22. Thompson L. Sinonasal carcinomas. *Current Diagnostic Pathology*. 2006.(12).40-53.
23. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editores. Tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. En: *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4.<sup>a</sup> ed. International Agency for Research on Cancer Lyon; 2017. pp. 12–22.
24. Thompson L. HPV-Related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2020 Feb;99 (2):94-95.
25. Stephan K, Haerle, Patrick J, Gullane, Ian J, Witterick, Christian Zweifel, Fred Gentili. Sinonasal Carcinomas: Epidemiology, Pathology, and Management. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2013. 24(1):39-49.
26. Sharma D, Sharma N, Sharma V. Sinonasal Cancers: Diagnosis and Management. En: Wang T-C, ed. *Challenging Issues on Paranasal Sinuses*. 1.<sup>a</sup> ed. China Medical University Hospital; 2019.
27. Reyes BK, Robaina CMS. Virus oncogénicos. *Rev Cub Gen*. 2013;7(2):4-11.
28. Lizano et al. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCAN - Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. 2009, *Cancerología* 4: 205-216
29. Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos. Department of health and human services. CDC. 2007 Aug.
30. Bishop J, Antonescu C, Westra W. SMARCB1 (INI-1) Deficient Carcinomas of the Sinonasal Tract. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sept; 38(9): 1282–1289.
31. Corbalán R y col. Tinción inmunohistoquímica p16 en carcinomas epidermoides del área genital y extragenital. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2011 Aug; 102(6): 439-447.



32. Bishop J, Westra W. NUT midline carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2012 Aug;36(8):1216-21.
33. Sean M. Parsel, Basit A. Jawad, Edward D. McCoul, SMARCB1-Deficient Sinonasal Carcinoma: Systematic Review and Case Report, *World Neurosurgery*. 2020 Abr; 136: 305-310.
34. American Cancer Society. Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer Staging [Internet]. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017 [citado 5 enero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
35. American Cancer Society. Treatment Options by Type, Location, and Stage of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer [Internet]. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 2017 [citado 5 enero 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/treating/by-stage.html>
36. Al-Qurayshi Z, Smith R, Walsh J. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Presentation and Outcome: A National Perspective. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2020;129(11):1049-1055.
37. Sadler W. Langman. *Embriología Médica*. 13<sup>o</sup> edición. Wolters Kluwer. 2016.
38. Wenig B. Nasal cavity and paranasal sinuses. En: Bruce W, Childers E, Thompson L, Richardson M, Seethala R, *Non-Neoplastic Diseases of the Head and Neck*. 1.<sup>a</sup> ed. 2017. pp. 1-7.
39. Agaimy A et al. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma (SNUC): From an Entity to Morphologic Pattern and Back Again-A Historical Perspective. *Adv Anat Pathol*. 2020 Mar;27(2):51-60.
40. Vaziri Fard E, Zhang S, Cai Z, Ding J, Sun Q, Saluja K, Zhu H. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinicopathological spectrums and diagnosis reappraisal. *Hum Pathol*. 2019 Jul;89:62-70.

41. Rangel M, Ordóñez R. Prevalencia de tumoraciones de nariz y senos paranasales en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de enero de 1994 a diciembre de 2002. *Otorrinolaringología*. 2005;50(1):36-42.
42. Wang, Y., Yang, R., Zhao, M. et al. Retrospective analysis of 98 cases of maxillary sinus squamous cell carcinoma and therapeutic exploration. *World J Surg Onc*. 2020;18 (90).
43. Dubal PM y et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A population-based analysis. *Laryngoscope*. 2016 Feb;126(2):399-404.

## 21. Anexos

### Tablas

**Tabla 1. Formación y neumatización de los SPN**

Senos paranasales	Edad de formación VIU	Neumatización postnatal
Maxilares	10 <sup>a</sup> semana	Primaria: 3 años Secundaria: 7 a 18 años
Etmoidales	4 <sup>o</sup> Mes	Primaria: 0 a 2 años Secundaria: 7 años
Esfenoidales	4 <sup>o</sup> Mes	Primaria: 3 a 7 años
Frontales	3 <sup>o</sup> Mes	Primaria: 2 años Secundaria: Adolescencia

**Tabla 2. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CSN)**

Carcinoma Sinosales	CIE-O
CCE queratinizante	8071/3
CCE no queratinizante	8072/3
CCE de células ahusadas	8074/3
Carcinoma sinonasal indiferenciado	8020/3
Carcinoma de la línea media NUT	8023/3
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Carcinoma linfoepitelial	8082/3
Adenocarcinoma tipo intestinal	8144/3
Adenocarcinoma tipo no intestinal	8140/3

