



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA**  
**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**Estesioneuroblastoma:  
Experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Manuel Velásco Suárez"**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROCIROGÍA**

**PRESENTA**

Adán Soto Ramírez

**TUTOR DE TESIS**

Juan Luis Gómez Amador



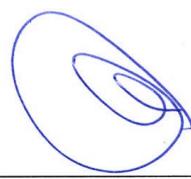
Ciudad de México, 15 de DICIEMBRE 2021



---

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ**

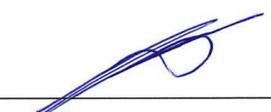
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



---

**DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGÍA**



---

**DR. JUAN LUIS GOMEZ AMADOR**

**TUTOR DE TESIS**

## CONTENIDO

MARCO TEÓRICO .....	5
JUSTIFICACION .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
HIPÓTESIS .....	6
OBJETIVOS .....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	7
PLAN ESTADÍSTICO .....	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	13
CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	13
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	14
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN .....	19
LIMITACIONES.....	21
CONCLUSIONES .....	21
REFERENCIAS .....	21

---

## RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

**Introducción:** Los estesioneuroblasomas o neuroblastomas olfatorios(ENB) son tumoraciones malignas neuroectodérmicas derivadas del epitelio olfatorio de la mucosa de la cavidad nasal y de los senos paranasales. Se pueden extender al tercio superior del septo nasal, piso anterior de la base del cráneo y al compartimiento intracraneal. En esta investigación se presenta la experiencia institucional y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico del estesioneuroblastoma.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo que incluye 24 pacientes con estesioneuroblastoma. El tratamiento fue basado en la cirugía con posterior radioterapia y/o quimioterapia en un periodo entre Octubre de 2008 y Septiembre de 2019 en nuestro Instituto. Se comparó la Sobrevida total (OS) con curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Log Rank dependiendo del tratamiento, grado histológico y etapa clínica.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes, solo un paciente fue excluido debido a que no contaba con el expediente clínico completo. La edad media fue de  $51.1 \pm 14.3$ , 11 hombres(47.8%), 12 fueron mujeres (52.2%). El síntoma inicial más común fue la obstrucción nasal en 8 pacientes, seguido de epistaxis y rinorrea en 5 pacientes (21.7%). Diez pacientes tenían estesioneuroblastoma de bajo grado (LGENB, por sus siglas en inglés) (43.4%) y tuvieron estesioneuroblastoma de alto grado (HGENB, por sus siglas en inglés) (56.5%). La OS media acumulada fue de 86.4 meses.

**Conclusión:** El estesioneuroblastoma es una patología maligna poco frecuente con sintomatología altamente inespecífica que lleva a retraso del diagnóstico, usualmente logrado a través de estudios de neuroimagen avanzada. El tratamiento aún continúa siendo controversial. Siguiendo las publicaciones internacionales, la resección completa es beneficiosa. Es necesario realizar análisis prospectivos para establecer la mejor opción de tratamiento para esta entidad.

**Palabras clave:** estesioneuroblastoma, base de cráneo, neuroblastoma olfatorio, abordaje endoscópico endonasal.

## MARCO TEÓRICO

El esteseoneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor maligno derivado de los remanentes de la cresta neural y del epitelio olfatorio inmaduro de los senos paranasales y cavidad nasal.

Este tumor tiene el potencial de invadir el tercio superior del septum nasal, placa cribiforme, cornete superior, seno frontal, y el compartimento intracraneal. Berger, Luc y Ricard en 1924 definieron el tumor como el "esthésioneuroépithéliome olfactif".

Posteriormente Schall y Lineback en 1951 describieron este tumor como el neuroblastoma intranasal primario [1,2].

Este constituye 2.6% de los tumores de las cavidades nasal y paranasal. La edad al momento del diagnóstico es entre la cuarta y la quinta décadas de la vida [3]. No existe diferencia significativa en la prevalencia entre los dos sexos.[4]

La incidencia y prevalencia en México así como en el mundo es inexacta. La literatura actual se basa únicamente en una serie de casos [5-7]. Una de las series retrospectivas más significativas pertenece a Orton *et al.* basado en un sondeo nacional de cáncer en los Estados Unidos, el cual reporta 913 pacientes entre 2004-2012 [8]. Después de que este periodo fuera extendido otros 3 años, Joshi *et al.* reportaron 1680 casos conocidos [9].

Nuestra Institución es uno de los hospitales de referencia más importantes en México y Latinoamérica en cuanto a patologías benignas y malignas de la cabeza y del sistema nervioso central. Con una afluencia de 16,116 pacientes en un periodo que comprende de 1965 a 2004, los tumores neuroepiteliales y meningeos fueron los más prevalentes (26-33%) [10].

El trabajo actual presenta la experiencia institucional en esteseoneuroblastoma durante 10 años de seguimiento.

