

Estesioneuroblastoma

Caso Clínico e Revisão da Literatura

Cláudia Caeiro, Teresa Jaraquemada, Isabel Augusto, Cristina Sarmiento, Margarida Damasceno
Serviço de Oncologia Médica, Hospital de São João, Porto

O estesioneuroblastoma é um tumor raro originário no epitélio olfativo sem um tratamento standard estabelecido. A combinação de ressecção craneo-facial (RCF) e radioterapia (RT) parece associar-se aos melhores resultados. A quimioterapia (QT) é geralmente reservada a tumores localmente avançados. O grau histológico, o estadio e a presença de metástases cervicais têm sido correlacionados com o prognóstico. Descreve-se o caso de um jovem de 17 anos com um tumor em estadio C de Kadish, submetido a RCF seguida de RT e QT. Três meses após o término do tratamento, surgiu uma recidiva frontal esquerda extensa e foi iniciada terapêutica de suporte, tendo vindo a falecer 12 meses após o diagnóstico. A propósito deste caso, procedeu-se a uma revisão da literatura.

Palavras-chave: estesioneuroblastoma; ressecção craneo-facial; radioterapia; quimioterapia; imunohistoquímica.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(1):21-3

INTRODUÇÃO

O estesioneuroblastoma (ENB) é um tumor raro com origem provável no epitélio olfativo. Tem um pico de incidência entre os 40 e os 70 anos (1). Os sintomas são inespecíficos e resultam do crescimento tumoral.

Controvérsias quanto à sua origem, diagnóstico e tratamento estão associadas à sua baixa incidência (a maior parte das séries é pequena, cobrindo um longo período de tempo com a consequente heterogeneidade de abordagens), à ausência de um sistema de estadiamento universalmente aceite e à variabilidade do seu comportamento biológico.

O tratamento de ressecção craneo-facial (RCF) e radioterapia (RT) parece associar-se aos melhores resultados (2,3). A quimioterapia (QT) é geralmente reservada a tumores localmente avançados, inoperáveis, recidivas ou doença metastizada.

O grau histológico (3), o estadio (1,2,4) e a presença de metástases cervicais (2,3) têm sido associados com o prognóstico.

Descreve-se seguidamente um caso clínico ilustrativo desta patologia e procede-se a uma revisão da literatura.

CASO CLÍNICO

Doente de 17 anos, do sexo masculino, que apresentava cefaleias, obstrução nasal e celulite orbitária esquerda. ATAC mostrou uma lesão expansiva ocupando o seio maxilar esquerdo, as fossas nasais, o esfenóide, o etmóide e os seios frontais, com destruição óssea e invasão da órbita esquerda.

A biópsia da massa mostrou células pequenas, redondas e azuis com arquitetura lobular e formação focal de rosetas. A imunocitoquímica foi positiva para *neuron-specific enolase* (NSE), *neural cell adhesion molecule* (N-CAM) e sinaptofisina e negativa para citoqueratinas, CD45, CD99 e proteína S-100. Tratava-se de um estadio C de Kadish pela presença de metástases cervicais à esquerda.

Foram efectuadas RCF e dissecação cervical esquerda seguidas de RT (dose total de 60 Gy ao leito tumoral e à região cervical). A QT adjuvante consistiu em 4 ciclos de cisplatino (80 mg/m², d1) e doxorubicina (50 mg/m², d1), a cada 21 dias.

Três meses após o término do tratamento, a RMN mostrou uma lesão frontal esquerda extensa sugestiva de recidiva tumoral (Figura 1). Foi iniciada terapêutica de suporte e o doente faleceu 12 meses após o diagnóstico.