**Tabla 3. Clasificación del VPH según su capacidad oncogénica**

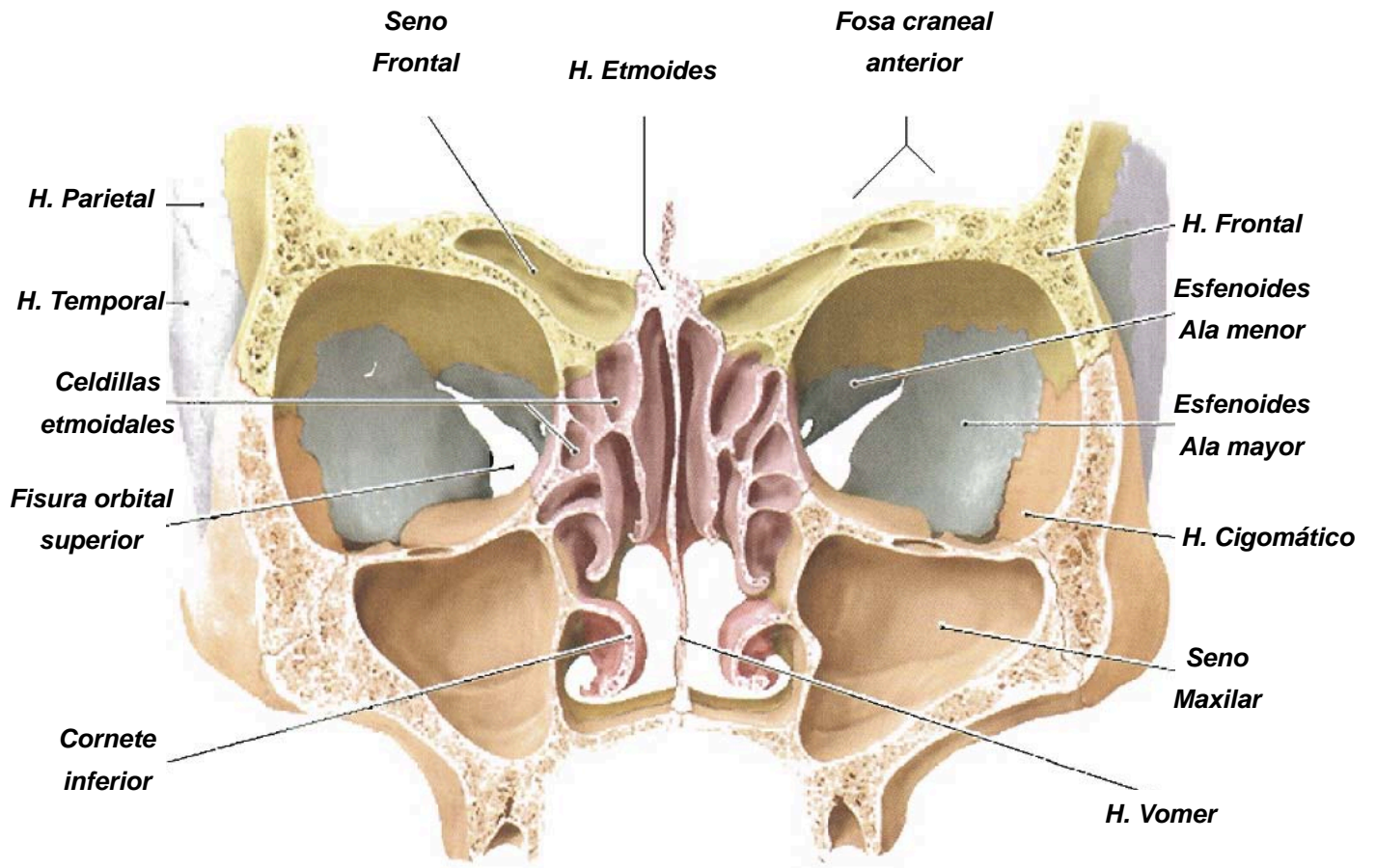
**Genotipos de alto riesgo (oncogénicos o asociados con cáncer)**

