

# Estesioneuroblastoma: Experiência de 15 Anos do IPOLFG

## Esthesioneuroblastoma: IPOLFG 15 Years Experience

Margarida Boavida<sup>1</sup>, Inês Delgado<sup>1</sup>, Rui Cabral<sup>2</sup>, Isabel Correia<sup>3</sup>, Luís Oliveira<sup>4</sup>, Pedro Montalvão<sup>5</sup>, Miguel Magalhães<sup>6</sup>

### RESUMO

**Objectivo:** O objetivo deste estudo é analisar as características clínico-patológicas, tratamento e prognóstico do estesioneuroblastoma (ENB).

**Material e métodos:** Foram revistos retrospectivamente 18 casos consecutivos de ENB tratados num centro de referência oncológica, entre 1999 e 2014.

**Resultados:** A idade média foi 56 anos, sendo 61% dos doentes do sexo feminino. De acordo com o sistema de classificação de Kadish modificado, 5 doentes tinham estadio inicial B, 12 estadio C e 1 estadio D. Doze doentes foram tratados inicialmente com cirurgia e radioterapia adjuvante, 2 com cirurgia e quimiorradioterapia adjuvante, 3 apenas com radioterapia (1 dos quais paliativa) e 1 apenas com quimioterapia paliativa. A análise das curvas de Kaplan Meier estimou uma sobrevida de 76% aos 2 anos de follow-up e 59% aos 5 anos de follow-up.

**Conclusões:** No nosso estudo, os doentes com estadio Kadish menos avançado ou que foram submetidos a cirurgia apresentaram uma maior sobrevida livre de doença.

**Palavras-chave:** Estesioneuroblastoma, sistema de classificação Kadish modificado.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to analyze clinicopathological findings, treatment and outcomes of esthesioneuroblastoma.

**Material and methods:** We performed a retrospective review of 18 consecutive patients with ENB diagnosis treated in a cancer reference center between 1999 and 2014.

**Results:** The mean age was 56 years old and 61% patients were female. According to the modified Kadish staging system, there were 5 stage B patients, 12 stage C patients and 1 stage D patient. Twelve patients were initially treated with surgery and adjuvant radiotherapy, 2 with surgery and adjuvant chemoradiotherapy, 3 with radiotherapy alone (1 of them palliative) and 1 with chemotherapy alone (palliative). The Kaplan Meier analysis estimated a survival of 76% at two years follow-up and 59% at five years follow-up.

**Conclusions:** In this study, patients with less advanced Kadish stage or who underwent surgery had a greater disease-free survival.

**Keywords:** Esthesioneuroblastoma, modified Kadish staging system.

### INTRODUÇÃO

O ENB é um tumor maligno raro do epitélio olfativo e corresponde a cerca de 5% dos tumores malignos naso-sinusais<sup>1</sup>. Não tem predileção por raça e afeta ambos os sexos com igual frequência. Não existem causas específicas nem fatores de risco conhecidos. A origem anatómica na região superior da fossa nasal é responsável pela inespecificidade dos sintomas, o que compromete o diagnóstico precoce. A invasão do tumor para a fossa anterior do crânio é comum, quer seja na apresentação, quer na recorrência. Em cerca de 5 a 7% dos casos existe metastização cervical à data do diagnóstico<sup>2</sup>.

O sistema de estadiamento mais frequentemente utilizado é o sistema de Kadish modificado, que é baseado nos achados da Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética Nuclear. Segundo este sistema, no estadio A o tumor é limitado à fossa nasal, no estadio B o tumor estende-se para os seios perinasais, no estadio C há extensão além da fossa nasal e seios perinasais (intracraniana, orbitária ou outras) e no estadio D ocorre metastização cervical ou à distância<sup>2,3</sup>.

1 Interno do Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Portugal

2 Interno do Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

3 Interno do Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de São José, Centro Hospitalar Lisboa Central, Portugal

4 Assistente de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil Portugal

5 Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

6 Director do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Maria Margarida Guerra Boavida Ferreira

#### Correspondência:

Maria Margarida Guerra Boavida Ferreira  
margarida.boavida@hotmail.com

## MATERIAL E MÉTODOS

Dezoito casos consecutivos de ENB seguidos no IPOLFG (Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil) entre 1999 e 2014 foram revistos retrospectivamente.

Registaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, antecedentes pessoais, sintomas (nasais, oftalmológicos, neurológicos, faciais, cervicais ou orais), data do diagnóstico, achados ao exame objetivo, achados imagiológicos (TAC e RMN), estadiamento tumoral, histologia, tempo decorrido até ao início do tratamento, tratamento primário (tipo de cirurgia, dose de RT ou QT, complicações, data e local de recidiva, persistência, tratamento dessa recidiva/ persistência, tempo de seguimento, causa de morte, sobrevida aos 2 anos e sobrevida aos 5 anos.

As variáveis foram correlacionadas utilizando Chi-quadrado, T de Student e análise de sobrevivência de Kaplan Meier. Utilizou-se o SPSS Statistics 22ª ed.

## RESULTADOS

Dezoito doentes foram incluídos no estudo, dos quais 61% (11/18) eram do sexo feminino. A idade média (DP) foi 55.8 (17.3) anos. A variável idade teve uma distribuição normal (Shapiro Wilk  $p=0.974$ ). Vinte e dois por cento dos doentes tinham antecedentes de tabagismo.

De acordo com o sistema de classificação de Kadish modificado, 5 doentes tinham estadio inicial B, 12 estadio C e 1 estadio D.

Oitenta e nove por cento dos doentes (16/18) referia sintomas nasais na primeira consulta (67% referia obstrução nasal e 56% epistáxis), 39% sintomas oftalmológicos (como epífora, diplopia ou amaurose), 22% sintomas neurológicos (como cefaleia ou vômitos), 11% sintomas faciais, 6% sintomas cervicais e 0% sintomas orais. A duração mediana (Q25-75) dos sintomas até à data do diagnóstico foi 9.5 (3.9-21) meses. Havia envolvimento inicial da órbita em 7 doentes e invasão da fossa anterior do crânio em 11 doentes.

Doze doentes foram tratados inicialmente com cirurgia e radioterapia (RT), 2 com cirurgia e quimioradioterapia (QRT), 3 apenas com RT (1 dos quais paliativa) e 1 apenas com quimioterapia (QT) paliativa.

No total, 5 doentes foram submetidos a QT (1 como tratamento único e paliativo), 2 como tratamento primário adjuvante, 1 como tratamento de doença persistente e 1 como tratamento de recidiva tumoral. O doente com estadio D foi submetido apenas a QT paliativa. A cirurgia fez parte do tratamento primário em 14 dos 18 doentes: 4 doentes foram submetidos a ressecção crânio-facial por abordagem combinada com a Neurocirurgia (1 dos quais foi submetido a cirurgia endoscópica naso-sinusal simultaneamente e os restantes 3 foram operados por abordagem externa), 9 doentes foram operados por abordagem transfacial

e 1 doente foi operado exclusivamente por cirurgia endoscópica naso-sinusal. A dose habitualmente utilizada na RT adjuvante foi 60 Gy (radioterapia externa em 15 doentes, Intensity-Modulated Radiation Therapy em 2 doentes).

Três doentes não completaram a radioterapia, pelos seguintes motivos: abandono; abscesso cerebral; metástases pulmonares. Um doente atrasou o início da RT por Síndrome Lyell. Estes quatro doentes pertenciam ao estadio C.

Dois doentes, também com estadio inicial C, realizaram RT sobre as cadeias ganglionares cervicais, um deles como parte do tratamento primário e outro como tratamento de recidiva (cervical).

Um outro doente, com estadio inicial C, foi submetido a esvaziamento ganglionar cervical (por recidiva cervical) e posteriormente realizou RT como tratamento paliativo de metástases ósseas.

O tempo mediano de seguimento foi 36 meses. Entre a primeira consulta no IPOLFG e o início do tratamento passou um tempo mediano (Q25-75) de 1.75 (1-2.5) meses.

Cinco doentes tiveram complicações importantes relacionadas com o tratamento: Síndrome de Lyell (provável relação com a administração de hidantina no período pós-operatório de doente com estadio C, submetida a cirurgia combinada com a Neurocirurgia), mucocelo frontal, pseudohipopituitarismo, osteoradionecrose do frontal, abscesso cerebral, pneumoencéfalo, hematoma do lobo frontal, meningite e hidrocefalia (as últimas 5 ocorreram na mesma doente, com estadio inicial C, submetida a cirurgia combinada com a Neurocirurgia).

Os doentes mais jovens tiveram mais complicações, com uma média de idades de doentes com complicações de 43.4 anos (vs 65.7 anos, T test  $p=0.003$ ).

Um doente teve recidiva após o tratamento primário, oito mantiveram persistência tumoral e seis tinham falecido à data final do follow-up.

