



TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO VOLUMÉTRICO DEL  
SENO MAXILAR MEDIANTE  
CBCT. PAPEL DE LA NESTINA EN  
EL PRONÓSTICO DE LAS  
LESIONES DE CABEZA Y CUELLO**

Mario Pérez-Sayáns García

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE  
LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2021



MARIO PÉREZ-SAYÁNS GARCÍA



## DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **Mario Pérez-Sayáns García**

Título de la tesis: **Estudio volumétrico del seno maxilar mediante CBCT. Papel de la nestina en el pronóstico de las lesiones de cabeza y cuello**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 04 de noviembre de 2021.

**Firma electrónica**







## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS**

**Estudio volumétrico del seno maxilar mediante CBCT.  
Papel de la nestina en el pronóstico de las lesiones de cabeza y cuello**

D. Juan Antonio Suárez Quintanilla

D. José Manuel Suárez Peñaranda

### **INFORMAN:**

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Mario Pérez-Sayáns García, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 4 de noviembre de 2021.

***Firma electrónica***





**A José Manuel Peñaranda,  
por todos estos años de amistad  
y trabajo incansable...  
Gracias!**



## Resumen

**Introducción y objetivos.** El diagnóstico de la patología del seno maxilar es a menudo complejo y debe incluir el estudio clínico radiológico (CRS) y el análisis histopatológico. La evaluación mediante tomografías computerizadas es un método complementario rutinario, pero no tanto la valoración tridimensional de los senos patológicos. A nivel histopatológico, es clave diferenciar entre lesiones benignas y malignas, pero dentro de cada una de ellas, existen variedades sobre todo tumorales que precisan técnicas inmunohistoquímicas específicas para llegar a un diagnóstico de precisión. La nestina es una proteína de filamento intermedio que está involucrada en el fenómeno de la transición epitelio mesenquimal (EMT), es abundante en células progenitoras derivadas de células madre embrionarias y la cual puede ser útil en el diagnóstico diferencial de algunas estirpes tumorales y estar involucrada en la supervivencia de los pacientes. Los objetivos de esta tesis doctoral son: 1) Describir los hallazgos y características clínico-patológicas de 214 lesiones del seno maxilar, obtenidas sucesivamente en un solo centro médico durante los últimos 10 años; 2) Determinar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones malignas

basado exclusivamente en el CRS; 3) Obtener el área y los volúmenes de los senos maxilares en pacientes afectados por patología sinusal clínicamente unilateral y comparar los resultados con los contralaterales sanos; 4) Determinar la importancia de las medidas volumétricas al evaluar el porcentaje de obliteración de los senos maxilares; 5) Investigar la importancia clínica de la expresión inmunohistoquímica de nestina en lesiones del área de la cabeza y el cuello; 6) Estudiar el papel de la nestina en la supervivencia y recurrencia del paciente.

**Material y métodos.** Se trata de un estudio clínico observacional retrospectivo unicéntrico de 214 pacientes que asistieron al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) con patologías sinusales clínicamente unilaterales durante el período 2009-2019. Se obtuvieron medidas lineales (mm), de área (mm<sup>2</sup>) y volumen (mm<sup>3</sup>) tomadas de imágenes de tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) del seno afectado, así como de los contralaterales. Se realizó estudio histopatológico utilizando hematoxilina / eosina y tinciones PAS o Grocott. Las lesiones se clasificaron en inespecíficas, sinusitis, pólipos, papiloma invertido, sinusitis fúngica, quistes, mucocele y otras lesiones. Se incluyó un grupo de 39 tumores de cabeza y cuello para estudio inmunohistoquímico con nestina. Se realizó estadística descriptiva (media, desviación estándar, porcentaje, intervalos de confianza (IC)), analítica, curvas supervivencia, curvas ROC (receptor operativo de característica) y regresión logística

utilizando el programa SPSS versión 24.0 (IBM, Statistics, Armonk, NY, USA)

**Resultados.** La muestra general estuvo formada por 133 hombres (62,1%) y 81 mujeres (37,9%), con una edad media de 46,9 años (DE =18,8). En cuanto a frecuencia, la patología más frecuente fue la sinusitis inespecífica (44,4%), seguida de los pólipos (18,2%), tumores malignos (9,8%), papiloma invertido (7,5%), sinusitis fúngica (4,7%), quistes (3,7%), tumores benignos (2,3%), mucocele (2,3%) y otras lesiones (1,9%). Los quistes y los tumores benignos se diagnosticaron antes que los malignos, los tumores (65,2 años (DE = 16,1)) fueron los más tardíamente diagnosticados ( $p < 0,001$ ). El diagnóstico de malignidad basado solo en el CRS, obtuvo unos índices de diagnóstico de 71,4% de sensibilidad y 97,9% de especificidad, con un valor de Kappa de 0,68 ( $p < 0,001$ ). Para el estudio tridimensional se midieron un total de 100 senos nasales en 50 pacientes (28 hombres y 22 mujeres) con una edad de 43,6 años (DE = 18,3), 50 senos patológicos y 50 contralaterales sanos. El volumen tridimensional de ocupación de los senos afectados fue de  $97,1 \text{ mm}^3$  (62,5%) vs.  $40,6 \text{ mm}^3$  (22,8%) en los sanos ( $p < 0,0001$ ). La anchura medial-lateral del seno en el plano frontal fue significativamente mayor en el grupo de quistes (32,4 mm, IC: 23-41,8 mm;  $p < 0,001$ ).

La expresión de nestina se categorizó en grados, negativo para 55 (62,5%) casos, grado 1 en 10 casos (11,4%), grado 2 en 12 casos (13,6%) y grado 3 en 11 casos (12,5%). El 100% de los adenomas pleomórficos fueron positivos para nestina con intensidad de grado 3, el 100% de los pólipos y papilomas invertidos fueron negativos ( $p < 0,001$ ). La estimación más baja de supervivencia libre de enfermedad (DFS) fue para la expresión de grado 1, con 50 meses, (IC:95% 13,3-23,9 meses) y la más alta para la expresión de grado 3, 167,9 meses (IC: 95% 32,1-105 meses; Log-Rank = 14,846,  $p = 0,002$ ). Las curvas ROC revelaron que la positividad para nestina (+/-) en relación a la malignidad, presentó una sensibilidad del 50,98%, una especificidad del 81,08%, con un área bajo la curva de 0,667 ( $p = 0,009$ ).

**Conclusiones.** La patología del seno maxilar es muy variada con repercusión terapéutica y pronóstica. El CRS es a veces insuficiente y la confirmación histopatológica es fundamental. En términos médicos, el porcentaje global de ocupación determinado mediante el método manual clásico no difiere del porcentaje tridimensional calculado utilizando softwares complejos específicos. La nestina podría ser un marcador útil para detectar la presencia de células madre en tumores de cabeza y cuello que tienen un papel en la iniciación y progresión del tumor.





## Resumo

**Introdución e obxectivos.** O diagnóstico da patoloxía do seo maxilar adoita ser complexo e debe incluír estudo radiolóxico clínico (CRS) e análise histopatolóxica. A avaliación mediante tomografía computarizada é un método complementario rutinario, pero non tanto a avaliación tridimensional dos seos patolóxicos. A nivel histopatolóxico é fundamental diferenciar as lesións benignas das malignas, pero dentro de cada unha delas existen variedades, especialmente tumorais, que precisan de técnicas inmunohistoquímicas específicas para chegar a un diagnóstico de precisión. A nestina é unha proteína de filamento intermedio que está implicada no fenómeno da transición epitelial mesenquimatoso (EMT), é abundante en células proxenitoras derivadas de células nai embrionarias e que pode ser útil no diagnóstico diferencial dalgúns tipos de tumores e estar implicada na supervivencia do paciente. Os obxectivos desta tese doutoral son: 1) Describir os achados e as características clínico-patolóxicas de 214 lesións do seo maxilar, obtidas sucesivamente nun único centro médico durante os últimos 10 anos; 2) Determinar a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesións malignas baseándose exclusivamente no CRS;

3) Obter a área e volumes dos seos maxilares en pacientes afectados por enfermidade sinusal clinicamente unilateral e comparar os resultados cos contralaterais sans; 4) Determinar a importancia das medicións volumétricas á hora de avaliar a porcentaxe de obliteración dos seos maxilares; 5) Investigar a importancia clínica da expresión inmunohistoquímica da nestina nas lesións da zona da cabeza e do pescozo; 6) Estudar o papel da nestina na supervivencia e recorrencia do paciente.

**Material e métodos.** Trátase dun estudo clínico observacional retrospectivo monocéntrico de 214 pacientes que acudiron ao Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) con patoloxías sinusal clinicamente unilaterais durante o período 2009-2019. As medicións lineais (mm), a área (mm<sup>2</sup>) e o volume (mm<sup>3</sup>) obtivéronse a partir de imaxes de tomografía computarizada de feixe cónico (CBCT) do seo afectado, así como das contralaterais. O estudo histopatolóxico realizouse mediante tincións de hematoxilina/eosina e PAS ou Grocott. As lesións clasificáronse como inespecíficas, sinusite, pólipos, papiloma invertido, sinusite fúngica, quistes, mucocele e outras lesións. Incluíuse un grupo de 39 tumores de cabeza e pescozo para o estudo inmunohistoquímico con nestina. As estatísticas descritivas (media, desviación estándar, porcentaxe, intervalos de confianza (IC)), analíticas, curvas de supervivencia, curvas ROC (característica de funcionamento do

receptor) e regresión loxística realizáronse mediante o programa SPSS versión 24.0 (IBM, Statistics, Armonk, NY, USA).