Comúnmente: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82

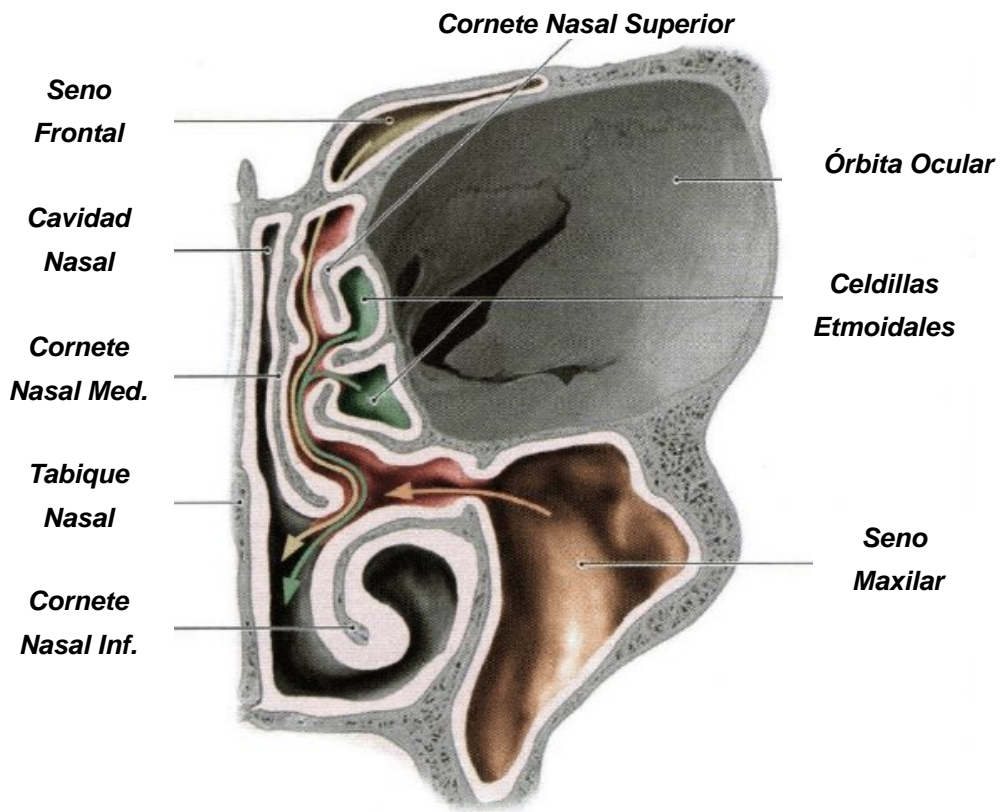
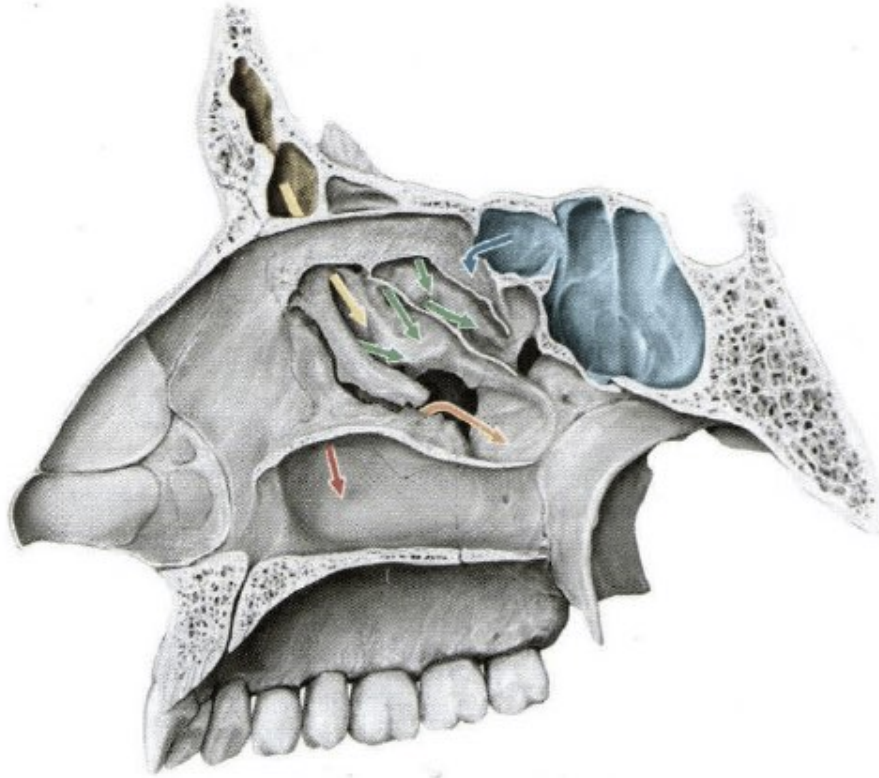
**Genotipos de bajo riesgo (no oncogénicos)**