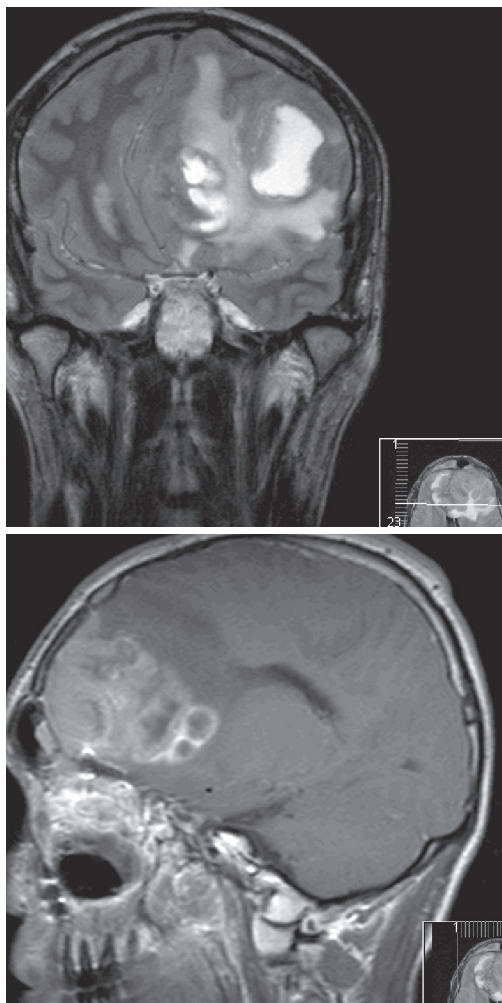


Fig. 1 - RMN mostrando recidiva frontal esquerda.

DISCUSSÃO

O esteseoneuroblastoma (ENB) é um tumor neuroectodérmico raro, que se origina, geralmente, na porção superior das fossas nasais, junto à placa cribiforme. Constitui 3-5% das neoplasias das fossas nasais (3). Pensa-se que terá origem ao nível das células basais do epitélio olfativo (5).

Tem sido descrito, pontualmente, noutras localizações, nomeadamente nos seios etmoidal, maxilar e esfenoidal, hipófise e nasofaringe, resultando possivelmente de células ectópicas remanescentes da migração dos neurónios do placódio olfatório, durante o período embrionário (5).

A sua frequência é semelhante em ambos os sexos e ocorre sobretudo entre os 40 e os 70 anos (1).

O seu comportamento varia entre o indolente (com sobrevivência longa) e o agressivo com metastização rápida. O sistema de estadiamento mais utilizado é o de Kadish et al (6) (Tabela 1).

O diagnóstico é frequentemente tardio (61% dos doentes encontram-se no estadio C) (3), uma vez que os sintomas são inespecíficos, sendo os mais prevalentes

Tabela 1 - Sistema de estadiamento de Kadish (6).

Estadio	Extensão tumoral
A	Confinado à cavidade nasal
B	Extensão aos seios perinasais
C	Extensão para lá dos seios perinasais

obstrução nasal unilateral, epistaxis e rinorreia (3,5).

No seu crescimento, o tumor estende-se aos seios perinasais e penetra na fossa craneana anterior, podendo depois disseminar-se para o encéfalo e medula por via meníngea. Os principais locais de metastização são os gânglios cervicais e, seguidamente, os pulmões e o osso. As recidivas ocorrem, principalmente, nos primeiros anos após o tratamento inicial, mas podem surgir mais de 10 anos depois (7,8), o que implica um longo período de vigilância.

A TAC e a RMN têm papéis complementares no seu estudo: a primeira permite avaliar o envolvimento ósseo, enquanto a segunda é o melhor método para determinar a extensão do tumor, destrinçar este de secreções pós-obstrutivas e para a detecção precoce de recidivas locais.

Hyams (9) criou um gradamento histológico (graus I-IV) baseado, principalmente, no nível de diferenciação celular. Tipicamente, o ENB é um tumor de células pequenas redondas a ovaladas, com arquitetura lobular e formação de rosetas. No entanto, a imunocitoquímica é geralmente fundamental para o diagnóstico.

As células de ENB exibem indicadores de diferenciação neuronal e neuroendócrina, tais como cromogranina A, sinaptofisina, NSE e N-CAM (4,8,10). É característica a expressão da proteína da matriz fibrilar S-100, que pode, contudo, estar ausente em tumores mais indiferenciados a par com a expressão de citoqueratinas (3,4,10).

O diagnóstico diferencial inclui os tumores de pequenas células rabiomiossarcoma, sarcoma de Ewing, melanoma, linfoma e carcinomas sinonasais indiferenciado e neuroendócrino. Estes dois últimos são tumores de comportamento agressivo e de diferenciação epitelial, negativos para a proteína S-100 e fortemente positivos para citoqueratinas, o que pode levantar problemas de distinção com alguns ENB indiferenciados (3-5,10). O ENB distingue-se das restantes entidades por não expressar proteínas musculares, CD99, HMB45, nem CD45, respectivamente (3).

Os sistemas de Kadish (1,2,4) e Hyams (3) e a presença de adenopatias cervicais (1,3), de metástases (2) ou de extensão intracraniana (4) no diagnóstico têm sido identificados como factores prognósticos.