---

## JUSTIFICACION

Los esteseoneuroblastomas son tumores raros, con un grado de invasión potencialmente alto. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección pero continúa siendo un desafío debido a su grado de involucro con estructuras neurovasculares importantes. Históricamente la cirugía para resección de estos tumores conlleva una elevada morbilidad y mortalidad, independientemente del abordaje que sea empleado para su tratamiento, ya sea endonasal endoscópico, transcraneal o combinado, así como el uso de radioterapia y quimioterapia coadyuvante y neoadyuvante. Por lo anterior, este estudio tiene el objetivo de describir las características demográficas, así como la relación de los síntomas

clínicos con la presentación de esta patología y finalmente encontrar cual es el tratamiento de elección con respecto a la sobrevida.

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resección de los ENB, a pesar de ser el tratamiento de elección, posee una alta tasa de morbilidad y mortalidad por las complicaciones vasculares y nerviosas que pueden presentar los pacientes. Hasta este momento existe escasa evidencia, la cual además tiene un bajo grado de recomendación debido a la baja frecuencia de esta enfermedad.

Es importante conocer las características de los pacientes de la población mexicana y sus diferencias con respecto a las descritas previamente en la literatura, con la finalidad de conocer las particularidades de la población afectada en nuestro país, así como el determinar cual es tratamiento de elección.

---

## HIPÓTESIS

### **a. Hipótesis de trabajo**

La sobrevida de los ENB depende del tipo de tratamiento quirúrgico realizado en los pacientes.

### **b. Hipótesis estadística**

#### I. Nula

La técnica transnasal endoscópica no es superior a la técnica abierta en la mejoría de la sobrevida total (OS) de los pacientes con ENB.

#### II. Alterna

La técnica transnasal endoscópica es superior a la técnica abierta en la mejoría de la sobrevida total (OS) de los pacientes con ENB

---

## OBJETIVOS

### a. Objetivo Primario

1. Determinación de la supervivencia total (OS) de los pacientes con diagnóstico de ENB dependiendo del tratamiento recibido.

### b. Objetivos Secundarios

1. Descripción de los beneficios de las distintas modalidades de tratamiento del ENB.
2. Descripción del desenlace a corto, mediano y largo plazo de los pacientes con ENB.
3. Determinar los factores pronósticos en la población mexicana con ENB.
4. Determinar las diferencias de la supervivencia de pacientes con ENB de bajo y de alto grado.
5. Reportar los diferentes factores de riesgo asociados a la supervivencia de los pacientes diagnosticados con ENB.

---

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de serie de casos, descriptivo y retrospectivo.

### a. Población de estudio

#### I. Población blanco:

Pacientes con ENB que fueron sometidos a tratamiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

#### II. Población elegible:

Pacientes con ENB que fueron sometidos a cualquier modalidad de tratamiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

### III. Población de estudio

Pacientes con ENB que fueron sometidos a modalidad de tratamiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

#### **b. Muestra**

##### I. Método de muestreo

Se revisaron los expedientes electrónicos y físicos de pacientes con diagnóstico de ENB diagnosticados y sometidos a cualquier modalidad de tratamiento en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de Octubre de 2009 a Septiembre de 2019.

##### II. Tamaño de muestra

No probabilística y por conveniencia.

#### **c. Tamaño de efecto**

$p=0.05$

#### **d. Nivel de confianza**

95%.

#### **e. Poder estadístico**

10%.

#### **f. Criterios de selección**

##### I. Inclusión

Pacientes mayores a 18 años.  
Pacientes con diagnóstico de ENB.

Pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, incluyendo, biopsia, TNE, ATC o combinado.  
Estudios pre y post operatorios para adecuada clasificación.

II. Exclusión

Pacientes sin diagnóstico de ENB por el servicio de Patología.  
Pacientes con expediente médico incompleto.

III. Eliminación

Pacientes sin expediente completo.

**g. Variables**

Se realizó en pacientes con ENB en quienes se realizó tratamiento con cirugía y/o radioterapia y quimioterapia entre Octubre del 2009 a Septiembre de 2019. Los datos preoperatorios y postoperatorios de cada paciente se analizaron.

Los tumores se clasificaron acorde a los criterios establecidos por Kadish, Dulguerov y Hayms. Los criterios se explican en la Tabla 1 y Tabla 2.

