

## Resultados a largo plazo del tratamiento del esteseuroblastoma. Experiencia en Aragón (1981-2003)

P. Bueso, J. Lambea, R. Andrés, J. I. Mayordomo, J. Martínez, D. Isla, P. Escudero, A. Sáenz, E. Polo, R. Lara, R. Lastra, E. Ortega, R. Escó, A. Tres

### Resumen

• **Propósito:** el esteseuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor infrecuente. Se han publicado sólo un millar de casos en la literatura médica. La edad media de presentación es a los 50 años, no teniendo predilección por ningún sexo. Es un tumor de agresividad local con recidivas locales tardías. Se han descrito metástasis a distancia, frecuentemente pulmón y hueso. Presentamos nuestra experiencia en el manejo y tratamiento de este tipo de tumor.

• **Material y métodos:** entre 1981 y 2003, 8 casos de esteseuroblastoma fueron diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, un hospital terciario con 882 camas, que es referencia para radioterapia de alta energía en todo Aragón, por lo que con toda probabilidad, este número de casos corresponde al de diagnósticos en la Comunidad Autónoma de Aragón en ese período.

Cinco varones y 3 mujeres con una mediana de edad de 60 años (rango 49-82). Los síntomas más frecuentes a la presentación incluyeron: obstrucción nasal, epistaxis, anosmia, exoftalmus, edema palpebral y tumefacción local. El estadio de Kadish al diagnóstico fue: 3 pacientes estadio B, 2 estadio C y 3 estadio D. Cirugía, radioterapia y quimioterapia fueron frecuentemente combinadas. En dos pacientes el tratamiento fue cirugía, sola en un paciente y en otro con radioterapia radical. Tres pacientes recibieron quimioterapia, sola en dos pacientes y combinada con radioterapia en el otro. Tres pacientes fueron tratados con radioterapia sólo.

• **Resultados:** dos pacientes están vivos sin enfermedad tras 87 y 108 meses del diagnóstico y uno más está actualmente en tratamiento. Cuatro pacientes murieron con progresión a los 6, 8, 38 y 63 meses del diagnóstico. Un paciente falleció por un segundo tumor a los 36 meses del diagnóstico.

• **Conclusión:** el control local es un requisito esencial para obtener supervivencias a largo plazo en el esteseuroblastoma.

#### Palabras clave:

Esteseuroblastoma. Neuroblastoma. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

Oncología, 2004; 27 (2):80-84

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"  
Zaragoza

Recibido: 17.09.03  
Aceptado: 13.01.04

## Summary

- **Purpose:** Esthesioneuroblastoma or olfactory neuroblastoma is an infrequent tumour with only one thousand cases reported in medical literature. Mean age at presentation is 50 years, and there is no sex predominance. It is a locally invasive tumour and late local relapses are frequent. Distant metastases have been reported (most frequent sites are lung and bone). We present our experience in management and treatment of this type of tumours.

- **Material and methods:** Between 1981 and 2003, 8 cases of esthesioneuroblastoma were diagnosed in the University Hospital of Saragossa, Spain, an 882 bed-tertiary hospital, which is a reference for high-energy radiotherapy in Aragon. So this number of cases likely represents the total number of cases diagnosed in Aragon during this period.

Sex was male in 5 and female in 3. Median age: 60 years (range 49-82). Most frequent symptoms at presentation were: nasal obstruction, nasal bleeding, anosmia, exophthalmos, palpebral edema and local swelling. Kadish stage at diagnosis: 3 patients stage B, 2 stage C and 3 stage D. Surgery, radiotherapy and chemotherapy were frequently combined. In two patients the treatment was surgery, alone in one patient and combined with radical radiotherapy in the other one. Three patients received chemotherapy, alone in two patients and combined with radiotherapy in the other one. Three patients were treated with radiotherapy alone.

- **Results:** Two patients remain alive and progression free at 87 and 108 months from the diagnosis and one more patient is on therapy. Four patients died with prognosis at 6, 8, 38 and 63 months from diagnosis. One patient died of a second tumour 36 months from diagnosis.

- **Conclusion:** Local control is essential for long term survival in esthesioneuroblastoma.

**Key words:** Esthesioneuroblastoma. Neuroblastoma. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy.

## Introducción

El esthesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor infrecuente. Se han publicado aproximadamente un millar de casos en la literatura médica<sup>1</sup> desde que en 1924 fue descrito por Berger<sup>2</sup>.

Originado en la mucosa olfatoria, se presenta con una frecuencia aproximada del 3% de todos los tumores nasales<sup>3</sup>. Su presentación clínica mas frecuente es la epistaxis y obstrucción nasal.