**Resultados.** A mostra xeral estaba formada por 133 homes (62,1%) e 81 mulleres (37,9%), cunha idade media de 46,9 anos (DE = 18,8). En canto á frecuencia, a patoloxía máis frecuente foi a sinusite inespecífica (44,4%), seguida de pólipos (18,2%), tumores malignos (9,8%), papiloma invertido (7,5%), sinusite fúngica (4,7%), quistes (3,7%), tumores benignos (2,3%), mucocele (2,3%) e outras lesións (1,9%). Os quistes e tumores benignos foron diagnosticados antes que os malignos, os tumores (65,2 anos (DE = 16,1)) foron os que máis tarde se diagnosticaron ( $p < 0,001$ ). O diagnóstico de malignidade baseado só no CRS obtivo índices diagnósticos de 71,4% de sensibilidade e 97,9% de especificidade, cun valor Kappa de 0,68 ( $p < 0,001$ ). Para o estudo tridimensional, medíronse un total de 100 seos nasais en 50 pacientes (28 homes e 22 mulleres) cunha idade de 43,6 anos (DE = 18,3), 50 seos patolóxicos e 50 seos contralaterais sans. O volume de ocupación tridimensional dos seos afectados foi de 97,1 mm<sup>3</sup> (62,5%) fronte a 40,6 mm<sup>3</sup> (22,8%) nos sans ( $p < 0,0001$ ). O ancho medial-lateral do seo no plano frontal foi significativamente maior no grupo de quiste (32,4 mm, IC: 23-41,8 mm;  $p < 0,001$ ). A expresión de Nestin clasificouse en graos, negativo en 55 casos (62,5%), grao 1 en 10 casos (11,4%), grao 2 en 12 casos (13,6%) e grao 3 en 11 casos (12,5%). O 100% dos adenomas pleomórficos foron positivos para nestina con intensidade de grao 3, o 100% dos

pólipos e papilomas invertidos foron negativos ( $p < 0,001$ ). A estimación máis baixa de supervivencia sen enfermidade (DFS) foi para a expresión de grao 1, con 50 meses, (IC 95%: 13,3-23,9 meses) e a máis alta para a expresión de grao 3, 167, 9 meses (IC 95%: 32,1-105). meses; Log-Rank = 14,846,  $p = 0,002$ ). As curvas ROC revelaron que a positividade para a nestina (+/-) en relación á malignidade, presentaba unha sensibilidade do 50,98%, unha especificidade do 81,08%, cunha área baixo a curva de 0,667 ( $p = 0,009$ ).

**Conclusiones.** A patoloxía do seo maxilar é moi variada con repercusións terapéuticas e prognósticas. O CRS ás veces é insuficiente e é esencial a confirmación histopatolóxica. En termos médicos, a porcentaxe de ocupación global determinada polo método manual clásico non difire da porcentaxe tridimensional calculada mediante un software complexo específico. Nestin podería ser un marcador útil para detectar a presenza de células nai en tumores de cabeza e pescozo que teñen un papel na iniciación e progresión do tumor.

## Abstract

**Introduction and objectives.** Diagnosis of maxillary sinus pathology is often complex and must include clinical radiological study (CRS) and histopathological analysis. Evaluation by computerized tomography is a routine complementary method, but not so much the three-dimensional evaluation of pathological sinuses. At the histopathological level, it is essential to differentiate between benign and malignant lesions, but within each of them, there are varieties, especially tumorous, that require specific immunohistochemical techniques to reach a precision diagnosis. Nestin is an intermediate filament protein that is involved in the phenomenon of mesenchymal epithelial transition (EMT), it is abundant in progenitor cells derived from embryonic stem cells and which may be useful in the differential diagnosis of some tumor lines and be involved in patient survival. The objectives of this doctoral thesis are: 1) To describe the findings and clinical-pathological characteristics of 214 lesions of the maxillary sinus, obtained successively in a single medical center during the last 10 years; 2) To determine the sensitivity and specificity for the diagnosis of malignant lesions based exclusively on the CRS; 3) Obtain the area and volumes of the maxillary sinuses in patients

affected by clinically unilateral sinus disease and compare the results with healthy contralateral ones; 4) Determine the importance of volumetric measurements when evaluating the percentage of obliteration of the maxillary sinuses; 5) To investigate the clinical importance of the immunohistochemical expression of nestin in lesions of the head and neck area; 6) Study the role of nestin in patient survival and recurrence.

**Material and methods.** This is a single-center retrospective observational clinical study of 214 patients who attended the Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) with clinically unilateral sinus pathologies during the period 2009-2019. Linear measurements (mm), area ( $\text{mm}^2$ ) and volume ( $\text{mm}^3$ ) were obtained from cone beam computed tomography (CBCT) images of the affected sinus, as well as the contralateral ones. Histopathological study was performed using hematoxylin / eosin and PAS or Groccot stains. The lesions were classified as nonspecific, sinusitis, polyps, inverted papilloma, fungal sinusitis, cysts, mucocele, and other lesions. A group of 39 head and neck tumors was included for immunohistochemical study with nestin. Descriptive statistics (mean, standard deviation, percentage, confidence intervals (CI)), analytical, survival curves, ROC curves (receiver operating characteristic) and logistic regression were performed using the SPSS program version 24.0 (IBM, Statistics, Armonk, NY, USES)

Results. The general sample consisted of 133 men (62.1%) and 81 women (37.9%), with a mean age of 46.9 years (SD = 18.8). Regarding frequency, the most frequent pathology was nonspecific sinusitis (44.4%), followed by polyps (18.2%), malignant tumors (9.8%), inverted papilloma (7.5%), sinusitis fungal (4.7%), cysts (3.7%), benign tumors (2.3%), mucocele (2.3%) and other lesions (1.9%). Cysts and benign tumors were diagnosed earlier than malignant ones, tumors (65.2 years (SD = 16.1)) were the most late diagnosed ( $p < 0.001$ ). The diagnosis of malignancy based only on the CRS, obtained diagnostic indices of 71.4% sensitivity and 97.9% specificity, with a Kappa value of 0.68 ( $p < 0.001$ ). For the three-dimensional study, a total of 100 nasal sinuses were measured in 50 patients (28 men and 22 women) with an age of 43.6 years (SD = 18.3), 50 pathological sinuses and 50 healthy contralateral sinuses. The three-dimensional volume of occupation of the affected sinuses was  $97.1 \text{ mm}^3$  (62.5%) vs.  $40.6 \text{ mm}^3$  (22.8%) in healthy ones ( $p < 0.0001$ ). The medial-lateral width of the sinus in the frontal plane was significantly greater in the cyst group (32.4 mm, CI: 23-41.8 mm;  $p < 0.001$ ). Nestin expression was categorized into grades, negative for 55 (62.5%) cases, grade 1 in 10 cases (11.4%), grade 2 in 12 cases (13.6%), and grade 3 in 11 cases (12.5%). 100% of pleomorphic adenomas were positive for nestin with grade 3 intensity, 100% of polyps and inverted papillomas were negative ( $p < 0.001$ ). The lowest estimate of disease-free survival (DFS) was for grade 1 expression,

with 50 months, (95% CI: 13.3-23.9 months) and the highest for grade 3 expression, 167, 9 months (95% CI 32.1-105 months; Log-Rank = 14.846,  $p = 0.002$ ). The ROC curves revealed that positivity for nestin (+/-) in relation to malignancy, presented a sensitivity of 50.98%, a specificity of 81.08%, with an area under the curve of 0.667 ( $p = 0.009$ ).

**Conclusions.** The pathology of the maxillary sinus is very varied with therapeutic and prognostic repercussions. The CRS is sometimes insufficient and histopathological confirmation is essential. In medical terms, the overall occupancy percentage determined by the classical manual method does not differ from the three-dimensional percentage calculated using specific complex software. Nestin could be a useful marker to detect the presence of stem cells in head and neck tumors that have a role in tumor initiation and progression.

## Abreviaturas

ACP (Pólipos antro canales)

ADN (ácido desoxirribonucleico)

AJCC (American Joint Committee of Cancer)

ALDH1 (Aldehyde dehydrogenase 1)

Bmi-1 (virus de la leucemia murina de Moloney específico células B)

CAF-1 (factor de ensamblaje de cromatina 1)

CBCT (Tomografía computada de haz cónico)

CDK (Quinasas (o cinasas) dependientes de ciclinas)

COCE (Carcinoma oral de células escamosas)

COCE (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela)

CRS (Estudio clínico radiológico)

CSC (célula madre cancerosa)

MARIO PÉREZ-SAYÁNS GARCÍA

DAB (diaminobencidina)

ECR (Estudio clínico radiológico)

EEUU (Estados Unidos de América)

EMT (Transición epitelio mesenquimal)

IC (Intervalo de confianza)

MSCT (Tomografías computarizadas multicorte)

OCT4 (octamer-binding transcription factor 4)

OMS (Organización mundial de la salud)

PARP-1 (poli (ADP-ribosa) polimerasa 1)

REF (Referencia)

ROC (receptor operativo de característica)

SD (standard deviation)

SERGAS (Servicio Gallego de Salud)

SOX2 (Sex determining Region Y-box 2)

T/NK (linfocitos T Natural Killers)

TC (Tomografía computerizada)

USA (United States of America)

VPH (virus papiloma humano)





## Índice

1. INTRODUCCIÓN .....	33
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS .....	41
3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS .....	45
3.1. Selección de pacientes .....	45
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	46
3.3. Variables del estudio.....	47
3.4. Estudio radiológico .....	48
3.5. Estudio histopatológico .....	50
3.6. Estudio inmunohistoquímico .....	51
3.7. Diagnóstico definitivo .....	52
3.8. Análisis estadístico .....	53
4. DISCUSIÓN .....	57
4.1. Hallazgos clínico-patológicos en las lesiones de seno maxilar .....	57

4.2. Estudio volumétrico mediante CBCT de pacientes con patología sinusal.....65

4.3. Papel de la expresión inmunohistoquímica de nestina en las lesiones de cabeza y cuello .....69

5. CONCLUSIONES .....79

6. REFERENCIAS .....83

7. RELACIÓN DE PUBLICACIONES .....107

Artículo 1. Pérez-Sayáns M, Suárez Peñaranda JM, Quintanilla JAS, Chamorro Petronacci CM, García AG, Carrión AB, Vila PG, Sánchez YG. *Clinicopathological features of 214 maxillary sinus pathologies. A ten-year single-centre retrospective clinical study.* Head Face Med. 2020 Oct 13;16(1):24. doi: 10.1186/s13005-020-00239-x. PMID: 33050926; PMCID: PMC7552481. ....107

Artículo 2. Pérez Sayáns M, Suárez Quintanilla JA, Chamorro Petronacci CM, Suárez Peñaranda JM, López Jornet P, Gómez García F, Guerrero Sánchez Y. *Volumetric study of the maxillary sinus in patients with sinus pathology.* PLoS One. 2020 Jun 18;15(6):e0234915. doi: 10.1371/journal.pone.0234915. PMID: 32555640; PMCID: PMC7302704.....109

Artículo 3. Pérez-Sayáns, M.; Chamorro-Petronacci, C.M.; Baltazar, F.; Pires, F.R.; Ínsua, Á.; Suárez-Quintanilla, J.A.; Suárez-Peñaranda, J.M. *Nestin Expression Is Associated*

*with Relapses in Head and Neck Lesions. Diagnostics*  
2021, 11, 583..... 111

ANEXO. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN... 113



# 1

## Introducción



# 1. INTRODUCCIÓN

El seno maxilar es una estructura piramidal con su base hacia la pared nasal lateral y su vértice hacia el proceso zigomático del maxilar. Presenta un ostium situado hacia el lado craneal que lo conecta al meato medio de la cavidad nasal, permitiendo el drenaje de su contenido (1). Esta localización y distribución facilita la patología sinusal conjunta (afectación pan-sinusal) y condiciona la participación de muy diversos especialistas médicos: cirujanos maxilofaciales, otorrinolaringólogos, odontólogos y también alergólogos (2).