**Tabla 1. Estadificación del Estesioneuroblastoma según la clasificación de Kadish-Morita\***

	<b>Grado</b>	<b>Extensión</b>
<b>Kadish A</b>		Tumor limitado a la cavidad nasal
<b>Kadish B</b>		Tumor que involucre la cavidad nasal y los senos paranasales
<b>Kadish C</b>		Tumor que se extiende más allá de la cavidad nasal y los senos paranasales
<b>Kadish D</b>		Presencia de metástasis (local o distal)

\* Adaptada de [17]

**Tabla 2. Sistema de estadificación de Dulguerov †**

<b>Estado</b>	<b>Características</b>
	<b>Tumor</b>
<b>T1</b>	Tumor que involucre la cavidad nasal y/o los senos paranasales (excluyendo los senos esfenoidales) que respeta la mayoría de las celdillas etmoidales.
<b>T2</b>	Tumor que involucre la cavidad nasal y/o los senso paranasales (incluyendo el seno esfenoidal) sin extensión o erosión de la lámina cribiforme
<b>T3</b>	Tumor que se extiende dentro de la órbita o que protruye al piso de la fosa anterior sin invasión dural.
<b>T4</b>	Tumor que involucra el cerebro
	<b>Nódulo linfático</b>
<b>N0</b>	Sin metástasis a nódulo linfático cervical
<b>N1</b>	Cualquier forma de metástasis a nódulo linfático cervical
	<b>Metástasis</b>
<b>M0</b>	No metástasis
<b>M1</b>	Cualquier metástasis a distancia

† Adaptado de [18]

Se realizó una revisión institucional con aprobación basada en la Declaración de Helsinki de la World Medical Association. Se condujo un estudio retrospectivo unicéntrico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Los criterios de inclusión incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico patológico de esteseuroblastoma en pacientes de 18 años o mayores, con expediente médico completo, manejo quirúrgico y terapia adyuvante. Se incluyeron los síntomas iniciales en el análisis.

#### Abordajes quirúrgicos

El abordaje transcraneal se realizó a través de una incisión bicoronal y una craneotomía bicoronal para exponer la fosa anterior con la pared posterior del seno frontal. Se realizó cranealización del seno en todos los casos. El abordaje endoscópico endonasal se realizó con ayuda del departamento de Neuro-Otología por un cirujano adscrito (VAA) a través de un abordaje transesfenoidal y con una técnica de Lothrop endoscópica modificada hasta realizar un Draft tipo IIB/III alcanzando la placa cribiforme de acuerdo a las necesidades del caso. El abordaje combinado se realizó por el cirujano más experimentado (JLGA) escogiendo el mejor abordaje en cada caso de acuerdo a la extensión del tumor utilizando las clasificaciones de Dulguerov y Kadish, como se mencionó anteriormente.

#### Seguimiento

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a su estado de recurrencia en dos grupos: no recurrente y recurrente. Los primeros fueron clasificados subsecuentemente de acuerdo a la extensión: local, nodal, a distancia. Todos los pacientes se clasificaron de acuerdo a la escala de funcionalidad de Karnofsky (KPS por sus siglas en inglés) pre- y postoperatoriamente. Los pacientes que pertenecieron al último grupo(6 meses) se contactaron por vía telefónica para confirmar el status funcional.

#### Población y Estadificación

Todos los pacientes fueron evaluados de manera preoperatoria por el servicio de Neuro.Anestesiología. Se realizó resonancia magnética Signa Excite HDxt, General Electric®1.5T and Skyra, SIEMENS® 3T) y tomografía computada de cráneo (Straton Z Somatom Sensation 64, Siemens®) de manera preoperatoria y postoperatoria para el seguimiento. El departamento de Neurorradiología interpretó los estudios de imagen. Se emplearon las clasificaciones de Dulguerov y Kadish para las fases peroperatorias y de seguimiento, así como la clasificación de Hyams para la estadificación. La información con respecto a las terapias adyuvantes (quimioterapia y/o radioterapia), y recurrencia se incluyeron. La recurrencia local se definió en todos los pacientes en el seguimiento como el realce con el medio de contraste en la resonancia magnética en el lecho quirúrgico o en los márgenes de la resección. La resección distal se definió como metástasis en otros

órganos – la recurrencia nodal se definió como positividad gangliónica cervical en resonancia magnética o en tomografía por emisión de positrones (PET).

---

## PLAN ESTADÍSTICO

### a. Descripción

Se realizó análisis descriptivo utilizando medias, mediana y modas, porcentajes así como valores mínimos y máximos. Las variables continuas se representaron con media con desviación estándar, excepto en los casos en los que se indique lo contrario. Se obtuvo correlación entre variables obteniendo el coeficiente de Pearson y regresión logística para variables continuas y binarias respectivamente. Se realizó un test de Kolmogorov-Smirnof para medir la distribución de las variables para determinar pruebas paramétricas y no paramétricas.

Para variables con distribución no gaussiana, se utilizó la prueba de relación de Spearman. Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . La supervivencia total entre los grupos se comparó con curvas de Kaplan-Meier, así como con la prueba de Log Rank, dependiendo del tratamiento, grado histológico y el estadio clínico.

### b. Paquetería utilizada

IBM (SPSS®) versión 25 (Chicago, EUA).

### c. Recursos materiales

Expedientes físicos.  
Expedientes electrónicos.  
Software de visualización de imágenes.

### d. Procedimiento de obtención de consentimiento informado.

No.