La edad media de presentación es a los 50 años, no teniendo predilección por ningún sexo.

Es un tumor de agresividad local con recidivas locales tardías. Se han descrito metástasis a distancia, siendo su localización mas frecuente en pulmón y hueso.

La supervivencia global a los 5 años sería, para tumores localizados en fosa nasal, del 75%, en los que afectan senos paranasales 60 % y en los casos que afectan órbita, base del cráneo o cavidad nasal del 41%<sup>4</sup>.

Para su tratamiento se dispone de cirugía, radioterapia y quimioterapia. La selección de una modalidad

terapéutica o la combinación de varias es controvertida dada la poca experiencia acumulada en la literatura médica.

La finalidad de este artículo es presentar nuestra experiencia en el manejo y tratamiento de este tipo de tumores.

## Material y métodos

Entre 1981 y 2003 ocho casos de esthesioneuroblastoma (Tabla I) fueron diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, un hospital terciario con 882 camas, que es referencia para radioterapia de alta energía en todo Aragón, por lo que con toda probabilidad, este número de casos corresponde al de diagnósticos en la Comunidad Autónoma de Aragón en este período.

**Características de los pacientes:** cinco varones y 3 mujeres con una mediana de edad de 60 años (rango 49-82). Los síntomas mas frecuentes a la presentación incluyeron: obstrucción nasal, epistaxis, anosmia, exoftalmus, edema palpebral y tumefacción local.

TABLA I

Caso	Edad (años) sexo	Estadio	Trat. inicial	Intervalo libre de recidiva (meses)	Tipo recidiva	Tratamiento de recidiva	Intervalo libre	Situación actual de recidiva (meses)	Supervivencia global (meses)
1	55/ Varón	D <sup>a</sup>	QT <sup>c</sup>	3	No respuesta		3	Muerto con PRG*	8
2	82/ Varón	C	RT	87+			87+	Vivo sin PRG.	87+
3	80/ Varón	D <sup>b</sup>	RT	108+			108+	Vivo sin PRG.	108+
4	56/ Mujer	B	Cirugía	1	Local	No	1	Muerto con PRG.	6
5	60/ Mujer	D <sup>b</sup>	RT	10	Distancia	QT <sup>d</sup>	10	Muerto con PRG.	38
6	49/ Varón	B	RT	24	Local	Cirugía	24	Muerto con PRG.	63
7	67/ Varón	C	RT	36			36	Muerto sin enfermedad <sup>f</sup>	36
8	44/ Mujer	B	QT <sup>e</sup> + RT	9+			9+	Vivo sin enfermedad	9+

QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia

<sup>a</sup> Metástasis óseas. <sup>b</sup> Adenopatías cervicales. <sup>c</sup> Ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina.

<sup>d</sup> Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y cisplatino. Para la progresión: ifosfamida y VP-16.

<sup>e</sup> Cisplatino y VP-16<sup>f</sup> Mieloma.

\* PRG.: Progresión.

Para su estadiaje se emplea el propuesto por Kadish<sup>5</sup> y más tarde modificado por Morita<sup>6</sup>: estadio A corresponde al tumor localizado en fosa nasal, B cuando afecta a senos paranasales, C invade órbita, base del cráneo o cavidad nasal y D cuando existen metástasis a distancia e invasión de ganglios cervicales.

El estadio al diagnóstico fue: tres pacientes estadio B, dos estadio C y 3 estadio D (metástasis ganglionares cervicales en dos pacientes y en uno metástasis óseas).

## Tratamientos iniciales

### 1. Cirugía

La cirugía fue practicada como tratamiento único en un paciente en estadio B (caso 4), incluyendo extirpación del tumor y maxilectomía.

### 2. Radioterapia

Cinco pacientes recibieron radioterapia como tratamiento inicial a dosis radicales (60-65 Gy): dos en estadio D, dos en C y uno en B, tres de ellos como tratamiento único (casos 2, 3 y 7).

A un paciente en estadio D (caso 5) posteriormente se le realizó quimioterapia.

El paciente número 8 se encuentra en tratamiento con cisplatino y etopósido, seguido de radioterapia.

### 3. Quimioterapia

Dos pacientes recibieron quimioterapia como trata-

miento inicial, uno en estadio D y otro en estadio B (casos 1 y 8).

El paciente número 1 (estadio D por metástasis costales al diagnóstico), recibió quimioterapia como tratamiento de primera línea con una combinación de Ciclofosfamida, Adriamicina y Vincristina por 4 ciclos, suspendiéndose por progresión de la enfermedad.

El paciente número 8 se encuentra en tratamiento con Cisplatino y Etopósido, seguido de radioterapia.