Entre las enfermedades que le afectan, podemos destacar patologías anatómicas como la aplasia o hipoplasia del seno maxilar, procesos infecciosos e inflamatorios inespecíficos y específicos, patología alérgica y tumoral. Antes del abordaje quirúrgico del seno maxilar, con el fin de evitar posibles complicaciones, es muy importante evaluarlo mediante técnicas de imagen diagnósticas, generando así un estudio clínico radiológico (ECR) (3). En muchas ocasiones, el estudio histopatológico es clave para alcanzar un diagnóstico definitivo y permite una actitud terapéutica correctas (4).

Dentro de la patología sinusal, los procesos inflamatorios, conocidos genéricamente como sinusitis, son los más frecuentes. Las sinusitis se clasifican en cinco categorías: sinusitis maxilar aguda, sinusitis aguda recurrente, sinusitis subaguda, sinusitis crónica y sinusitis crónica de exacerbación aguda pudiendo ser específicas (por ejemplo, fúngicas) o inespecíficas. En algunas ocasiones, los pacientes sufren de procesos inflamatorios crónicos asintomáticos de etiología desconocida y que de manera abrupta debutan con patología infecciosa y/obstructiva. Menos frecuentemente, aparecerán quistes, mucocelos, pólipos antro-coanales y tumores malignos y benignos (5,6).

El estudio radiológico del seno maxilar es fundamental para un correcto enfoque diagnóstico. La cuantificación de las medidas, áreas y volúmenes del seno maxilar, puede ser un proceso complejo y tedioso, pero muy útil para determinar de manera específica la afectación y/o el grado de obliteración del mismo (7). La morfología del seno, en un sentido geométrico se aproxima a una esfera o una pirámide por lo que la elaboración de algoritmos matemáticos para el cálculo automático es compleja. Anagnostopoulou et al. (8) clasificaron el seno en 4 clases, según su similitud con: semielipsoide (clase a: 15%); paraboloides (clase b: 30%); hiperboloides (clase c: 47%) y cónica (clase d: 8%). Las dimensiones anatómicas de muchas estructuras, incluidos los senos paranasales, se pueden medir a partir de imágenes de tomografía computerizada (TC) (9).

Las características anatómicas observadas en las imágenes reconstruidas del TC confirman la variabilidad en la forma del seno maxilar. Estas diferencias en las áreas y volúmenes sinusales interesan no sólo a otorrinolaringólogos y radiólogos, en términos de afectación de la zona del ostium de drenaje a las fosas nasales, sino también a odontólogos y cirujanos maxilofaciales cuando pretenden realizar maniobras de regeneración ósea como la elevación de seno y valorar la afectación sinusal por procesos de origen odontogénico (10).

Entre las técnicas clásicas de estudio de la patología de los senos paranasales se encuentran la prueba de resultado sino-nasal (SNOT-22) (11) y los sistemas de estadificación modificados de Lund-Mackay (12) y Zinreich (13). Debido a su ubicación oculta dentro del esqueleto facial, es difícil medir el volumen de los senos paranasales en la práctica clínica general y, por ende, estimar la gravedad de la patología. El procedimiento es complejo y requiere experiencia en el uso de métodos radiológicos y programas informáticos. Cualquier medición imprecisa del contorno sinusal puede influir en la estimación de volumen y de las áreas calculadas automáticamente. Algunos autores han preconizado la utilización de medidas lineales como método simplificado para la determinación de los volúmenes (14).

El proceso de evolución, crecimiento y neumatización del seno maxilar es complejo y variable según la edad y el sexo de los pacientes. La reducción del volumen global puede ser el primer signo

de aplasia o hipoplasia en los síndromes malformativos craneofaciales de primer y segundo arco. En los adultos, la patología sinusal es variada, siendo la más prevalente la infecciosa y/o inflamatoria inespecífica, aunque también se pueden ver afectados por patología tumoral benigna y maligna. Durante el proceso de ocupación del seno maxilar, el órgano nasosinusal facilita el compromiso bilateral de los senos, aun cuando clínicamente sólo presente sintomatología unilateral (15).

La variedad de lesiones que pueden afectar al seno maxilar es muy amplia y la confirmación histopatológica es esencial. No existe ningún marcador inmunohistoquímico que permita discernir entre benignidad y malignidad, ni tampoco diferenciar las diferentes estirpes histológicas tumorales. La supervivencia y la recidiva como factores pronósticos de la enfermedad sinusal tampoco están nada claros, aunque se han asociado las moléculas relacionadas a las células madre como posibles marcadores pronósticos (16,17).

La nestina es una proteína de filamento intermedio embrionario de clase VI y se ha demostrado que es un marcador de tejido inmaduro/similar a células madre (stem-cell-like) de tejidos como el cerebro (18), los vasos sanguíneos (18,19), el hígado (20), las glándulas salivales mayores (21), las menores (22) y la mucosa del seno maxilar (23). Un trabajo reciente ha relacionado la nestina con el fenómeno de la transición epitelial-mesenquimal (EMT) y la

señalización de Wnt / beta-catenina (24). Malvi y Cols. (25) han encontrado que, en los tumores hepáticos primarios mixtos, la variedad hepatocelular-colangiocelular fue nestina negativa mientras que los carcinomas de la variedad de células intermedias mostraron inmunorreactividad en la mayoría de los casos (92,3%), lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial tumoral. Se ha postulado que los filamentos intermedios (queratinas, vimentina y nestina) actúan como efectores del desarrollo tumoral y de metástasis, siguiendo los “Hallmarks of Cancer” descritas por Hanahan y Weinberg mediante la inhibición de CDK5 (26).

Durante la embriogénesis, la nestina se expresa en la migración y proliferación celular. Por otro lado, en tejidos adultos, la nestina se restringe principalmente a áreas regenerativas, siendo abundante en células progenitoras derivadas de células madre embrionarias, que tienen el potencial de conversión a linajes neuroectodérmicos, endodérmicos y mesodérmicos, lo que indica un potencial regenerativo (27). Está altamente expresada en células cancerosas con alta capacidad metastásica (28) y, aunque está demostrado que la inhibición de la expresión de nestina puede reducir la capacidad metastásica de las células tumorales (29), el mecanismo metastásico de esta proteína en el desarrollo del cáncer aún no está claro.

Se ha demostrado que el bloqueo de nestina inhibe la proliferación de las líneas celulares de cáncer colorrectal (30), la

migración y la invasión de las líneas de adenocarcinoma de pulmón (28) y se ha verificado una reducción en la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de mama nestina positivos (31). No obstante, los estudios en tumores de cabeza y cuello son escasos. En una revisión sistémica en 2018, Borges et al. (32), solo se incluyeron dos estudios (33,34).

# 2

## Hipótesis y objetivos



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

**La hipótesis** de esta Tesis Doctoral se base en la asunción de que el ECR de las lesiones del seno maxilar no es adecuado para la determinación del grado benignidad. Además, el estudio volumétrico asociado a softwares específicos para CBCT (tomografía computada de haz cónico) de los senos maxilares afectados es compleja y no ofrece ventajas en términos clínicos respecto a los cálculos bidimensionales. Como herramienta complementaria, la expresión inmunohistoquímica de nestina está asociada a una mayor mortalidad y recurrencia de las lesiones sinusales.

Por todo ello el **objetivo principal** de esta Tesis Doctoral es describir los hallazgos clínico-patológicos en una serie de lesiones de seno maxilar, analizando los aspectos radiológicos de las mismas y evaluando el papel de la expresión de nestina en su pronóstico.

Como **objetivos secundarios**:

1. Clasificar los hallazgos y características clínico-patológicas de lesiones de seno maxilar, obtenidas de manera sucesiva en un único centro médico durante los 10 últimos años.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones malignas basándose sólo en el ECR.
3. Obtener las áreas y volúmenes de los senos maxilares de pacientes afectados por patología sinusal clínicamente unilateral, comparando los resultados con el seno contralateral
4. Evaluar la importancia de las medidas volumétricas para el diagnóstico del porcentaje global de obliteración sinusal.
5. Describir la expresión inmunohistoquímica de nestina en lesiones del área de cabeza y cuello (nasosinusal, glándula salival y cavidad oral)
6. Estudiar el papel de la nestina en la supervivencia y la recurrencia de las lesiones descritas

# 3

## Herramientas metodológicas



## **3. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS**

Se describen brevemente los materiales y métodos utilizados en los tres artículos que forman parte del compendio de la Tesis Doctoral.