### e. Métodos e instrumentos de recolección de datos.

Se revisan expedientes electrónicos y físicos de pacientes con diagnóstico de PCC tratados quirúrgicamente por técnica microquirúrgica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez de Enero 2002 a Noviembre del 2020.

**f. Manejo y presentación de datos.**

Análisis estadístico inferencial y descriptivo mediante el software SPSS®.

**g. Seguridad y reporte de eventos adversos**

El presente estudio es considerado como riesgo mínimo para el sujeto de estudio dado que no se realizará ningún tipo de intervención.

---

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio es considerado como riesgo mínimo para el sujeto de estudio de acuerdo con la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación en abril de 2010 así como a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las investigaciones en Seres Humanos.

El presente estudio además cuenta con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

---

## **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

**a. Estudio patrocinado**

No aplica.

**b. Recursos económicos con los que se cuenta**

No aplica

**c. Recursos económicos por solicitar**

No aplica.

**d. Análisis de costo por paciente.**

No aplica.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Tabla 3. Cronograma de actividades</b>	
<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
Realización y sometimiento del protocolo al comité de investigación	Diciembre 2018
Aprobación del protocolo	Enero 2019
Revisión de expedientes Captación de pacientes Llenado de base de datos	Febrero 2019- Febrero 2021
Seguimiento de pacientes egresados	Mayo 2021
Análisis de datos	Junio 2021
Análisis de datos final	Agosto 2021
Redacción del manuscrito	Octubre 2021

---

## RESULTADOS

Un total de 24 pacientes con diagnóstico confirmado de ENB se incluyeron, todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, tanto por TNE, ATC, combinado, así como por biopsia. Las características demográficas se resumen en la (tabla 1). La edad media de presentación fue de 51.1 años (rango 24-79). Once pacientes fueron mujeres (47.8%).

El síntoma inicial más importante fue la obstrucción nasal en 8 pacientes (34.8%, seguido de epistaxis, 5 (21.7%), y rinorrea 5 pacientes (21.7%). De los 23 pacientes, 10 presentaron síntomas visuales (43%) e invasión de la órbita presente en la resonancia magnética. De estos pacientes, 3 presentaron síndrome quiasmático, uno un síndrome de ápex orbitario del ojo derecho, uno el síndrome de Foster-Kennedy, uno un síndrome de seno cavernoso izquierdo y dos pacientes proptosis ocular.

**Tabla 4. Características demográficas y del tumor**

<b>Edad</b>	51.1 (24-79) SD 14.3
<b>Sexo</b>	
Masculino	11(47.8)
Femenino	12(52.2)
<b>Abordaje</b>	
TNE	5(21.7%)
ATC	2(8.7%)
Combinado	11(47.8%)
Biopsia	5(21.7%)
<b>Síntoma inicial</b>	

Obstrucción nasal	8(34.8%)
Epistaxis	5(21.7%)
Rhinorrea	5(21.7%)
Déficit visual	5(21.7%)
<b>Hyam</b>	
I	2(8.7%)
II	7(30.4%)
III	7(30.4%)
IV	6(26.1%)
<b>Kadish</b>	
A	0
B	0
C	19(82.6%)
D	4(17.4%)
<b>Dulguerov</b>	
T1	0
T2	0
T3	17(73.9%)
T4	6(26.1%)
<b>Recurrencia local</b>	
Sí	8(34.8%)
No	15(65.2%)
<b>Recurrencia distal</b>	
Sí	
No	2(8.7%)
	21(91.3%)
<b>Recurrencia de nódulo linfático</b>	
Sí	4(17.4%)
No	19(82.6%)
<b>KPS preoperatorio</b>	
<70	4(82.6%)
>70	19(17.4%)
<b>KPS postoperatorio</b>	
<70	10(43.5%)
>70	13(56.5%)
<b>KPS: Karnofsky performance status scale</b>	
<b>DS: Desviación estándar</b>	
<b>TNE: Abordaje Trans Nasal Endoscópico</b>	
<b>ATC: Abordaje TransCraneal</b>	

En cuanto a la escala histológica de Hyams, 2 pacientes fueron grado I (8.7%), 7 pacientes fueron grado II (30.4%), y seis fueron grado IV (26.2%). La escala preoperatoria de Kadish demostró 19 casos de Kadish C y 4 de Kadish D. (Tabla 2)

En el seguimiento postoperatorio, ocho pacientes tuvieron recurrencia local (34.8%), 4 tuvieron recurrencia ganglionar (17.4) y dos presentaron metástasis a distancia, ambos casos en los pulmones (8.7%) (Tabla 1). Con respecto al tratamiento coadyuvantes y neoadyuvante, no existió un consenso total, y 9 (39.1%) recibieron radioterapia postoperatoria (RT), 5 (21.7%) solo tuvieron RT neoadyuvante, siete (30%) recibieron RT y cirugía. Solo cinco pacientes (21.7%) tuvieron RT neoadyuvante. No hubieron pacientes tratados con quimioterapia (QTx) neoadyuvante. De acuerdo al tratamiento quirúrgico, cinco (21.7%) se trataron por vía TNE, 2(8.6%) por ATC, 11 casos (47.8%) de los casos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico combinado. La media de seguimiento fue de 32.3 (0.1-121 meses). (Tabla 3)