## Tratamientos de rescate

### 1. Cirugía

El paciente número 6, tratado inicialmente con radioterapia, presentó al año de recibirla una recidiva local objetivada en tomografía axial computerizada de control. Por ello se practicó cirugía de rescate. A pesar de esto, el paciente presentó posteriormente progresión local no controlable y falleció.

### 2. Quimioterapia

El paciente número 5, tratado inicialmente con radioterapia presentó recidiva local y hepática 10 meses después de radioterapia, por lo que se le aplicó quimioterapia con Ciclofosfamida, Cisplatino, Adriamicina y Vincristina, con respuesta parcial seguida de progresión local y 3 ciclos de Ifosfamida, Etopósido, suspendiéndose por ausencia de respuesta.

## Resultados

### Supervivencia

Los resultados de este estudio (Tabla I) muestran que el esteseoneuroblastoma es un tumor agresivo. La mediana de intervalo libre de progresión es de 24 meses con 4 recidivas antes de los 12 meses del diagnóstico en los 8 pacientes. Pero el tratamiento locorregional radical puede conseguir supervivencias prolongadas. Así, dos pacientes están vivos sin enfermedad tras 87 y 108 meses del diagnóstico y un paciente falleció por un segundo tumor (mieloma múltiple) a los 36 meses. La mediana de supervivencia global es de 38 meses.

En los dos pacientes tratados mediante quimioterapia con Cisplatino se ha objetivado una respuesta parcial. No hubo respuesta en el tratado con quimioterapia sin Cisplatino.

### Discusión

Desde que en 1924 Berger describió esta entidad, se han barajado diversas modalidades terapéuticas en los diferentes estadios de la enfermedad.

En estadios localizados A o B, las opciones se basan en la radioterapia y cirugía, solas o en combinación. En cuanto al tratamiento quirúrgico de los tumores, la técnica de elección hasta el momento sería la resección tumoral por vía craneofacial<sup>5</sup>. Respecto a la combinación de radioterapia y cirugía, un estudio realizado en la clínica Mayo entre 1951-1990, muestra que no existen diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes tratados con radioterapia adyuvante y los que solamente se les realizó cirugía<sup>7</sup>; otros autores como Elkon objetivan recurrencias de la enfermedad en el 50% de pacientes estadio B tratados con cirugía exclusivamente, frente al 40% de pacientes que en igual estadio recibieron tratamiento combinado<sup>6</sup>. Broich, en una revisión de los casos publicados desde 1924, indica que la mortalidad era más elevada en aquellos pacientes que solamente recibieron tratamiento radioterápico, siendo de 30,77% frente a 18,75% en los que recibieron tratamiento combinado<sup>1</sup>. Schwaab encuentra una supervivencia a los 5 años de 56% para los pacientes tratados con cirugía más radioterapia, frente a 26% para los que fueron tratados solamente con radioterapia<sup>8</sup>. En un meta-análisis realizado por Dulguerov en 2001 que comprende los casos publicados entre 1990 y 2000, se llega a la conclusión de que el tratamiento óptimo es la combinación de radioterapia y cirugía, obteniendo una supervivencia del 65% frente al 48% y 37% obtenidas con radio-

terapia y cirugía solas, respectivamente<sup>9</sup>. Theilgaard, en 2003, en un estudio sobre 40 pacientes, defiende el tratamiento combinado quirúrgico y radioterápico en estadios A y B, mientras que en el C debe tratarse además de con cirugía y con radioterapia, con quimioterapia<sup>10</sup>.

Respecto a las dosis de radioterapia, dado que es un tumor con comportamiento agresivo y con tendencia a la recidiva local, las dosis recomendadas son radicales (60-65Gy). Guedea demuestra control local de la enfermedad en una serie de 7 pacientes con enfermedad localmente avanzada, tratados todos ellos con dicha dosis de radioterapia<sup>11</sup>. En la serie de Ahmad ninguno de los pacientes que recibieron dosis radicales de radioterapia recidivaron localmente<sup>12</sup>.