### **3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Se trata de un estudio clínico, observacional retrospectivo, unicéntrico sobre pacientes que acuden al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) con patología sinusal durante el período del 2009-2019. Todos los procedimientos realizados en esta Tesis Doctoral siguieron los estándares éticos del comité institucional y de investigación y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito o verbalmente para participar en el estudio y su permiso para publicar los resultados de la investigación de forma anónima. Esta Tesis Doctoral ha sido aprobado por el Comité de Ética Autonomo de Galicia (Ref./ 2019-596). y desarrollado en base a las recomendaciones de la guía STROBE para

estudios observacionales. Se estudiaron retrospectivamente las tomografías computarizadas multicorte (MSCT) (Philips, Madrid, Spain) de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

### **3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión son: pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años que acuden a una consulta médica por patología de los senos paranasales, de manera unilateral y que requieren un estudio radiológico tridimensional y la realización de al menos una biopsia confirmatoria o tratamiento quirúrgico de la lesión. Los criterios de exclusión son: pacientes que no firman el consentimiento informado, pacientes en desarrollo, pacientes con lesiones localizadas en otra región que no sea el seno maxilar (véase, seno etmoidal, esfenoidal o fosa nasal), lesiones con afectación clínica bilateral, recidivas de lesiones locales previamente diagnosticadas y/o tratadas, lesiones que afectan al seno maxilar por extensión loco-regional pero que se originan en otra localización, lesiones infecciosas de origen odontogénico y neoplasias malignas.

Se obtuvieron un total de 214 pacientes con lesiones sinusales, con estudio tomográfico completo, de los cuales fueron seleccionados una muestra representativa de 50 pacientes mediante muestreo sistemático regular con el programa Epidat 4.2 (Epidat, SERGAS, Santiago de Compostela, España), lo que supone una probabilidad de

selección del 23.4%. La unidad de estudio fue el seno, por eso se dividieron en dos grupos, seno enfermo/involucrado y seno sano/no involucrado.

### **3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO**

Las variables recogidas fueron: fecha nacimiento, fecha de diagnóstico, sexo, afectado/sano, lado de seno afectado y diagnóstico confirmado histológicamente. El seno motivo de consulta fue considerado como el seno patológico y el contralateral como control. El diagnóstico clínico se estableció según el criterio facultativo en base a los hallazgos clínicos, semiológicos y los datos radiológicos. Las técnicas radiológicas utilizadas fueron la ortopantomografía y la tomografía axial computerizada de haz cónico (CBCT), según cada caso específico. El diagnóstico clínico comprendía: sinusitis inespecífica, sinusitis fúngica, papiloma invertido, pólipo, quiste, mucocele, tumor benigno, tumor maligno y otros. El diagnóstico histopatológico permitió la confirmación clínica y determinar de manera más específica el origen del proceso inflamatorio/infeccioso el tipo histológico del tumor y/o otras patologías no determinadas clínicamente.

### 3.4. ESTUDIO RADIOLÓGICO

La técnica radiológica utilizada fue la CBCT. Se realizaron mediciones lineales (mm), de área (mm<sup>2</sup>) y de volumen (mm<sup>3</sup>) en tomografías computerizadas, tanto del seno afectado como del seno contralateral mediante el software médico SECTRA v.3.3 (SECTRA group, Teknikringen, Sweden). Las variables radiológicas recogidas fueron: longitud anteroposterior máxima, longitud medio-lateral (latero-lateral máxima), área de contorno máxima del seno, área de seno libre, área de seno ocupada, porcentaje de ocupación, volumen sinusal, volumen libre y volumen ocupado. Las medidas lineales y de área se realizaron en dos planos, el plano horizontal y el plano frontal. Las medidas de volumen se realizaron en los tres planos del espacio.

En el plano horizontal se midió la longitud anterior-posterior y la longitud medio-lateral a 5, 10, 15 y 20 mm por encima de la tabla palatina del maxilar superior. Se consideró la medida más elevada de las 4 tomadas como máxima. Se midieron las áreas máximas del contorno sinusal y las áreas libres de patología/ocupación, en las mismas 4 localizaciones, considerando la mayor. El área ocupada del seno se obtuvo a través de la diferencia entre el área máxima del seno y el área libre máxima.

En el plano frontal se midió la altura máxima del seno en cualquiera de los diferentes cortes tomográficos y la anchura medio-lateral en ese mismo corte. En caso de que ese corte no representara la

anchura máxima, se registró la anchura máxima en el corte que correspondiente y la altura correlativa en ese mismo corte. En esas mismas secciones tomográficas de altura y anchura máxima en el plano frontal, se registró el área del seno y el área libre, para calcular seguidamente el área ocupada.

Las medidas anteroposteriores y medio-laterales, se realizaron de manera perpendicular al plano, considerando siempre la distancia mayor de los límites anatómicos. En el caso de existir septos intrasinales, las áreas se sumaron de manera aritmética. La medida del área libre se determinó teniendo en cuenta la cara interna de la membrana de Schneider.

El proceso de cálculo del volumen del seno maxilar se realizó con el software de análisis de imagen Amira (Thermo Fisher Scientific, London, United Kingdom). Una vez adquiridos los archivos Dicom de las imágenes a estudiar se procedió a obtener el volumen rendering de tales archivos obteniendo la imagen tridimensional. Sobre dicha imagen se procedió al proceso de segmentación del seno maxilar con AMIRA 5.6 (FEI, Visualization Sciences Group) para la obtención de datos. El módulo de LABELFIELD permitió crear un modelo de superficie con el que seleccionar vóxeles vecinos (con valores de Hounsfield superiores a 700 para hueso y 300 para vasos sanguíneos), y diferenciar tejido blando de una forma sencilla. Así mismo, la segmentación se realizó

primero de forma manual y después semiautomática, dibujando el seno maxilar en múltiples secciones 2D y asignando estas regiones a una estructura volumétrica. En los casos donde el límite el seno maxilar fue dudoso se establecieron los mismos criterios que en la obtención lineal del cálculo de áreas.

Se asignaron colores diferentes para determinar las cuatro estructuras estudiadas: seno maxilar derecho, proceso patológico derecho, seno maxilar izquierdo, proceso patológico izquierdo. Después de la segmentación de la imagen se obtuvo automáticamente el cálculo del volumen en  $\text{mm}^3$ , habiendo marcado al inicio de cada proceso el tamaño del pixel o vóxel utilizado.

El análisis radiológico fue realizado por dos operadores de manera independiente. Estos operadores fueron calibrados previamente sobre 10 tomografías diferentes al estudio y fue calculado el índice Kappa, obteniendo un grado de concordancia entre las medidas de 0.93. Las medidas definitivas fueron el resultado de la media entre los dos observadores.

### **3.5. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO**

Se realizó de manera rutinaria con inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina. En los casos que se consideró necesario se realizaron múltiples secciones de cada uno de los bloques

y se emplearon las tinciones de PAS y Groccot en aquellos pacientes en los que la sospecha clínica incluía una micosis. Los tumores fueron caracterizados y estadiados de acuerdo con las Clasificación de Tumores de Cabeza y cuello de la OMS y los criterios de la AJCC (7ª y 8ª Ediciones, según el año del diagnóstico). En casos necesarios se realizó estudio inmunohistoquímico para la caracterización de las neoplasias.

### **3.6. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO**

Para el estudio inmunohistoquímico se incluyeron un total de 88 muestras incluidas en parafina de enfermedades benignas y malignas con un diagnóstico histopatológico firme. Todos los casos fueron analizados histopatológicamente, teñidos con hematoxilina-eosina y revisados por dos investigadores que se ajustaron el diagnóstico de acuerdo con las recomendaciones internacionales para el análisis histopatológico. La evaluación inmunohistoquímica se realizó usando un anticuerpo anti-nectina monoclonal de conejo EPR1301 (Abcam Cambridge, CB2 0AX, Reino Unido) con un equipo automatizado (Omnis, Agilent Dako, Santa Clara, USA). En resumen, la recuperación de epítomos se realizó en tampón de citrato de sodio 10 mM (pH 9,0) usando un baño de agua durante 40 min a 95-99 ° C. La peroxidasa endógena se bloqueó usando reactivo de bloqueo de peroxidasa (Agilent Dako, Santa Clara, EE. UU.) Durante 5 min. La

incubación con el anticuerpo primario (1/500) se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la tinción se reveló con EnVision (20 minutos) y DAB (10 minutos) (Agilent Dako, Santa Clara, EE. UU.). Finalmente, se contratiñeron con HE durante 15 min.

Inmunohistoquímicamente, solo se consideró positiva la tinción citoplásmica inequívoca. Los resultados se evaluaron semicuantitativamente atendiendo a los siguientes criterios: negativo (puntuación 0) cuando ninguna célula se tiñó para nestina; leve (puntuación 1) cuando solo las células dispersas (menos del 10% fueron positivas); moderada (puntuación 2) cuando las células positivas representaron del 10 al 50%, y fuerte (puntuación 3) cuando más del 50% de las células se tiñeron con el anticuerpo. No se consideró la tinción estromal o vascular.

### **3.7. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO**

El diagnóstico definitivo lo realiza el médico clínico, basándose en los resultados de la anamnesis y la exploración clínica, los hallazgos radiológicos específicos y el informe anatomo-patológico. Las lesiones fueron encuadradas en: sinusitis inespecífica, pólipos, papiloma invertido, sinusitis fúngica, quistes, mucocele y otras lesiones (fibrolipoma, hemangioma cavernoso, engrosamiento de la mucosa, granulomatosis con poliangeítis, coágulo organizado).

### 3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se realizó utilizando las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y las medias y las desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Se verificó la normalidad de la variable edad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las tablas de contingencia se construyeron utilizando la prueba de chi-cuadrado y Kruskal-Wallis. La estadística analítica se realizó comparando las variables mediante el ANOVA para muestras independientes. Se estudió el grado de correlación entre las variables cuantitativas mediante el test de Pearson. Se calculó el índice Kappa de Cohen para determinar el grado de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para estudiar la supervivencia y la regresión de Cox con Hazard Ratio para determinar el papel de la expresión de nestina. Se hicieron curvas ROC para estimar la eficacia diagnóstica de la positividad de nestina en la malignidad. Todas las diferencias en las que el valor de  $p$  fue menor o igual a 0.05 se consideraron estadísticamente significativas (0.01 para el coeficiente de correlación de Pearson). Se utilizó el programa estadístico SPSS 23.0.