Comúnmente: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81

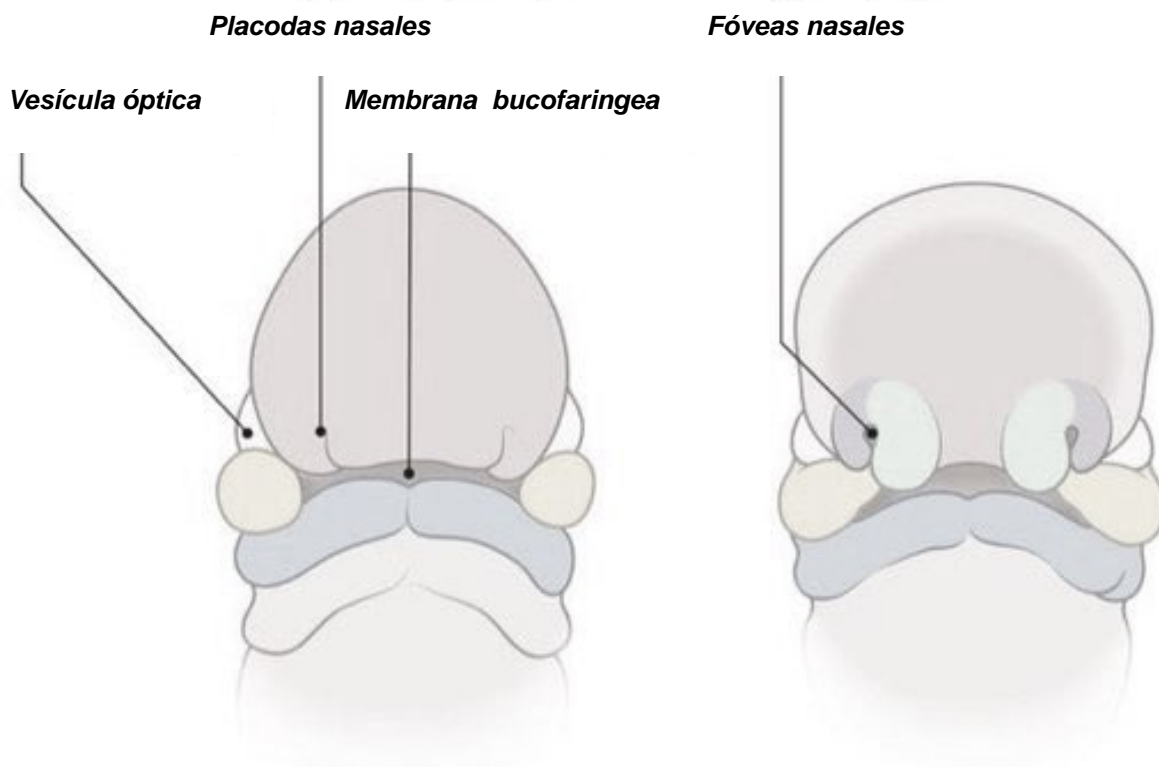
**Figuras**



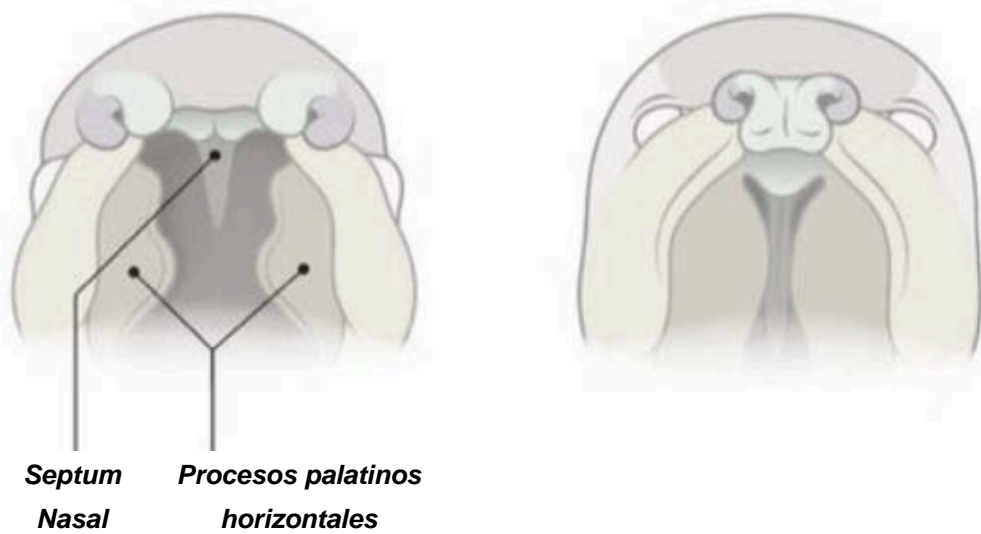
**Fig 1.** Imagen corte coronal. Región sinonasal y estructuras anatómicas adyacentes Prometheus.<sup>16</sup>



**Fig 2 .** Imagen, corte sagital. Sistema de comunicación y drenaje entre la cavidad nasal y senos paranasales. Prometheus.<sup>16</sup>

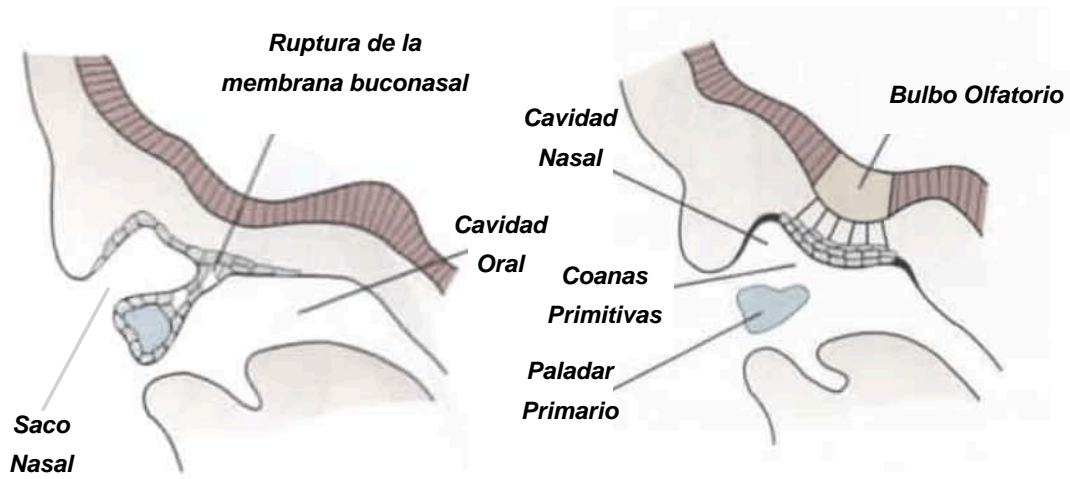


**Fig 3.** Imagen. Morfogénesis facial, formación de los procesos frontonasal, maxilares, mandíbulares y placodas nasales durante la 4ta y 5ta semanas de desarrollo embrionario.