La quimioterapia puede jugar un papel en estadios localmente avanzados (estadio C) o metastásicos (estadio D). Desde 1950 ha sido utilizada. Uno de los primeros fue Mendeloff, en 1957, utilizando mostaza nitrogenada concomitante con radioterapia<sup>13</sup>. Posteriormente se han utilizado agentes simples con experiencia anecdótica, incluyendo Thiotepa, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, DTIC y mostaza nitrogenada<sup>14</sup>. Otros esquemas han incluido combinaciones de Ciclofosfamida, Vincristina y Adriamicina<sup>15</sup>. Wade objetivó que el mayor número de respuestas se consigue tras tratamiento con Ciclofosfamida y Vincristina<sup>12</sup>. Morita describe su serie de 49 pacientes tratados con quimioterapia, combinada con quimioterapia precoz en esteseoneuroblastoma localmente avanzado o de alto grado tumoral, con supervivencias a los 5 años del 40%<sup>5</sup>. Spaulding combina distintas modalidades de tratamiento en pacientes estadio C, realizando 2-3 ciclos de quimioterapia, esquema Ciclofosfamida + Vincristina seguido de radioterapia (dosis 50 Gy) y posterior resección craneofacial, pero no existían diferencias significativas con los resultados de controles históricos<sup>16</sup>. En un estudio alemán se concluye que en estadio C, la mejor alternativa es la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, previniendo las recidivas locales y sistémicas y aumentando la supervivencia<sup>17</sup>. La quimioterapia a altas dosis también ha sido utilizada<sup>18-20</sup> aunque a nuestro parecer sería un tratamiento demasiado agresivo en este tipo de tumor en el que la quimiosensibilidad está aún en estudio. Nuestra experiencia es que los dos pacientes tratados con cisplatino junto a otros fármacos, obtuvieron una respuesta parcial, mientras que el paciente que no lo recibió no respondió al tratamiento quimioterápico.

En conclusión, el esteseoneuroblastoma es un tumor raro aunque no infrecuente, para el que se dispone de terapéuticas que permiten el control local en una alta proporción de casos. La radioterapia combinada

con cirugía, sería un tratamiento eficaz en los estadios más localizados: A y B. La quimioterapia se podría incluir en el tratamiento combinado de aquellos pacientes en los que sea más difícil el control, bien por su extensión local o por su condición de metastásico, aunque su efectividad todavía requiere investigaciones posteriores.

---

Correspondencia:  
Dr. J. I. Mayordomo  
Servicio Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"  
Avenida San Juan Bosco, 15  
E-50009 Zaragoza  
josemayordomo@hotmail.com

## Bibliografía

1. Broing G, Pagliari A, Ottavian F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Reseach* 1997; 17:2683-706.
2. Berger L, Luc R. L'esthesioneuroepithelioma olfactif; Bull de l'assoc franc pour l'étude du cancer (Paris) 1924; 13: 410-20.
3. Mc Cormack LJ, Harris HE. Neurogenic Tumors of the nasal fossa. *Jama* 1955; 157:318-21.
4. Elkom D, Hightower SF, Lim ML, et al. Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 1979; 44:1087-94.
5. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory Neuroblastoma. *Cancer* 1976; 37:1571-5.
6. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993; 32:706-15.
7. Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1993; 27:835-43.
8. Schwaab G, Lefebvre JL, Julieron M. Cystic adenoid carcinomas and olfactory esthesioneuromas of the ORL group of the National Federation of Cancer Centers. *Neurochirurgie* 1997; 43(2):118-20.
9. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma. *Lancet Oncol.* 2001 Nov; 2(11):683-90
10. Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum Larsen S, Eriksen J, San Hansen H. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123(3): 433-9.
11. Guedea F, Van Limbergen E, Van Den Bogaert W. High dose level radiation therapy for local tumour control in Esthesioneuroblastoma. *Eur. J. Cancer* 1994; Vol 30<sup>e</sup>, 12:1757-60.
12. Ahmad K, Fayos JV. Role of radiation therapy in the treatment of olfactory neuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1980; 6:349-52.
13. Mendeloff J. The olfactory neuroepithelial tumors. *Cancer* 1957; 10:944-56.
14. Wade PM, Smithre Johns ME. Response of Esthesioneuroblastoma to chemotherapy: report of five cases and review of the literature. *Cancer* 1984; 53:1036-42.
15. Walters TR, Pushparaj N, Ghander AZ. Olfactory neuroblastoma: response to combination chemotherapy. *Arch. Otolaryngol.* 1980; 106:242-3.
16. Spaulding C, Kranyak MS, Constible WC, Stewart FM. Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 1988; 15: 581-90.
17. Eich HT, Hero B, Staar S et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2003; 179(4):233-40.
18. O'Conor gt, Drake CR, Johns ME, et all. Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplation. A case report. *Cancer* 1985; 55:347-9.
19. Stewart FM, Lazarus HM, Levine PA, et all. High-dose chemotherapy and autologous marow transplation for esthesioneuroblastoma sinonasal and undifferentiated carcinoma 1989; 12(3):217-21.
20. Bernard V, Eden MD, Richard F, et all. Esthesioneuroblastoma long term outcome and patterns of failure the University of Virginia experience. *Cancer* 1994; 73: 2556-63.