# 4

## Discusión



## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. HALLAZGOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS EN LAS LESIONES DE SENOS MAXILARES

En esta Tesis Doctoral, analizamos la prevalencia de las diferentes patologías que afectan al seno maxilar durante un periodo de 10 años consecutivos en un centro hospitalario universitario de referencia para otorrinolaringólogos y cirujanos maxilofaciales. Los resultados confirman una gran variedad de patologías de diferente origen y complejidad, no sólo en cuanto al diagnóstico sino también en cuanto al pronóstico. El análisis clínico y radiológico no siempre son suficientes para un diagnóstico acertado, por eso el estudio histopatológico es mandatorio. El estudio radiológico debe ser mediante TC y no mediante radiografía panorámica ya que ésta posee mucha menor sensibilidad diagnóstica (35).

Drumond y Cols (36) realizaron un estudio para evaluar en 762 senos maxilares, únicamente mediante TC, la prevalencia de las distintas enfermedades. Encontraron que 305 exámenes (40.02%) fueron normales y 457 exámenes (59.97%) fueron anormales:

engrosamiento focal mucoperióstico (21.25%), lesiones polipoides (10,76%), sinusitis crónica (7,48%); sinusitis odontogénica crónica (2,29%); neoplasias (2.03%); rinosinusitis (1.77%); lesiones óseas, cuerpos extraños y fístula oroantral en 0.65%; 0.13% y 0.06% respectivamente. Esta Tesis Doctoral ha verificado que la sensibilidad diagnóstica en la patología del seno maxilar sólo mediante ECR es del 70 %.

La rinosinusitis se define como la inflamación de la nariz y los senos paranasales y se considera como una de las patologías más frecuentes del ser humano, que afecta al 5-10 % según el origen de la población (37,38). La mayor parte de ellas son inflamatorias y/o alérgicas de tipo inespecífico, y en nuestro trabajo representan casi la mitad de todas las lesiones estudiadas (44.4%). En esta Tesis Doctoral excluimos las sinusitis de origen dentario, pero destacar que éstas pueden suponer del 10-20% de todas las sinusitis crónicas (39) (40) . Más del 95 % de las sinusitis (incluyendo inespecíficas y fúngicas) fueron diagnosticadas correctamente mediante el ECR.

La segunda patología más frecuente fueron los pólipos (18.2%), englobados dentro lo que se conocen como pólipos antro canales (ACP). Los ACP son lesiones benignas que surgen de la mucosa del seno maxilar y llegan a la coana y la obstrucción nasal es su síntoma principal (41). Los hombres son los que más los padecen (18.2%) y la edad media es de 42,6 años, pero con un amplio rango de los 7.4 a los

71.4 años. Un 7.8% de nuestros casos fueron menores de 18 años, coincidiendo con los resultados de Segal et al. (42). El 80% se diagnostican mediante ECR, pero un 8.1% fueron finalmente papilomas invertidos, por lo que la confirmación anatómopatológica es muy importante (43).

Un tipo específico de sinusitis son las sinusitis fúngicas, que en esta Tesis Doctoral representaron el 9.8%. En el ECR, se describen como balones fúngicos para diferenciarlos de los micetomas, como enfermedad tropical (44) (45-48). Entre las entidades específicas más frecuentes, se encuentran la mucormicosis (49) y la aspergilosis (50). Según Pagella y Cols (45) sólo el 34.5% de los casos con hifas fúngicas presentes en la biopsia resultaron positivos microbiológicamente en el cultivo. El 100 % de las lesiones con balones fúngicas no invasivas presentaron hifas en el estudio anatomopatológico. Las lesiones invasivas son más graves con un riesgo asociado de compromiso sistémico (47), en esta Tesis Doctoral no encontramos ningún caso. Según Lim y Cols (48) la edad media es de 63.1 años con predominio femenino significativo; datos confirmados por Yoon et al., en un estudio de 538 bolas fúngicas sinusales (46). En esta Tesis Doctoral, el 57.1 % fueron mujeres y la edad media fue de 57.5 años. El organismo etiológico más común de esta enfermedad es el *Aspergillus fumigatus*, un hongo dimorfo ubicuo que causa varios tipos de enfermedad pulmonar. En la aspergilosis no invasiva, el hongo coloniza una cavidad preexistente y

forma una bola fúngica que consiste en hifas concéntricas compactas. La demostración de las hifas y la falta de eosinófilos en el moco de estos pacientes, diferencia esta condición de la sinusitis fúngica alérgica (50). Su infección puede coexistir con otros procesos, como por ejemplo una sinusitis bacteriana inespecífica y menos frecuentemente con actinomicas (51). La mucormicosis por el contrario es una infección fúngica angio invasiva, asociada con una alta morbilidad y mortalidad. Se ha observado un cambio en la epidemiología de la mucormicosis en los últimos años con el aumento de la incidencia en todo el planeta (49). Según Celis et al. (52) la edad media fue de 53,14 años. Cuatro pacientes fueron inmunosuprimidos y tres inmunocompetentes La mucormicosis indolente es una entidad clínica nueva y emergente en inmunosuprimidos, pero también en pacientes inmunocompetentes. La presentación paranasal única es frecuente y no debe pasarse por alto como un diagnóstico diferencial.

Los tumores nasosinusales son neoplasias poco frecuentes. El diagnóstico y tratamiento de estos tumores plantea diversos desafíos debido a su escasa incidencia, su diversidad histológica, la producción de sintomatología inespecífica en los estadios precoces (53). En esta Tesis Doctoral, la patología neoplásica del seno maxilar, en contra de lo esperado fue muy frecuente, superando los tumores malignos (9.8%) a los benignos (2.3%). Los tipos más frecuentes fueron el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma (Tabla 3). Más del 80% de los carcinomas fueron pobremente diferenciados, coincidiendo con

los datos arrojados del estudio de Banuchi y Cols. (6) y Santos y Cols. (54). El ECR no permite establecer claramente el diagnóstico ni el patrón de invasión (55). El manejo terapéutico es complejo y requiere cirugía, quimioterapia y radioterapia y con pronóstico reservado (56) (57) (58). Otras variedades histológicas fueron los linfomas, mayoritariamente, subtipo histológico B aunque también encontramos un caso de linfoma T/NK tipo nasal, las variedades más habituales en esta localización. Dentro de la cabeza y el cuello, la mayoría de los linfomas extranodales surgen en el anillo de Waldeyer, compuesto por las amígdalas adenoides, amígdalas de Eustaquio, amígdalas palatinas y amígdalas linguales, aunque otros sitios comúnmente involucrados incluyen la cavidad nasal y los senos paranasales (59,60). Un subtipo histológico importante es el carcinoma adenoide quístico (tabla 3), (antiguo cilindroma) que aunque suele tener predilección por la cabeza y cuello, representa menos del 2% de tumores malignos de la cabeza y el cuello y 5% a 15% de seno paranasal pero tiene una elevada capacidad de infiltración local (61,62). El estesioblastoma es una neoplasia rara que surge del neuroepitelio olfativo de la cavidad nasal. Demuestra distribución de edad bimodal, con picos de la segunda a tercera, así como de la sexta a la séptima, décadas de vida. Nuestro caso se trataba de un varón de 39 años. Las metástasis son raras, pero pueden ocurrir. Las metástasis más habituales se originan en el riñón, mama, tiroides y la próstata, aunque se han descrito precedentes de múltiples localizaciones (63). En nuestra serie, hallamos una

metástasis de carcinoma renal de células claras, que parece ser el subtipo histológico con más predilección a causar metástasis en el seno maxilar (64,65).

El papiloma invertido, es una neoplasia rara localizada preferentemente en la pared lateral nasal, caracterizada por la tendencia a recidivar y su potencial transformación en neoplasias malignas (66). En esta Tesis Doctoral fue la quinta patología en frecuencia, con un 7.5% de los casos y más prevalente en hombres (68.3%) con una edad media de 56 años. Aunque las recidivas de lesiones fueron excluidas del estudio, observamos una recurrencia de más del 60% de los casos. Diaz Molina et al. (66) , encontraron resultados similares donde un 62% eran hombres con una edad media de 58 años. Para Adriansen y Cols. (67), los resultados fueron similares con una edad media de 47.8 años y un 71.4% hombres. El seguimiento con ECR de estos pacientes debe ser muy cercano.

Un grupo más variado de patologías y de alta complejidad diagnóstica mediante ECR son los denominados quistes, pseudoquistes y mucocelos. Básicamente, los mucocelos son estructuras recubiertas de epitelio (cyst-like) rellenas de mucina, producidas por la obstrucción del ostium de drenaje y que suelen provocar dolor por su capacidad destructiva (68). Por el contrario, los quistes de retención tienen una estructura quística de epitelio lineal que no provocan destrucción y se deben a alteraciones en el equilibrio

homeostático de la mucosa. La edad media es en torno los 40 años en ambos y con predominio en el sexo masculino, coincidiendo con Veltrini y Cols. (69).

Los tumores benignos fueron el grupo menos prevalente: fibrolipoma, hemangioma cavernoso, ameloblastoma quístico y 2 osteomas. Los tumores benignos presentaron una mayor dificultad diagnóstica mediante el ECR. Un 17.4% resultaron sinusitis inespecíficas, 17.4% pólipos, 8.7% sinusitis fúngica, 4.3% mucocelos y 8.7% otras lesiones; pero el hecho más destacable es que casi el 22% de las sospechadas clínicamente se confirmaron como neoplasias malignas (tabla 3). Los lipomas en el territorio maxilofacial son raros, y la predilección es la mucosa de la cavidad oral como hemos reportado previamente (70), pero el seno maxilar puede alojarlos también (71). Aquí presentamos un caso de un niño varón de 7 años, subtipo histológico fibrolipoma. El hemangioma es una lesión vascular benigna común de la región de la cabeza y el cuello. Raramente implica las membranas mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales (72), aunque la variedad cavernosa ha sido publicada previamente (73). En nuestra serie sólo hay un caso, un varón de 38 años, cuyo ECR no aportó información precisa. Los tumores odontogénicos son lesiones que se derivan del epitelio, ectomesenquima o componentes mesenquimales que son parte del aparato de desarrollo dental. Estos tumores ~~son~~ están ubicados centralmente (intraóseos) dentro de los maxilares o periféricos

(extraóseo), ubicados dentro de la mucosa gingival, alveolar o menos frecuentemente el seno maxilar (74). El ameloblastoma es un tumor odontogénico común de la mandíbula que comprende 3 variantes: convencional (sólido), ameloblastomas unicísticos y periféricos. El ameloblastoma unicístico en el seno maxilar es muy raro, presentamos un caso de un varón de 73 años, que difiere de los pocos casos publicados en la literatura en los que la edad de diagnóstico es más temprana (75). El osteoma es un tumor benigno compuesto de tejido óseo bien diferenciado con estructura laminar, ubicado en huesos o tejidos blandos. Los osteomas ocurren principalmente en la región de la cabeza y el cuello, especialmente en la mandíbula y senos paranasales, siendo éste el tumor benigno más común de los senos paranasales (76,77). Entre nuestros casos, sólo había un varón de 70 años, con características histopatológicas típicas y que fue diagnosticado en el ECR.