A análise das curvas de Kaplan Meier estimou uma sobrevida de 76% aos 2 anos de follow-up e 59% aos 5 anos de follow-up. Estimou ainda uma sobrevida global livre de doença de 43%. O tempo médio de sobrevida estimado pelas curvas de Kaplan Meier foi de 139 meses.

A presença de sintomas faciais (Chi square  $p=0.013$ ) e cervicais associou-se a um estadio mais avançado (Chi square  $p<0.001$ ). Os doentes com sintomas faciais e/ou cervicais tiveram uma sobrevida menor (Chi square  $p=0.034$ ; análise Kaplan Meier com sobrevida livre de doença 0% vs 49%, Log Rank test  $p<0.001$ ; análise Kaplan Meier com sobrevida 0% vs 67%, Log Rank test  $p<0.001$ ).

Os doentes com estadio B tiveram melhor prognóstico (Kaplan Meier sobrevida livre de doença 100% vs 27%, Log Rank test  $p=0.039$ ; Kaplan Meier sobrevida global 100% vs 45%, Log Rank test  $p=0.10$ ). Os doentes

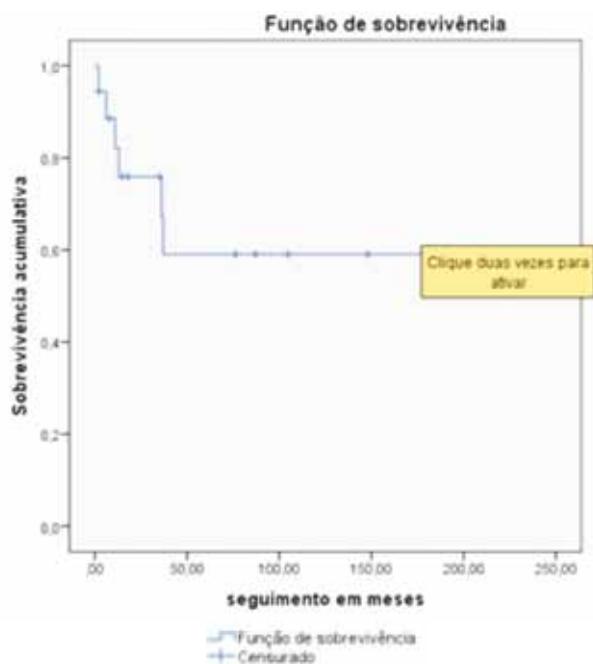
**TABELA 2**

Características dos doentes, modalidades terapêuticas e outcome. Cx: cirurgia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; QRT: quimioradioterapia

DOENTE	SEXO	IDADE	ESTADIO	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	OUTCOME
1	F	38	D	QT paliativa	persistência	Morte
2	F	18	C	Cx + QRT	persistência	Morte
3	M	51	C	Cx + RT	recidiva	Vivo
4	M	43	C	Cx + RT	bem	Vivo
5	F	62	B	Cx + RT	bem	Vivo
6	F	82	C	Cx+ RT	persistência	Morte
7	F	57	C	Cx+ RT	persistência	Morte
8	M	54	C	Cx+ RT	bem	Vivo
9	F	72	B	Cx+ RT	bem	Vivo
10	M	58	B	Cx+ RT	bem	Vivo
11	F	46	B	Cx+ RT	bem	Vivo
12	F	59	B	Cx+ RT	bem	Vivo
13	F	67	C	RT	persistência	Vivo
14	M	56	C	Cx + RT	bem	Vivo
15	M	63	C	RT	persistência	Vivo
16	M	25	C	Cx + QRT	bem	Vivo
17	F	72	C	Cx + RT	persistência	Morte
18	F	82	C	RT paliativa	persistência	Morte

**GRÁFICO 1**

Análise de sobrevivência Kaplan Meier: Estesioneuroblastoma



submetidos a cirurgia tiveram maior sobrevida livre de doença (Chi square  $p=0.023$ ; análise Kaplan Meier sobrevida livre de doença 58% vs 0%, Log Rank test  $p=0.01$ ; análise Kaplan Meier sobrevida 67% vs 0%, Log Rank test  $p=0.23$ ).

Os doentes do sexo feminino tiveram tendencialmente uma sobrevida menor (Chi square  $p=0.017$ ; análise Kaplan Meier com sobrevida 30% vs 100%, Log Rank test  $p=0.016$ ; análise Kaplan Meier com sobrevida livre de doença 25% vs 69%, Log Rank test  $p=0.08$ ).