**Tabla 5. Estadificación del tumor, abordaje quirúrgico y seguimiento**

ID	Edad	Sexo	Hyams	Kadish	Dulguerov	Abordaje	Tratamiento adyuvante	Local*	Distal*	Ganglio linfático*	Seguimiento (meses)
1	59	Masc.	III	C	T4N0M0	Combinado	Qx	Sí	No	No	30.7
2	31	Fem.	II	C	T3N0M0	Endoscópico	Qx + RT	No	No	No	25.2
3	51	Fem.	I	C	T3N0M0	Combinado	Qx + RT	No	No	No	27.0
4	24	Fem.	IV	C	T3N1M0	Biopsia	Qx	No	No	Sí	0.5
5	36	Fem.	III	C	T3N0M0	Combinado	Qx + RT	No	No	No	71.8
6	37	Fem.	I	C	T3N0M0	TNE	Qx + RT	No	No	Sí	68.1
7	46	Masc.	IV	C	T4N0M0	ATC	Qx	No	No	No	0.4
8	67	Masc.	II	C	T3N0M0	TNE	Qx + RT	No	No	No	65.1
9	46	Masc.	III	D	T3N0M1	ATC	Qx	Sí	Sí	No	4.9
10	79	Fem.	III	D	T4N0M1	TNE	Qx + QTx	Sí	No	No	121.0
11	41	Masc.	III	C	T3N1M0	Combinado	Qx, RT + QTx	Sí	No	Sí	38.0
12	70	Fem.	IV	C	T3N0M0	Combinado	Qx	No	No	No	8.9
13	67	Masc.	II	C	T4N0M0	Combinado	Qx + RT	No	No	No	22.4
14	63	Fem.	III	C	T3N0M0	combinado	Qx, RT + QTx	Sí	No	No	24.0
15	60	Masc.	IV	C	T4N0M0	Biopsia	Qx	No	No	No	0.9
16	44	Masc.	IV	D	T4N0M1	Combinado	Qx, RT + QTx	No	Sí	No	3.7
17	65	Masc.	II	C	T3N0M0	TNE	Qx	No	No	No	0.1
18	56	Masc.	III	C	T3N0M0	Biopsia	Qx, RT + QTx	No	No	No	5.7
19	41	Fem.	II	C	T3N0M0	Combinado	Qx + RT	No	No	No	27.0
20	61	Fem.	II	C	T3N0M0	Combinado	Qx	No	No	No	4.8
21	57	Fem.	II	D	T3N0M0	Combinado	Qx, RT + QTx	Sí	No	Sí	111.0
22	37	Masc.	IV	C	T3N0M0	Biopsia	Qx	Sí	No	No	1.0
23	38	Fem.	I	C	T3N0M0	Biopsia	Qx, RT + QTx	Sí	No	No	81.0

Orden Cronológico

Qx: Tratamiento quirúrgico . RT: Radioterapia preoperatoria o postoperatoria

QTx: Quimioterapia

\*Sitio de recurrencia

Los principales fármacos empleados en la quimioterapia fueron carboplatino en un caso (0.04%), cisplatino en 2 casos (0.08%), la combinación de cisplatino/etopósido en un caso (0.04%), docetaxel 1 (0.04%), carboplatino/temozolamida 1 caso (0.04%). Sin embargo, la descripción de las dosis no se encontraba disponible. Un paciente fue sometido a disección radical de cuello por presencia de involucro de ganglio cervical documentado por PET.

LA escala de Fisher fue aplicada para comparar las proporciones de pacientes que recibieron radioterapia pre/postoperatoria y quimioterapia con las escalas de Kadish y Hyams, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.9$  y  $p=0.55$  para RT, y  $p=0.12$  y  $p=0.9$  para QTx).

Los resultados de Hyams se categorizaron en LGENB y HGENB; la correlación se realizó con recurrencia local ( $p= 0.37$ ), recurrencia distal ( $p= 0.48$ ), y recurrencia de ganglio linfático cervical ( $p= 0.99$ ). El KPS preoperatorio se dicotomizó en pacientes arriba de 70 puntos y menos de 70 puntos. 4 casos (17.4%) fueron tuvieron menos de 70, 19 casos (82.6%) tuvieron más de 7 puntos. En el periodo postoperatorio, 10 casos (43.5%) tuvieron un KPS menor de 70 y 13 (56.5%) más de 70 puntos.