Hemos incluido un grupo de lesiones, encuadradas como “otras lesiones”: 1) Opacificación, fibrosis y engrosamiento mucoso, que es el hallazgo radiológico más frecuente del seno maxilar (76), pero que en nuestro caso fue diagnosticada como un pólipo en el ECR; 2) una hiperostosis, que fue confundida con un tumor benigno y que suelen ser variaciones anatómicas normales (78); 3) Hematoma organizado que fue sospecha de malignidad en un paciente con leucemia mieloide crónica y que ha sido recientemente descrita (79); 4) Granulomatosis no necrotizante, en una mujer de 33 años, como parte de un cuadro

clínico de Granulomatosis eosinofílica con poliangitis, una enfermedad sistémica autoinmune que se manifiesta como asma, sinusitis recurrente y eosinofilia periférica (80).

#### **4.2. ESTUDIO VOLUMÉTRICO MEDIANTE CBCT DE PACIENTES CON PATOLOGÍA SINUSAL**

El seno maxilar es una estructura anatómicamente compleja, lo que condiciona de manera importante el diagnóstico y la semiología. Los avances tecnológicos han permitido desarrollar sistemas de visualización y representación tridimensional de esta estructura. Aunque el coste de estas tecnologías tipo CBCT ha disminuido, algunos softwares para su interpretación pueden ser complejos o excesivamente costosos según los niveles de precisión requeridos (81). La evaluación sinusal mediante CBCT es útil sobre todo a otorrinolaringólogos, traumatólogos y dentistas. La patología sinusal, ha sido clásicamente diagnosticada mediante radiología convencional con proyecciones frontales, de Waters y CT convencional (82). En este trabajo pretendimos estudiar y comparar mediante CBCTs en senos patológicos y sanos, las diferencias entre medidas lineales, áreas y volúmenes con una metodología específica y conocer la eficacia comparada del estudio volumétrico en relación al estudio bidimensional, para el cálculo del porcentaje de ocupación como medida de gravedad de las enfermedades sinusales.

Los primeros trabajos realizados sobre CT, analizaban medidas lineales y mediante fórmulas y algoritmos calculaban el volumen equivalente (7) . Arijí et al. 1996 describió en su serie de casos una anchura transversal media de 27 mm (SD=0.60) y anteroposterior de 35.6 (SD=0.47), coincidiendo con nuestras mediciones de 24.3 mm (SD=3.8) y de 35.5 mm (SD=3.9), respectivamente (83).

Los estudios tridimensionales de áreas, volúmenes sinusales y de obliteración son escasos. Luz et al. (84) analizaron 128 senos en 64 pacientes encontrando que el área de superficie era de  $39.7 \text{ cm}^2$  y la media de volumen  $17,1 \text{ cm}^3$  (en esta Tesis Doctoral de  $14,7 \text{ cm}^3$ ). El 42,2% de todos los senos mostraron cierto grado de obliteración frente al 70 % en esta Tesis Doctoral. Para Sahlstrand et al. (85), el valor medio del volumen del seno maxilar fue de  $15.7 \pm 5.3 \text{ cm}^3$  y significativamente mayor en hombres que en mujeres. No hubo correlación estadísticamente significativa entre el volumen de los senos maxilares con la edad ni la lateralidad, al igual que en nuestro trabajo. Gulec et al., encontraron que el volumen medio del seno maxilar derecho fue de  $13.1 \text{ cm}^3$ , mientras que para el izquierdo fue de  $13.2 \text{ cm}^3$ , sin diferencias significativas entre ellos (86).

La patología inflamatoria sigue siendo la más prevalente y ~~sin~~ no ha mostrado relación con el tamaño ni volumen sinusal, aunque sí hemos encontrado diferencias significativas en la anchura y el área máxima de ocupación en el plano frontal (15) . Estos resultados son

similares a otros estudios (87,88). Con respecto a la obliteración de los senos, varios estudios sugieren una posible relación entre las lesiones periapicales y la irritación de la mucosa del seno maxilar (10,89). Brook et al. (90), mostraron que del 10 al 12% de todos los casos de sinusitis maxilar fueron causados por patología relacionada con los dientes. En esta Tesis Doctoral, hemos excluido los senos afectados por patología odontogénica dada su variabilidad y complejidad diagnóstica, incluyendo sólo patologías sinusales propiamente dichas.

No hemos encontrado diferencias en relación a las medidas volumétricas del seno y el sexo de los pacientes, al igual que otros autores (86,91). Contrariamente, en otras series se describen tamaños sinusales inferiores (92,93) o superiores (85) para las mujeres. En cuanto a la edad los resultados son muy controvertidos, encontrando tamaños superiores en edades avanzadas (94), incrementos en la segunda y tercera década de la vida (88). Prabhat et al. (95), incluso pudieron determinar mediante el análisis del volumen sinusal, el género, con una precisión del 80.0% en hombres y 86.7% en mujeres, con una tasa de precisión global del 83,3%. Otros autores han preconizado esta técnica forense de determinación sexual (96). Comparando de manera bilateral, no existen diferencias en el tamaño sinusal, hecho confirmado también con estudios previos (87,97). Otros estudios han confirmado las diferencias en cuanto al volumen sinusal en relación a las distintas poblaciones (98,99), pero en esta Tesis Doctoral todos los participantes eran caucásicos. Aunque no fue una variable

analizada en esta Tesis Doctoral, parece que la pérdida dentaria, no es un factor decisivo en la pneumatización del seno maxilar (100).

La evaluación automatizada del volumen sinusal mediante ciertos softwares permite obtener mediciones volumétricas bastante fidedignas, evitando su compleja determinación manual. Giacomini et al. (101), compararon con la segmentación manual, que fue realizada por un radiólogo experimentado, con la utilización de un procedimiento estándar automatizado, siendo las diferencias porcentuales medias entre los métodos automatizados y manuales de  $7.19\% \pm 5.83\%$  y  $6.93\% \pm 4.29\%$  para el volumen total y sinusal del seno maxilar, respectivamente. En cuanto a las variaciones inter-observador, en nuestro trabajo hemos encontrado una alta correlación entre las medidas obtenidas por los dos observadores (0.93), coincidiendo con otros autores (102). En cualquier caso, el método geométrico o lineal de estudio dimensional de los senos ofrece un sustituto mucho más barato, más fácil y menos sofisticado (14); aunque con la disponibilidad de software, las mediciones volumétricas en 3D ofrecen mayor exactitud (103). El estudio de ocupación y obliteración sinusal con fines médicos asistenciales puede ser adecuado con medidas lineales y bidimensionales (104), aunque algunos autores sugieren que el estudio volumétrico supone una ligera mejora en la exactitud diagnóstica con respecto a los métodos clásicos como la prueba de resultado sino-nasal (SNOT-22) y los sistemas de estadificación modificados de Lund-Mackay y Zinreich (105).

La principal limitación de esta Tesis Doctoral es el estrecho tamaño muestral y el origen caucásico de todos los pacientes, por lo que las conclusiones no son extrapolables a otras etnias. Otra limitación es la variabilidad inter-observador a la hora de la determinación de los límites anatómicos. En nuestro trabajo, esto se solventó al menos parcialmente con la calibración previa de los dos operadores. La utilización de softwares diferentes entre diferentes centros puede provocar variabilidad de cálculos automatizados de áreas y volúmenes, por lo que todos los estudios radiológicos fueron analizados bajo el mismo sistema. Entre las limitaciones clínicas debemos destacar las alteraciones de los límites anatómicos en los casos de afectación sinusal por tumores malignos que dificultan enormemente la determinación de medidas, áreas y volúmenes. Por ese motivo las lesiones malignas fueron excluidas en esta Tesis Doctoral.

#### **4.3. PAPEL DE LA EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE NESTINA EN LAS LESIONES DE CABEZA Y CUELLO**

Hemos encontrado una positividad para nestina en lesiones de la región de cabeza y cuello del 37,5% a nivel global, siendo negativa en todas las lesiones inflamatorias (pólipos) y papilomas invertidos) y en el 51% de las lesiones tumorales malignas. Las lesiones malignas en la cavidad bucal alcanzaron un nivel de positividad del 66,7% de forma significativa, aunque en relación a la intensidad, el 100% de los

adenomas pleomórficos de la glándula salival fueron grado 3. La mortalidad y recidiva fueron mayores para los casos negativos y de igual forma el periodo libre de enfermedad fue significativamente menor en los casos de nestina grado 1 en relación a los grados más intensos. El Hazard ratio para la recurrencia fue de 4.577 para los casos con expresión leve de nestina (grado 1) y de 8.918 cuando ajustamos el modelo por localización.

La proteína de filamento intermedio nestina, inicialmente considerada un marcador de células madre neurales, se expresa ampliamente en células progenitoras derivadas de células madre embrionarias, que tienen la capacidad de volverse multilineales (27). Dado que no se expresa en elementos maduros la diferenciación de células terminales está asociada con la pérdida de inmunoreactividad a esta proteína, la evaluación inmunohistoquímica de la expresión de nestina podría ser útil para diferenciar entre células / poblaciones maduras e inmaduras. Algunos artículos han reivindicado su valor para diferenciar entre lesiones benignas y malignas (106,107). Poco se ha estudiado sobre la expresión en lesiones de cabeza y cuello (108). En un metaanálisis reciente realizado por Han et al. (108), sobre el valor pronóstico de ALDH1 y nestina en cánceres avanzados (mama, colon, colorrectal, cervical, ovárico, piel y hepatocelular), no se incluyó ningún estudio de cabeza y cuello.