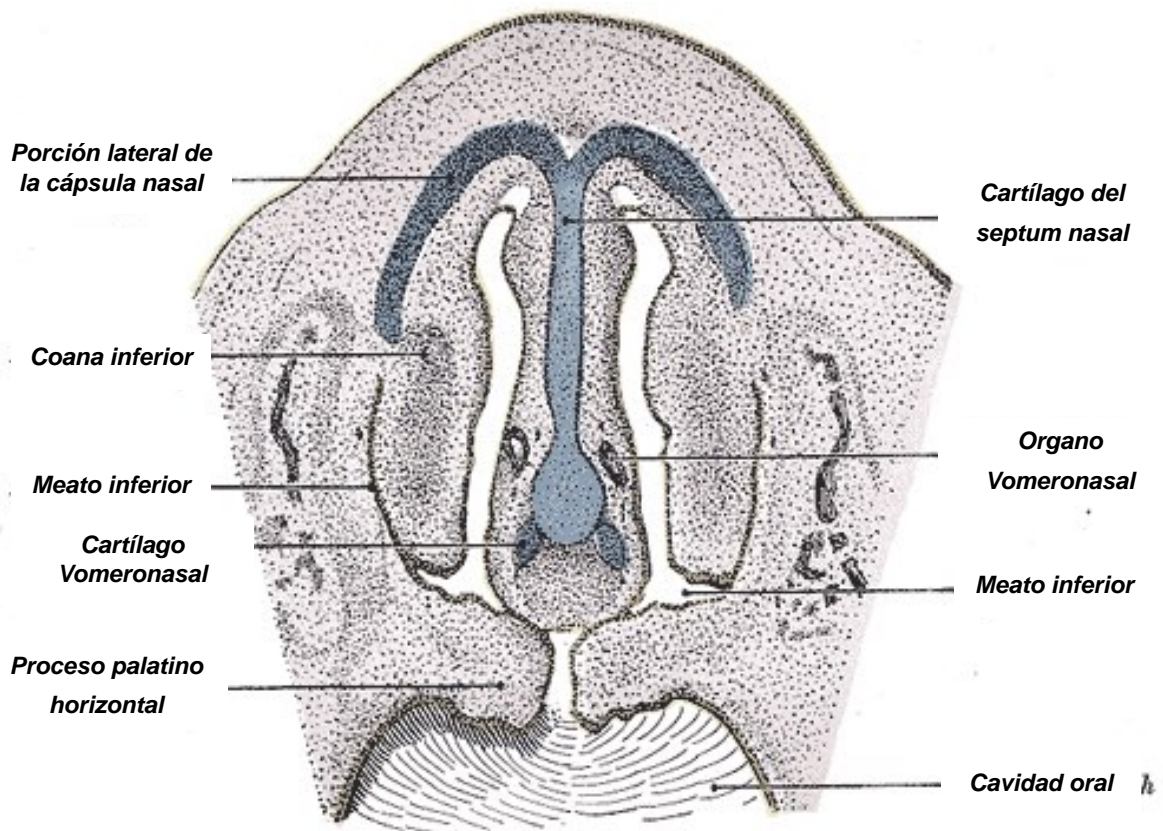


**Fig 4.** Imagen. Desplazamiento y fusión de los procesos maxilares y prominencias nasales mediales que originarán el segmento intermaxilar y paladar primario.





**Fig. 5** Imagen en corte sagital. Profundización de los sacos nasales, ruptura de la membrana buconasal y formación de las canas primitivas. Langman.<sup>37</sup>



**Fig. 6** Imagen en corte coronal. Cartílago primario del septum nasal y cartilagos secundarios que conforman la cápsula nasal. Anatomy of the Human Body, Kollmann.

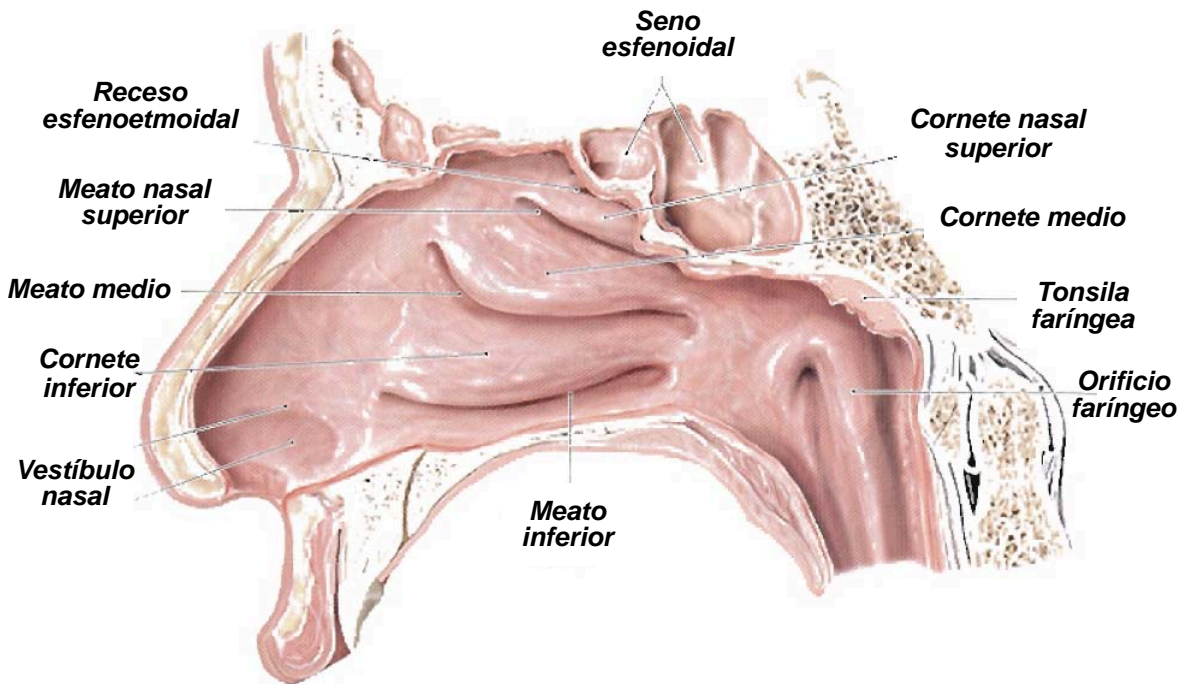


Fig. 7 Imagen en corte sagital. Anatomía de la cavidad nasal y seno esfenoidal. Prometheus.<sup>16</sup>