Las complicaciones durante el seguimiento fueron: infección de sitio quirúrgico en 1 paciente que requirió de 2 desbridamientos quirúrgicos con remisión de la infección, siete casos tuvieron fístula de líquido cefalorraquídeo que resolvieron con un abordaje combinado (colgajo nasoseptal + pericráneo pediculado), de los cuales 1 tuvo meningitis. Una muerte fue reportada por edema cerebral postoperatorio secundario a oclusión de la arteria cerebral anterior que requirió de craniectomía descompresiva.

#### Sobrevida total (OS)

La OS media fue de 84.6 meses (0.1-121) meses. Realizamos una comparación entre el tratamiento médico y quirúrgico, el estadio de Kadish, el grado de Hyams, la cantidad de tumor resecado, tipo de abordaje quirúrgico (endoscópico, transcraneal, o combinado), y radioterapia postoperatoria adyuvante.

Se reportaron 5 decesos durante el estudio. Las curvas de comparación de la sobrevida con Log Rank ( $p=0.53$ ) no fueron significativas para la comparación de los abordajes transcraneal, vs. Endoscópico vs. Combinado. El porcentaje de resección no fue significativo tampoco ( $p= 0.172$ ), sin embargo, no nos fue posible determinar el grado de resección con los márgenes del tumor porque algunos de los reportes no describían esta información, y solo fue posible realizar la evaluación a través de las imágenes postoperatorias.

Cuando se realizó el análisis de los grupos de Hyams de LGENB y HGENB, la OS media fue de 98.7 meses vs. 62.7 meses, respectivamente, con una  $p = 0.10$  (Tabla 4). Cuatro pacientes recibieron radioterapia postoperatoria en el grupo de LGENB y cinco en el grupo HGENB con una  $p=0.22$ . Comparado con el Kadish C y D, la OS media fue de 62.8 meses y 62.6 meses, respectivamente, con una  $p=0.29$ . (Tabla 3).

<b>Tabla 6. Kaplan-Meier: Análisis de Sobrevida total (OS)</b>	<b>*Log-Rank test</b>	
<b>Característica clínico patológica</b>	<b>OS meses (media y DS)</b>	<b><math>p^*</math></b>
<b>Sexo</b>	38.0±10.5	0.166
Masculino	99.5±13.3	
Femenino		
<b>Kadish</b>	62.8±8.6	0.290
C	62.5±29.17	
D		
<b>Hyams</b>	98.7±11.3	0.105
LGENB	62.7±19.9	
HGENB		
<b>KPS postoperatorio</b>	98.8	0.020
<70	55.6	
>70		

---

## DISCUSIÓN

La presentación clínica depende de la etapa de invasión, el estadio de la enfermedad y la progresión a los compartimentos nasal, paranasal, periorbitario, e intracraneal. Se ha reportado que los síntomas más frecuentes son la obstrucción nasal y epistaxis, con una prevalencia significativa de presentación unilateral vs. Bilateral. En nuestros pacientes, encontramos obstrucción nasal y epistaxis como los síntomas más prevalentes [11-13] La cefalea, rinorrea, dolor facial, otalgia, sinusitis y anosmia fueron otros síntomas reportados. En casos donde el tumor invadía la fosa anterior y la órbita, podía haber compromiso de los nervios craneales en la fisura orbitaria superior y el canal óptico. En nuestra serie, 43% de los pacientes tuvieron síntomas visuales que correlacionaban con el estadio Kadish C. Rakes *et al.* reportaron 53% de los pacientes con algún grado de déficit visual asociado con esta patología [14]. El diagnóstico generalmente se retrasaba de 6 a 12 meses debido a la baja especificidad de los síntomas iniciales. [15]

En 1976, Kadish introdujo su clasificación y describió los 3 tipos que se pueden encontrar de acuerdo al compartimiento invadido por el tumor. Posteriormente, Morita modificó esta clasificación en 1993, añadiendo el estadio D, en el cual se indica la presencia de metástasis ganglionar o metástasis a distancia (Tabla 2). Sin embargo, esta clasificación ha sido criticada porque requiere de estadiaje quirúrgico y no considera la coexistencia de la enfermedad metastásica. Esta también tiene dificultades cuando se trata de distinguir etapas tempranas (A y B) porque el seno etmoidal se encuentra comprometido en múltiples casos [11,16,17].

Dulguerov y Calcaterra introdujeron una nueva clasificación basada en el TNM porque la clasificación previa subestimaba la invasión ganglionar (30% de los Kadish C). Esta clasificación ayuda a categorizar la invasión de la placa cribiforme en la secuencia T2 y diferencia entre la invasión intracraneal extradural vs. Invasión intracraneal intradural (Tabla 5) [9,18]. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes se clasificaron como estadios C y D.