En relación al seno maxilar, se ha postulado el potencial regenerativo de la membrana de Schneider, asociado a la presencia de células progenitoras que expresan Nestina (109), pero no hemos encontrado estudios que analicen la expresión en lesiones localizadas en la región del seno maxilar. Luo y col. (33), estudió la expresión de marcadores de células madre embrionarias (SOX2, OCT4 y Nanog) en lesiones nasofaríngeas, con el objetivo de analizar la EMT. Descubrieron que la expresión de nestina estaba completamente ausente en el epitelio no canceroso y las células tumorales, mientras que estaba fuertemente teñida en el citoplasma de las células endoteliales en los tejidos cancerosos, ver en 48 tejidos cancerosos, 32 casos (66.7%) mostraron positividad citoplásmica para nestina en el endotelio, frecuentemente localizada en el frente invasivo. No hemos podido reproducir estos hallazgos y, en nuestros casos, la expresión endotelial fue amplia y no se limitó a la periferia del tumor. Las células tumorales que exhiben características similares a las células madre cancerosas (CSC) se correlacionaron significativamente con la tinción de nestina en el frente invasivo, por lo que Luo et al, postulan que las células endoteliales vasculares que expresan nestina pueden representar el nicho de CSC en los carcinomas nasofaríngeos. No encontraron asociación de nestina con la supervivencia. En el presente estudio hemos encontrado los mismos resultados, siendo totalmente negativos para lesiones inflamatorias y con positividad variable en lesiones tumorales, principalmente a nivel endotelial.

Mascolo y col. (34) estudiaron en muestras de carcinoma oral de células escamosas (COCE) la expresión de moléculas asociadas con la resistencia al daño del ADN (poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP-1) y factor de ensamblaje de cromatina 1 (CAF-1)/p60) y de marcadores de células madre (nestina). Descubrieron que un fenotipo de PARP-1 alto / CAF-1-p60 alto / nestina alto caracterizaba a los COCE con el peor pronóstico, recurrencia, metástasis y muerte (todos VPH negativos). La nestina se expresó particularmente en metástasis de COCE. La sensibilidad de nestina (alta expresión) para predecir al menos un evento adverso fue del 100% con una especificidad del 56%. En nuestra cohorte, incluimos 11 COCE y un carcinoma mucoepidermoide de cavidad oral. En el COCE obtuvimos 27,3% negativos para nestina, la expresión fue intensa (grados 2 y 3) en el 54,6% de los casos, pero no pudimos establecer relación con la mortalidad, aunque el número de casos incluidos en la serie fue limitado. En relación a la cavidad bucal, solo hemos encontrado el estudio de Kuk et al. (110) que en una serie de 39 melanomas bucales (6 in situ y 36 invasivos) encontraron lo mismo que Mascolo y Cols. una relación entre la intensidad y la proporción (en relación con todas las células de melanoma S100 +) de la expresión de nestina y la progresión de la enfermedad, así como un peor pronóstico (Hazard ratio 3.59 para la intensidad y 4.05 para la proporción).

Con respecto a las lesiones de las glándulas salivales, Yanai et al. (111) describen la expresión de nestina en tejido glandular normal

y tumores. En el tejido de la glándula salival normal, se detectó nestina en el endotelio y las fibras nerviosas (112). Aunque la mayoría de las células lumbinales y ablumbinales fueron negativas, algunas células mioepiteliales  $\alpha$  actina positivas del músculo liso de los acinos o conductos intercalados expresaron nestina. En todos los adenomas pleomórficos ( $n = 11$ ), las células mioepiteliales tanto en la estructura ductal como en el área mesenquimal mostraron tinción difusa para nestina, como en nuestros resultados donde el 100% ( $N = 7$ ) mostró tinción de grado 3. No encontraron adenocarcinoma negativo, sin embargo, en nuestra serie 4 (50%) fueron negativos. Todos los carcinomas mucoepidermoides y los tumores de Whartin fueron negativos en ambos estudios, lo que puede servir como guía de diagnóstico diferencial. Como se ha señalado anteriormente, los adenomas pleomórficos son el tipo de tumor con la expresión inmunohistoquímica más consistente de nestina. La expresión inmunohistoquímica de algunos marcadores de células madre, como el marcador de células madre, sitio de integración 1 del virus de la leucemia murina de Moloney específico de células B (Bmi-1), se ha informado como una indicación de transformación maligna temprana en el adenoma pleomórfico (113). Sin embargo, ninguno de nuestros casos se ha comportado de forma agresiva, lo que indica que la nestina no es un marcador de transformación maligna en esta neoplasia. Es bien sabido que los adenomas pleomórficos se caracterizan por componentes epiteliales y estromales variables en una diversidad de

patrones. Existe evidencia histopatológica, ultraestructural, inmunohistoquímica y molecular indudable que sugiere que los elementos mesenquimales y las células epiteliales comparten el mismo origen (114). En algunas áreas, esta neoplasia muestra un fenotipo de transición con células que muestran características tanto epiteliales como mesenquimales, lo que proporciona evidencia de la transición epitelio-mesenquimal como principio básico de la heterogeneidad tisular en los adenomas pleomórficos (115). En consonancia con estos hallazgos, la sobreexpresión inmunohistoquímica de nestina en los adenomas pleomórficos podría interpretarse como un signo de este fenómeno en lugar de relacionarse con el resultado clínico de la neoplasia. Yanai et al. Obtuvieron resultados similares (111) pero no lo relacionaron con el fenómeno de transición mesenquimatosa epitelial. Nuestros resultados también son similares en el carcinoma adenoide quístico, en el que la expresión fue fuerte y constante en las células mioepiteliales periféricas, y el tumor de Warthin y el carcinoma mucoepidermoide, ambos completamente negativos. El papel de la nestina en la transición epitelio-mesenquimatosa ya ha sido reportado en diferentes contextos (116) y esto podría representar otro ejemplo de esta función.

En nuestra serie no hemos podido demostrar expresión inmunohistoquímica en ninguna neoplasia benigna, a excepción de los adenomas pleomórficos. En cambio, los tumores malignos han mostrado diferentes grados de inmunoexpresión de nestina y tinción

positiva, independientemente de su grado, podría ser útil para evaluar el carácter maligno de una lesión en pequeñas biopsias. La expresión de nestina no se correlaciona con la supervivencia, pero la recidiva del tumor se asocia con la tinción de Nestina. No se ha obtenido ninguna relación entre la expresión de Nestina y el género, pero se expresa más comúnmente en tumores de pacientes ancianos. Estos resultados son difíciles de interpretar debido a los diferentes tipos de tumores incluidos en el estudio y al bajo número de algunos, pero parece claro que la expresión inmunohistoquímica de Nestina no está claramente relacionada con el pronóstico en los tumores de cabeza y cuello como grupo. Se necesitarían más estudios que incluyan un número significativo de casos de cada tipo de tumor para aclarar este tema. No obstante, la nestina podría ser un marcador útil de la presencia de células madre en tumores de cabeza y cuello, como se ha demostrado anteriormente en otras neoplasias, lo que puede tener implicaciones relevantes en el manejo de estas neoplasias. Es ampliamente reconocido que las células madre tumorales tienen un papel en la iniciación y progresión tumoral (117) y este hecho ya se había demostrado previamente en el cáncer de cabeza y cuello.



# 5

## Conclusiones



## 5. CONCLUSIONES

1. The most frequent sinus pathology was nonspecific sinusitis but a tenth of the cases were malignant tumors.
2. Based only on the clinical-radiological study for malignant neoplasms, almost quarter of cases may be misdiagnosed.
3. The pathology of the maxillary sinus is very varied and has very different prognostic repercussions, so its correct characterization is essential. The clinical-radiological study is sometimes insufficient and histopathological confirmation is essential.
4. The occupancy of the clinically affected maxillary sinuses is significantly greater than that of the contralateral ones.
5. Regarding the size of the sinus contour depending on the different pathologies, we observed a greater frontal amplitude in the group of patients suffering from cysts and a greater sinus area measured in the frontal plane in the group of patients with inverted papilloma, without overall volumetric differences.

6. In medical terms, the overall percentage of occupation, determined by the classical method of manual determination, does not differ from that obtained by three-dimensional analysis using specific complex software.
7. In our series we have not been able to demonstrate immunohistochemical expression in any benign neoplasm of the head and neck region, except in pleomorphic adenomas, in which it seems to be related to the epithelial-mesenchymal transition and not to the benign or malignant character of injury.
8. Although the general expression of nestin does not seem to be correlated with survival, tumor recurrence does.
9. Malignant tumors have shown different degrees of nestin expression and regardless of their grade, it could be useful to assess the malignant character of a lesion in small biopsies.
10. Nestin could be a useful marker to detect the presence of stem cells in head and neck tumors, which may have relevant implications in the management of these neoplasms due to its role in the initiation and progression of tumors.

# 6

## Referencias



## 6. REFERENCIAS

- (1) Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofac Radiol* 2019 Aug 13;:20190205.
- (2) Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):103.
- (3) Constantine S, Clark B, Kiermeier A, Anderson PP. Panoramic radiography is of limited value in the evaluation of maxillary sinus disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019 Mar;127(3):237-246.
- (4) López F, Devaney KO, Hanna EY, Rinaldo A, Ferlito A. Metastases to nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2016 12;38(12):1847-1854.
- (5) Evans KL. Recognition and management of sinusitis. *Drugs* 1998 Jul;56(1):59-71.

- (6) Banuchi V, Mallen J, Kraus D. Cancers of the nose, sinus, and skull base. *Surg Oncol Clin N Am* 2015 Jul;24(3):563-577.
- (7) Przystańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Gawriolek K, et al. The Association between Maxillary Sinus Dimensions and Midface Parameters during Human Postnatal Growth. *Biomed Res Int* 2018;2018:6391465.
- (8) Anagnostopoulou S, Venieratos D, Spyropoulos N. Classification of human maxillar sinuses according to their geometric features. *Anat Anz* 1991;173(3):121-130.
- (9) Sahlstrand-Johnson P, Jannert M, Strömbeck A, Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med Imaging* 2011 Apr 05;11:8.
- (10) Mehra P, Jeong D. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009 May;9(3):238-243.
- (11) Simuntis R, Vaitkus J, Kubilius R, Padervinskis E, Tušas P, Leketas M, et al. Comparison of Sino-Nasal Outcome Test 22 Symptom Scores in Rhinogenic and Odontogenic Sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2019 Jan;33(1):44-50.
- (12) Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used

and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Oct;137(4):555-561.