A raridade do tumor tem dificultado a elaboração de uma estratégia terapêutica homogênea, uma vez que as

maiores séries incluem casos ao longo de 20-30 anos e diversas abordagens, com descrições de sobrevivência global (SG) aos 5 anos que variam entre 45 e 93% (2,4, 7,8,10).

Uma meta-análise recente analisou a SG aos 5 anos por tipo de tratamento e concluiu que a abordagem conjunta de cirurgia e RT era aquela com que se obtinham melhores resultados (65% vs. 48% com cirurgia e 37% com RT) (3). Dados similares foram obtidos num coorte de 311 casos diagnosticados entre 1973 e 2002 (1).

O advento da RCF veio contribuir para aumentar as remoções completas e diminuir as recorrências locais (3). A sobrevivência livre de doença (SLD) aos 5 anos foi estimada em 86% com o uso conjunto de RCF e RT contra 64% com ressecção transfacial e RT e 23% com RT (2).

As doses de RT geralmente utilizadas variam entre os 50 e os 65 Gy (3). A RT é, em regra, ministrada pós-operatoriamente, (3) mas alguns advogam o seu papel no *down-staging* tumoral, em cenário neoadjuvante (7,10). Outro ponto de controvérsia diz respeito à irradiação profiláctica da região cervical. A frequência de metastização cervical na altura do diagnóstico é de cerca de 5% (3) e ocorre em 14-33% dos doentes no curso da doença (2,7), servindo como argumento a ambas as correntes de opinião.

AQT era inicialmente reservada para tumores inoperáveis, doença metastizada ou recidivas. Vários fármacos mostraram ter actividade no ENB, nomeadamente cisplatino, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida e etoposídeo (2,7,10), tendo sido utilizadas diversas combinações.

A constatação de que os doentes no estadio C tinham elevadas taxas de recidiva loco-regional e à distância, com diminutas taxas de sobrevivência, levou ao desenvolvimento de associações de QT com cirurgia e RT, na tentativa de melhorar o seu prognóstico. A Universidade da Virgínia publicou recentemente a sua experiência, ao longo de 28 anos, utilizando RT pré-operatória e RCF, com administração de QT neoadjuvante, nos doentes com estadio C, que constituíam 64% dos casos (7). Obtiveram uma SLD de 86,5% aos 5 anos e de 82,6% aos 15 anos.

De tudo isto resulta que a RCF, em combinação com a RT, constitui, actualmente, o tratamento mais eficaz e mais adoptado, no ENB.

A QT é cada vez mais utilizada em associação com cirurgia e RT, no estadio C, geralmente préoperatoriamente (3,7) e com resultados promissores.

No caso descrito, a presença de metástases cervicais, tratando-se consequentemente de um estadio C, conferiam-lhe um mau prognóstico, apesar da abordagem combinada de RCF, RT e QT.

REFERÊNCIAS

- 1 - Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DI. Esthesioneuroblastoma: A population-based analysis of survival and prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:276-80.
- 2 - Dias FL, Sá GM, Lima RA, et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1186-92.
- 3 - Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2:683-90.
- 4 - Ingeholm P, Theilgaard SA, Buchwald C, Hansen HS, Francis D. Esthesioneuroblastoma: a Danish clinicopathological study of 40 consecutive cases. *APMIS* 2002;110:639-45.
- 5 - Morris L, Govindaraj S, Genden EM. Primary sphenoid sinus esthesioneuroblastoma. *Am J Otolaryngol* 2004;25:350-53.
- 6 - Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37:1571-76.
- 7 - Loy AH, Reibel JF, Read PW, Thomas YC, Newman SA, et al. Esthesioneuroblastoma: continued follow-up of a single institution's experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:134-38.
- 8 - Rosenthal DI, Barker JL, El-Naggar AK, Glisson BS, et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation. *Cancer* 2004;101:2567-73.
- 9 - Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Olfactory neuroblastoma. In: *Tumors of the upper respiratory tract and ear*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 1988:240-48.
- 10 - Eriksen JG, Bastholt L, Kroghdal AS, Hansen O, et al. Esthesioneuroblastoma: what is the optimal treatment? *Acta Oncologica* 2000;39:231-35.

Correspondência:

Dr.^a Cláudia Caeiro
Serviço de Oncologia Médica
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: cbcaeiro@netcabo.pt