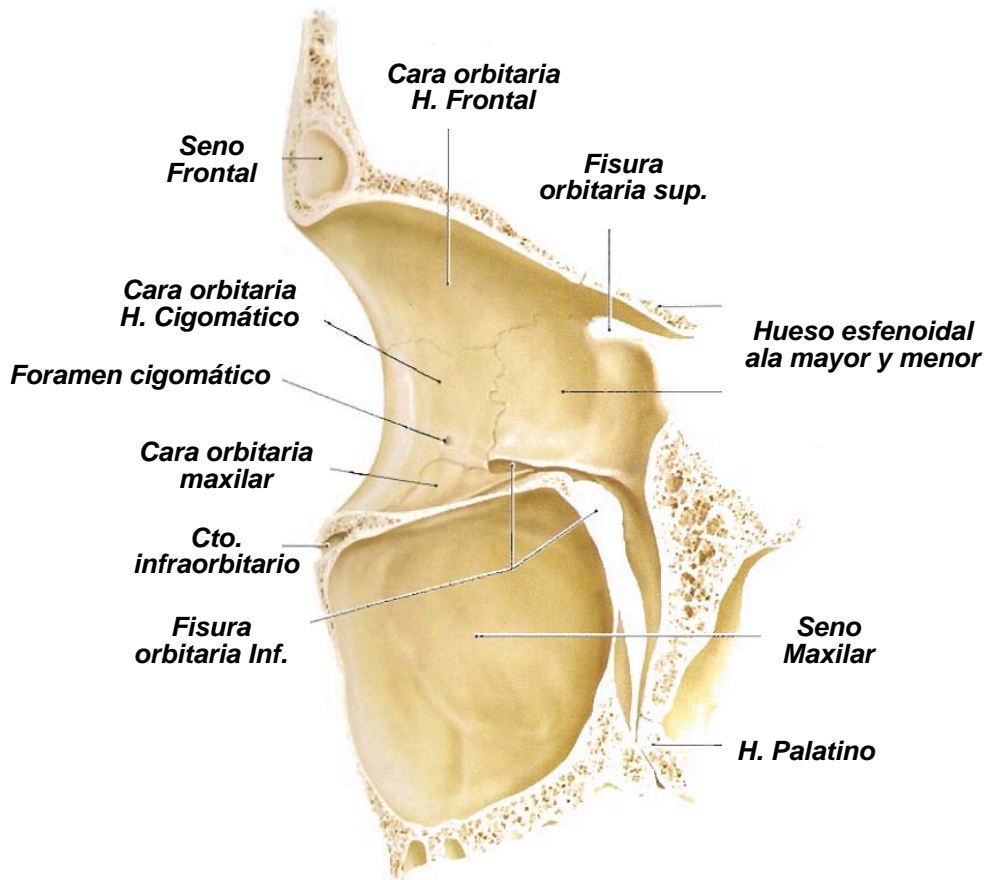
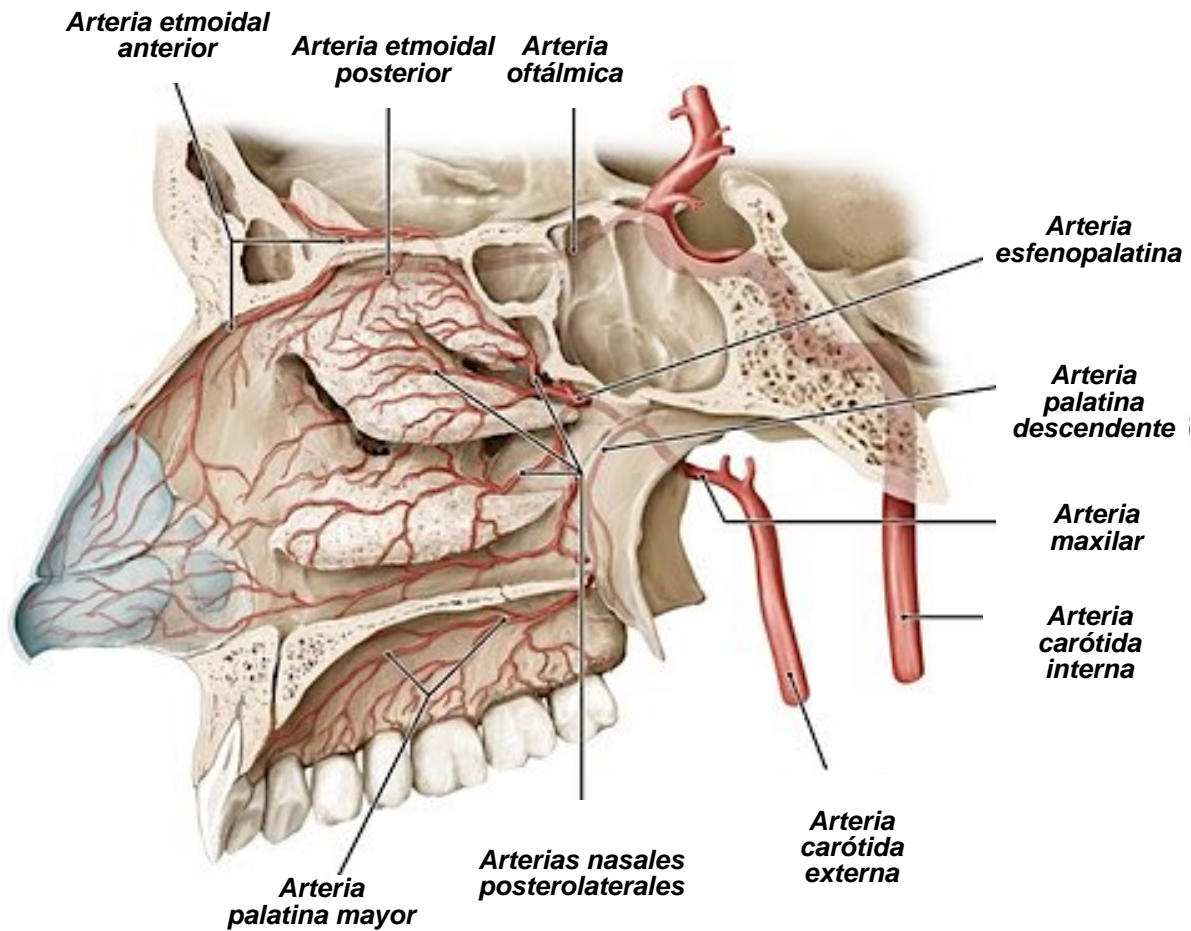