## DISCUSSÃO

Os sintomas iniciais mais comuns que estão descritos na literatura são obstrução nasal e epistáxis<sup>3</sup>, o que está de acordo com os nossos resultados.

Não existem critérios de diagnóstico universalmente aceites para o ENB. Existem dois tipos histológicos de ENB: o tipo neuroendócrino, com glândulas, ninhos celulares sólidos e sem rosetas, e o tipo neuroblastoma propriamente dito, com matéria fibrilar entre as células e com rosetas. Histologicamente, o ENB é semelhante a outros tumores de células pequenas azuis. O acrónimo LEMONS define os tumores dos quais o ENB deve ser diferenciado: linfoma, sarcoma de Ewing, melanoma, rabiomiossarcoma, neuroblastoma e carcinoma de células pequenas<sup>2</sup>. Por vezes, apenas a imunohistoquímica e a microscopia eletrónica fazem o diagnóstico<sup>3</sup>.

No nosso trabalho, as variáveis associadas a menor sobrevida livre de doença foram: sintomas faciais ou cervicais na apresentação da doença (0% vs 49%, Log rank test  $p<0.001$ ), tratamento sem cirurgia (0% vs 58%,  $p=0.01$ ) e estadio Kadish Modificado C ou D, comparando com B (27 vs 100%,  $p=0.039$ ).

Dada a raridade e complexidade do ENB, existe controvérsia na sua abordagem<sup>2,3,4,5</sup>. A maioria dos estudos sugere cirurgia e RT adjuvante como tratamento inicial. Recentemente incluiu-se a QT no armamentário terapêutico, como opção no estadio C além da cirurgia e RT adjuvante<sup>2</sup>. Alguns estudos sugerem apenas cirurgia para o estadio A, mas outros sugerem RT adjuvante mesmo nesses casos. Os autores que defendem a RT adjuvante advogam que é extremamente difícil obter margens cirúrgicas seguras, mesmo nos casos de ressecção em bloco<sup>2</sup>. Apesar de abordagens terapêuticas agressivas, a recorrência local, regional ou à distância é comum e isso justifica a abordagem terapêutica combinada<sup>5,6</sup>. A recidiva pode ocorrer após vários anos de seguimento<sup>5</sup>. A irradiação cervical electiva poderá prevenir falência regional nos casos de doença localmente avançada<sup>4</sup>. O octreoscan pode estar indicado quando existe dúvida em relação a eventual recidiva ou tumor residual versus alterações inflamatórias pós-operatórias, uma vez que estes tumores expressam recetores de somatostatina<sup>2</sup>. Uma meta-análise com 390 doentes revelou que a sobrevida global aos 5 anos é 45%<sup>7</sup>. Os doentes do IPOLFG apresentaram uma sobrevida aos 5 anos ligeiramente superior (59%).

## CONCLUSÕES

No nosso estudo, os doentes com estadio Kadish menos avançado, ausência de sintomas faciais ou cervicais à data do diagnóstico ou propostos para cirurgia apresentaram uma maior sobrevida livre de doença.

### Referências bibliográficas

1. Spiro JD, Soo KC, Spiro RH. Nonsquamous cell malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Head Neck*. 1995 Mar-Apr;17(2):114-8.
2. Somenek M. Esthesioneuroblastoma. *Medscape*. Apr 2015.
3. Deniz T, Ozcan Y, Fatih S et al., "Olfactory Neuroblastomas: An Experience of 24 Years," *ISRN Oncology*, vol. 2011, Article ID 451086, 7 pages, 2011. doi:10.5402/2011/451086.
4. Modesto A, Blanchard P, Tao YG, Rives M, Janot F, Serrano E, Benlyazid A, Guigay J, Ferrand FR, Delord JP, Bourhis J, Daly-Schweitzer N. Multimodal treatment and long-term outcome of patients with esthesioneuroblastoma. *Oral Oncol*. 2013 Aug;49(8):830-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.013. Epub 2013 Jun 5.
5. Eich HT, Hero B, Staar S, Micke O, Seegenschmiedt H, Mattke A, Berthold F, Müller RP. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol*. 2003 Apr;179(4):233-40.
6. El Kababri M, Habrand JL, Valteau-Couanet D, Gaspar N, Dufour C, Oberlin O. Esthesioneuroblastoma in children and adolescent: experience on 11 cases with literature review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Mar;36(2):91-5. doi:10.1097/MPH.0000000000000095.
7. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001 Nov;2(11):683-90.