El propósito de este estudio retrospectivo, observacional fue el estudiar la sobrevida total (OS) de los pacientes con diferentes modalidades de tratamiento en relación al sexo, edad, estadio tumoral, control de la enfermedad y tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia. Debido a esta falta de casos reportados en Latino América, nuestro objetivo es el presentar la experiencia de tratamiento y la OS en nuestro Instituto.

La edad media del estudio corresponde con lo que se ha reportado en la literatura, con una prevalencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida [21-23]. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el género, con una relación hombre:mujer de 1:1. Los síntomas presentados en nuestra serie fueron obstrucción nasal y epistaxis en el 56.5%.

La literatura global reporta un beneficio en la radioterapia postoperatoria en pacientes con ENB en estadio Kadish C y D [8]. En nuestra serie, 8/19 pacientes con Kadish C recibieron radioterapia postoperatoria, ¼ de los pacientes con Kadish D recibieron solo radioterapia postoperatoria, sin diferencia estadísticamente significativa en el análisis de sobrevida media, probablemente esto relacionado con la pequeña población de nuestra serie. No obstante, una sobrevida media primaria global entre los tumores de bajo y alto grado fue encontrada, lo cual coincide con el reporte de Goshtasbi K[24].

El tratamiento de ENB ha evolucionado desde los 50's, donde la rinotomía, etmoidectomía, esfenoidectomía, maxilectomía subtotal y los procedimientos de Caldwell-Luc eran la técnica preferida.[11,25-27] Estos procedimientos tenían la desventaja de recurrencia local y distante alta, con una alta tasa de complicaciones, incluyendo fístula de líquido cefalorraquídeo, absceso frontal, neumocéfalo, hidrocefalia, hemorragia intracraneal, y defectos cosméticos [28]. A finales de la década

de los 90, y al principio del siglo XX, el endoscopio aumentaba la capacidad diagnóstica y mejoró la técnica quirúrgica [29,30]. La elección entre las diferentes técnicas aun es un tema controversial, y que llevó a la realización de meta-análisis para su comparación [21,31] sin una conclusión clara.

---

## LIMITACIONES

La naturaleza retrospectiva del estudio y un número pequeño de pacientes representa una limitación, sin embargo, la experiencia del autor senior de una enfermedad poco frecuente en un centro de referencia de alta concentración con un número alto de cirugías tanto endoscópicas como transcraneales le confiere peso a los datos colectados.

---

## CONCLUSIONES

Los ENB son raros y de carácter maligno, se presentan como lesiones nasales de crecimiento variable según su grado histológico. Requieren un diagnóstico temprano y tratamiento multidisciplinario. Los estudios de imagen como la resonancia magnética, tomografía computarizada son esenciales para el diagnóstico. La cirugía es el tratamiento de elección a pesar de los riesgos, especialmente en tumores grandes, sin importar la variedad quirúrgica a elegir, sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible determinar la opción terapéutica quirúrgica de elección

Creemos firmemente que dos elementos importantes introducidos en nuestro trabajo han probado ser de gran validez disminuyendo la morbilidad y mortalidad asociada a la cirugía: a) la embolización preoperatoria sistemática que se asocia a disminución importante del sangrado y b) la disección periadventicia basada en la técnica microquirúrgica y el manejo delicado de vasos y nervios utilizando coagulación bipolar en lugar del electrocauterio monopolar.

---

## Referencias

1. Berger L, Luc H, Richard RL. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bull cancer. 1924; 13:1410–1421.

2. Schall LA, Lineback M. Primary intranasal neuroblastoma; report of 3 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1951;60(1):221-229. doi:10.1177/000348945106000118
3. Saade RE, Hanna EY, Bell D. Prognosis and biology in esthesioneuroblastoma: the emerging role of Hyams grading system. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(1):423. doi:10.1007/s11912-014-0423-z
4. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res.* 1997;17(4A):2683-2706.
5. Calderón-Garcidueñas L, Delgado R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link?. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(4):499-508. doi:10.1067/mhn.2000.103080
6. Rivera MCG, López CA, Rodríguez PMA, et al. Esthesioneuroblastoma: reporte de cinco casos. *An Orl Mex.* 2006;51(4):170-173.
7. Pérez-Morales OA, León-López DF, Bernés-Rodríguez MJ, et al. Esthesioneuroblastomas with intracranial invasion (Kadish C): neurosurgical management. *Arch Neurocienc.* 2015;20(1):23-31
8. Orton A, Boothe D, Evans D, et al. Esthesioneuroblastoma: A Patterns-of-Care and Outcomes Analysis of the National Cancer Database. *Neurosurgery.* 2018;83(5):940-947. doi:10.1093/neuros/nyx535
9. Joshi RR, Husain Q, Roman BR, et al. Comparing Kadish, TNM, and the modified Dulguerov staging systems for esthesioneuroblastoma. *J Surg Oncol.* 2019;119(1):130-142. doi:10.1002/jso.25293
10. Aguirre-Cruz L, Rangel-López E, Cruz-Aguilera DL, et al. Historical distribution of central nervous system tumors in the Mexican National Institute of Neurology and Neurosurgery. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):171-178. doi:10.21149/spm.v58i2.7786
11. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976;37(3):1571-1576. doi:10.1002/1097-0142(197603)37:3<1571::aid-cnrcr2820370347>3.0.co;2-l

12. Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, Zahurak M, Lee DJ, Westra WH.  
Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck*. 2000;22(6):550-558. doi:10.1002/1097-0347(200009)22:6<550::aid-hed2>3.0.co;2-0
13. Oskouian RJ Jr, Jane JA Sr, Dumont AS, Sheehan JM, Laurent JJ, Levine PA.  
Esthesioneuroblastoma: clinical presentation, radiological, and pathological features, treatment, review of the literature, and the University of Virginia experience.  
*Neurosurg Focus*. 2002;12(5):e4. Published 2002 May 15. doi:10.3171/foc.2002.12.5.5
14. Rakes SM, Yeatts RP, Campbell RJ. Ophthalmic manifestations of  
esthesioneuroblastoma. *Ophthalmology*. 1985;92(12):1749-1753. doi:10.1016/s0161-6420(85)34102-7
15. Abdelmeguid AS. Olfactory Neuroblastoma. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(1):7. Published 2018 Feb 7. doi:10.1007/s11912-018-0661-6
16. Dublin AB, Bobinski M. Imaging Characteristics of Olfactory Neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma). *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77(1):1-5. doi:10.1055/s-0035-1564053
17. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM.  
Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery*. 1993;32(5):706-715. doi:10.1227/00006123-199305000-00002
18. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001;2(11):683-690. doi:10.1016/S1470-2045(01)00558-7
19. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear.  
Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1988. p. 240–8.
20. Marinelli JP, Janus JR, Van Gompel JJ, et al. Esthesioneuroblastoma with distant metastases: Systematic review & meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40(10):2295-2303. doi:10.1002/hed.25209
21. Gallia GL, Asemota AO, Blitz AM, et al. Endonasal endoscopic resection of olfactory neuroblastoma: an 11-year experience. *J Neurosurg*. 2018;131(1):238-244. doi:10.3171/2018.2.JNS171424

22. Gallia GL, Reh DD, Salmasi V, Blitz AM, Koch W, Ishii M. Endonasal endoscopic resection of esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins Hospital experience and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2011;34(4):465-475. doi:10.1007/s10143-011-0329-2
23. Hwang CS, Seo YW, Park SC, et al. Role of surgical treatment for esthesioneuroblastomas: 31-Year experience at a single institution. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(1):120-126. doi:10.1016/j.jcms.2016.10.004
24. Goshtasbi K, Abiri A, Abouzari M, et al. Hyams grading as a predictor of metastasis and overall survival in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(9):1054-1062. doi:10.1002/alr.22373
25. Skolnik EM, Massari FS, Tenta LT. Olfactory neuroepithelioma. Review of the world literature and presentation of two cases. *Arch Otolaryngol.* 1966;84(6):644-653. doi:10.1001/archotol.1966.00760030646011
26. Doyle PJ, Paxton HD. Combined surgical approach to esthesioneuroepithelioma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75(3):526-531.
27. Ketcham AS, Chretien PB, Van Buren JM, Hoye RC, Beazley RM, Herdt JR. The ethmoid sinuses: a re-evaluation of surgical resection. *Am J Surg.* 1973;126(4):469-476. doi:10.1016/s0002-9610(73)80032-7
28. Devaiah AK, Larsen C, Tawfik O, O'Boynick P, Hoover LA. Esthesioneuroblastoma: endoscopic nasal and anterior craniotomy resection. *Laryngoscope.* 2003;113(12):2086-2090. doi:10.1097/00005537-200312000-00005
29. Homer JJ, Jones NS, Bradley PJ. The role of endoscopy in the management of nasal neoplasia. *Am J Rhinol.* 1997;11(1):41-47. doi:10.2500/105065897781446757
30. Casiano RR, Numa WA, Falquez AM. Endoscopic resection of esthesioneuroblastoma. *Am J Rhinol.* 2001;15(4):271-279.
31. Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, et al. Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study [published correction appears in *Am J Rhinol Allergy.* 2009 Mar-Apr;23(2):238. Kassam, Amin Bardai [added]; Morcos, Jacques J [added]]. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(1):91-94. doi:10.2500/ajra.20

**CARTA DE AUTENTICIDAD**

Ciudad de México, a 20 de noviembre, 2021.

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ**

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**P R E S E N T E**

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: **Estesioneuroblastoma: Experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velásco Suárez"** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

**MEDICO RESIDENTE**

**TUTOR DE TESIS**

---

**(NOMBRE Y FIRMA)**

---

**(NOMBRE Y FIRMA)**