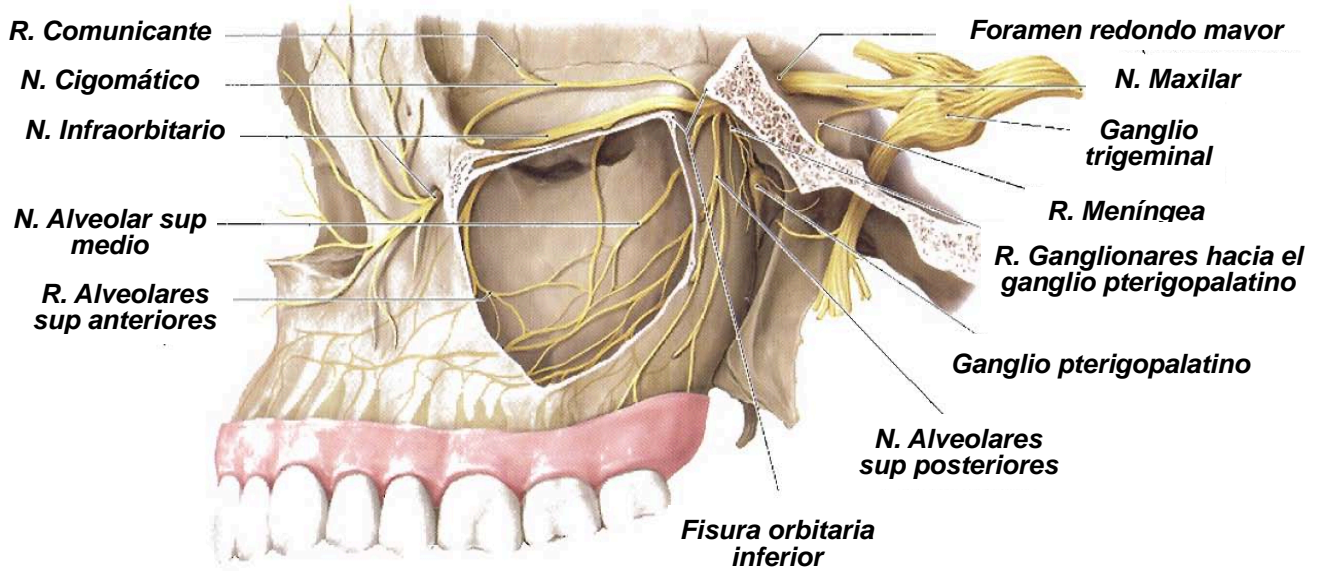


Fig. 8 Imagen en corte sagital. Anatomía del seno maxilar. Prometheus.<sup>16</sup>

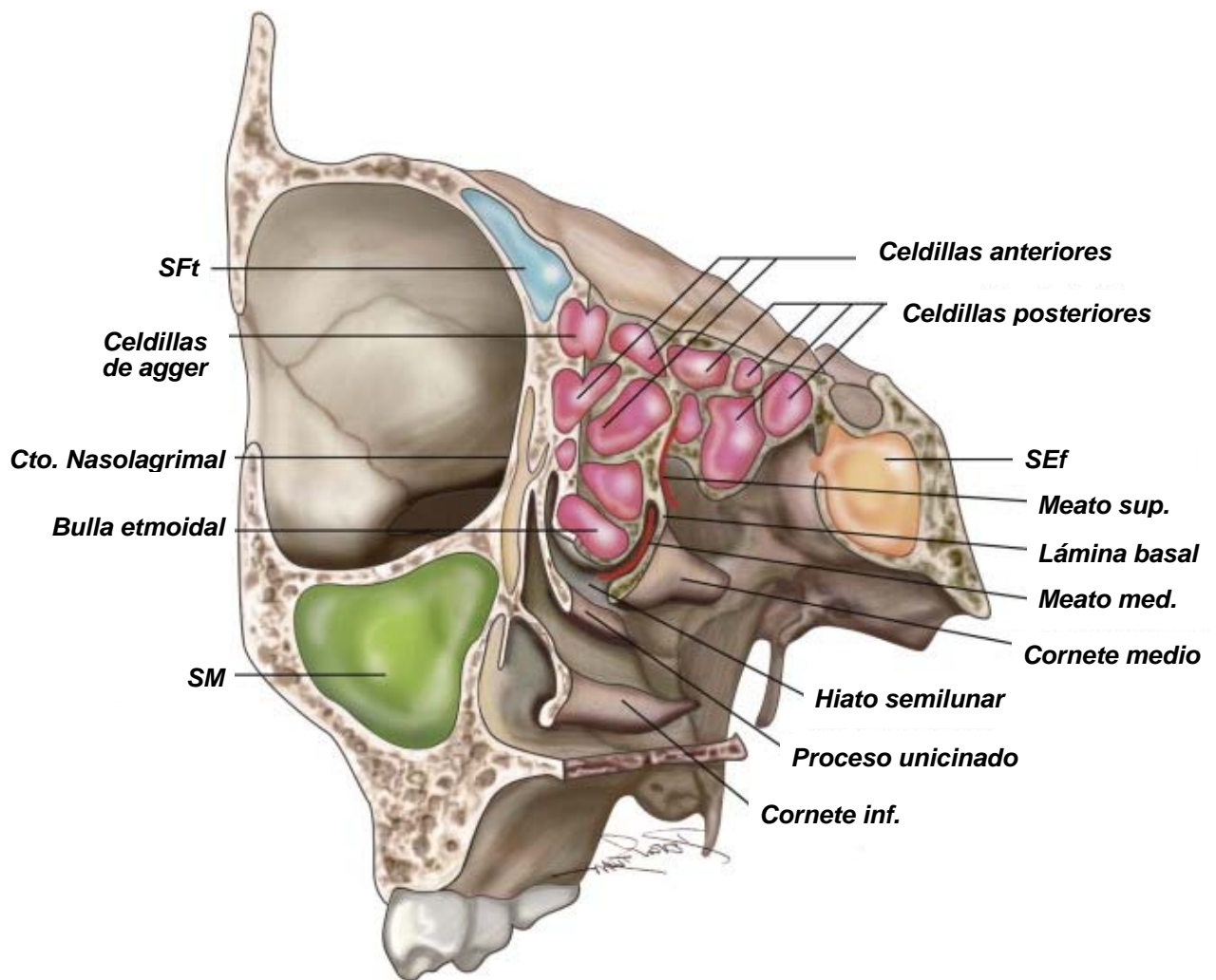




**Fig. 9** Imagen en corte sagital. Aporte vascular de la región sinonasal. Prometheus.<sup>16</sup>



**Fig. 10** Imagen en corte sagital. Inervación de los senos maxilares . Prometheus.<sup>16</sup>



**Fig. 11** Imagen en corte sagital. Anatomía del laberinto etmoidal. Devon T.



**Impacto de los hallazgos anatomopatológicos en carcinomas epidermoides (escamosos) del tracto sinonasal.**



EDAD: \_\_\_\_\_ GÉNERO: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

IC1. \_\_\_\_\_ IC2. \_\_\_\_\_ IC3. \_\_\_\_\_ IC4. \_\_\_\_\_

**PATRONES DE CRECIMIENTO**

**PATRÓN DE INFILTRACIÓN**

[Empty box for growth patterns]

[Empty box for infiltration pattern]

**INVASIÓN**

- LINFOVASCULAR
- PERINEURAL
- INTRANEURAL
- N. LINFÁTICOS
- NECROSIS

**DIAGNÓSTICO**

- CARCINOMA EPIDERMÓIDE QUERATINIZANTE
- CARCINOMA EPIDERMÓIDE NO QUERATINIZANTE
- CA. INDIFERENCIADO
- CARCINOMA NUT

**IHQ**

**ESTUDIOS ADICIONALES DE INMUNOHISTOQUÍMICA**

ANTICUERPO: \_\_\_\_\_ NEGATIVO  POSITIVO  PORCENTAJE: \_\_\_\_\_ INTENSIDAD: \_\_\_\_\_

**HALLAZGOS CLÍNICOS**

**HALLAZGOS DE IMAGEN**

ESTRUCTURAS QUE INFILTRA:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**LATERALIDAD DEL TUMOR**

- LADO DERECHO
- LADO IZQUIERDO
- LINEA MEDIA
- UNIFOCAL
- MULTIFOCAL
- NO ESPECIFICADO

**TAMAÑO DEL TUMOR** DIMENSIÓN MAYOR: \_\_\_\_\_ DIMENSIÓN ADICIONAL: \_\_\_\_\_ NO PUEDE SER DETERMINADA

**HALLAZGOS ADICIONALES**

**TRATAMIENTO**

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

- CIRUGÍA
- CIRUGÍA C/TX ADYUVANTE

DR: \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO**

- QUIMIOTERAPIA
- RADIOTERAPIA

CICLOS: \_\_\_\_\_

- CA. IN SITU
- DISPLASIA EPITELIAL
- PAPILOMA SINONASAL
- INFLAMACIÓN
- FIBROSIS/CICATRIZACIÓN POS TX
- COLONIZACIÓN POR M.O.
- ATROFIA GLANDULAR POST TX

**SUPERVIVENCIA**

- VIVO SIN ENFERMEDAD \_\_\_\_\_ MESES
- VIVO CON ENFERMEDAD \_\_\_\_\_ MESES
- FINADO CON ENFERMEDAD \_\_\_\_\_ MESES
- FINADO SIN ENFERMEDAD \_\_\_\_\_ MESES
- NO SE PUEDE DETERMINAR

**NOTAS**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_