- (13) Valtonen O, Bizaki A, Kivekäs I, Rautiainen M. Three-Dimensional Volumetric Evaluation of the Maxillary Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018 Dec;127(12):931-936.
- (14) Przysłańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Lorkiewicz-Muszyńska D, et al. Introducing a simple method of maxillary sinus volume assessment based on linear dimensions. *Ann Anat* 2018 Jan;215:47-51.
- (15) Miłośki J, Pietkiewicz P, Urbaniak J, Olszewski J. Unilateral pathological lesions of paranasal sinuses removed by endoscopic surgery. *Otolaryngol Pol* 2014 Mar-Apr;68(2):83-88.
- (16) Curtarelli RB, Gonçalves JM, Dos Santos, Luciane Geanini Pena, Savi MG, Nör JE, Mezzomo LAM, et al. Expression of Cancer Stem Cell Biomarkers in Human Head and Neck Carcinomas: a Systematic Review. *Stem Cell Rev Rep* 2018 - 12;14(6):769-784.
- (17) Zhang X, Xing C, Guan W, Chen L, Guo K, Yu A, et al. Clinicopathological and prognostic significance of nestin expression in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2020;20:169.

- (18) Mignone JL, Kukekov V, Chiang A, Steindler D, Enikolopov G. Neural stem and progenitor cells in nestin-GFP transgenic mice. *J Comp Neurol* 2004 Feb 09;469(3):311-324.
- (19) Vasuri F, Fittipaldi S, Buzzi M, Degiovanni A, Stella A, D'Errico-Grigioni A, et al. Nestin and WT1 expression in small-sized vasa vasorum from human normal arteries. *Histol Histopathol* 2012 09;27(9):1195-1202.
- (20) Gleiberman AS, Encinas JM, Mignone JL, Michurina T, Rosenfeld MG, Enikolopov G. Expression of nestin-green fluorescent protein transgene marks oval cells in the adult liver. *Dev Dyn* 2005 Oct;234(2):413-421.
- (21) Richter A, Nissen N, Mailänder P, Stang F, Siemers F, Kruse C, et al. Mammary gland-derived nestin-positive cell populations can be isolated from human male and female donors. *Stem Cell Res Ther* 2013 Jul 08;4(4):78.
- (22) Andreadis D, Bakopoulou A, Leyhausen G, Epivatianos A, Volk J, Markopoulos A, et al. Minor salivary glands of the lips: a novel, easily accessible source of potential stem/progenitor cells. *Clin Oral Investig* 2014 Apr;18(3):847-856.
- (23) Insua A, Monje A, Urban I, Kruger LG, Garaicoa-Pazmiño C, Sugai JV, et al. The Sinus Membrane-Maxillary Lateral Wall Complex: Histologic Description and Clinical Implications for

- Maxillary Sinus Floor Elevation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2017 Nov/Dec;37(6):e328-e336.
- (24) Zhang Y, Zeng S, Ma J, Deng G, Qu Y, Guo C, et al. Nestin overexpression in hepatocellular carcinoma associates with epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance. *J Exp Clin Cancer Res* 2016 07 13;35(1):111.
- (25) Malvi D, de Biase D, Fittipaldi S, Grillini M, Visani M, Pession A, et al. Immunomorphology and molecular biology of mixed primary liver cancers: is Nestin a marker of intermediate-cell carcinoma? *Histopathology* 2020 Jan;76(2):265-274.
- (26) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- (27) Wiese C, Rolletschek A, Kania G, Blyszczuk P, Tarasov KV, Tarasova Y, et al. Nestin expression--a property of multi-lineage progenitor cells? *Cell Mol Life Sci* 2004 Oct;61(19-20):2510-2522.
- (28) Narita K, Matsuda Y, Seike M, Naito Z, Gemma A, Ishiwata T. Nestin regulates proliferation, migration, invasion and stemness of lung adenocarcinoma. *Int J Oncol* 2014 Apr;44(4):1118-1130.
- (29) Yamagishi A, Susaki M, Takano Y, Mizusawa M, Mishima M, Iijima M, et al. The Structural Function of Nestin in Cell Body

- Softening is Correlated with Cancer Cell Metastasis. *Int J Biol Sci* 2019;15(7):1546-1556.
- (30) Li J, Wang R, Yang L, Wu Q, Wang Q, Nie Z, et al. Knockdown of Nestin inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells. *International journal of clinical and experimental pathology* 2015;8(6):6377-6386.
- (31) Gao N, Xu H, Liu C, Xu H, Chen G, Wang X, et al. Nestin: predicting specific survival factors for breast cancer. *Tumour Biol* 2014 Mar;35(3):1751-1755.
- (32) Curtarelli RB, Gonçalves JM, Dos Santos, Luciane Geanini Pena, Savi MG, Nör JE, Mezzomo LAM, et al. Expression of Cancer Stem Cell Biomarkers in Human Head and Neck Carcinomas: a Systematic Review. *Stem Cell Rev Rep* 2018 Dec;14(6):769-784.
- (33) Luo W, Li S, Peng B, Ye Y, Deng X, Yao K. Embryonic stem cells markers SOX2, OCT4 and Nanog expression and their correlations with epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013;8(2):e56324.
- (34) Mascolo M, Ilardi G, Romano MF, Celetti A, Siano M, Romano S, et al. Overexpression of chromatin assembly factor-1 p60, poly(ADP-ribose) polymerase 1 and nestin predicts

- metastasizing behaviour of oral cancer. *Histopathology* 2012 Dec;61(6):1089-1105.
- (35) Constantine S, Clark B, Kiermeier A, Anderson PP. Panoramic radiography is of limited value in the evaluation of maxillary sinus disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019 Mar;127(3):237-246.
- (36) Drumond JPN, Allegro BB, Novo NF, de Miranda SL, Sendyk WR. Evaluation of the Prevalence of Maxillary Sinuses Abnormalities through Spiral Computed Tomography (CT). *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017 Apr;21(2):126-133.
- (37) Roman RA, Hedeşiu M, Gersak M, Fidan F, Băciuţ G, Băciuţ M. Assessing the prevalence of paranasal sinuses anatomical variants in patients with sinusitis using Cone Beam Computer Tomography. *Clujul Med* 2016;89(3):419-421.
- (38) Krenz-Niedbała M, Łukasik S. Prevalence of chronic maxillary sinusitis in children from rural and urban skeletal populations in Poland. *Int J Paleopathol* 2016 12;15:103-112.
- (39) Kim SM. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2019 Dec;41(1):13.
- (40) Simuntis R, Kubilius R, Vaitkus S. Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija* 2014;16(2):39-43.

- (41) Maldonado M, Martínez A, Alobid I, Mullol J. The antrochoanal polyp. *Rhinology* 2004 Dec;42(4):178-182.
- (42) Segal N, Gluk O, Puterman M. Nasal polyps in the pediatric population. *B-ENT* 2012;8(4):265-267.
- (43) Choudhury N, Hariri A, Saleh H, Sandison A. Diagnostic challenges of antrochoanal polyps: A review of sixty-one cases. *Clin Otolaryngol* 2018 04;43(2):670-674.
- (44) Huang Z, Xu H, Xiao N, Li Y, Dong Y, Li Y, et al. Predictive Significance of Radiographic Density of Sinus Opacity and Bone Thickness in Unilateral Maxillary Sinus Mycetoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019;81(2-3):111-120.
- (45) Pagella F, Matti E, De Bernardi F, Semino L, Cavanna C, Marone P, et al. Paranasal sinus fungus ball: diagnosis and management. *Mycoses* 2007 Nov;50(6):451-456.
- (46) Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha K. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol* 2017 11;7(11):1070-1075.
- (47) Ni Mhurchu E, Ospina J, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal Rhinosinusitis: A Radiological Review With

- Intraoperative Correlation. *Can Assoc Radiol J* 2017 May;68(2):178-186.
- (48) Lim H, Yoon YH, Xu J, Kim YM, Rha K. Isolated sphenoid sinus fungus ball: a retrospective study conducted at a tertiary care referral center in Korea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 Jun;274(6):2453-2459.
- (49) Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2019 Mar 21;5(1).
- (50) Martins WD, Ribeiro Rosa EA. Aspergillosis of the maxillary sinus: review and case report. *Scand J Infect Dis* 2004;36(10):758-761.
- (51) Vinay BH, Mohan A, Haritha P, Lakshmi KR. A rare coexistence of aspergillosis with actinomycosis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017 May-Aug;21(2):277-281.
- (52) Celis-Aguilar E, Burgos-Páez A, Villanueva-Ramos N, Solórzano-Barrón J, De La Mora-Fernández A, Manjarrez-Velázquez J, et al. An Emergent Entity: Indolent Mucormycosis of the Paranasal Sinuses. A Multicenter Study. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019 Jan;23(1):92-100.

- (53) López F, Grau JJ, Medina JA, Alobid I. Spanish consensus for the management of sinonasal tumors. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2017 Jul - Aug;68(4):226-234.
- (54) Santos MRM, Servato JPS, Cardoso SV, de Faria PR, Eisenberg ALA, Dias FL, et al. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(12):8823-8832.
- (55) Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, et al. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med* 2017 Dec 06;6(12).
- (56) Tyler MA, Holmes B, Patel ZM. Oncologic management of sinonasal undifferentiated carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019 Feb;27(1):59-66.
- (57) Bhasker S, Mallick S, Benson R, Bhanuprasad V, Sharma A, Thakar A. A multimodality approach to sinonasal undifferentiated carcinoma: a single institute experience. *J Laryngol Otol* 2017 Jan;131(1):19-25.
- (58) Kılıç S, Samarrai R, Kılıç SS, Mikhael M, Baredes S, Eloy JA. Incidence and survival of sinonasal adenocarcinoma by site and histologic subtype. *Acta Otolaryngol* 2018 Apr;138(4):415-421.

- (59) Huang Y, Jia B, Jiang S, Zhou S, Yang J, Liu P, et al. Different clinical characteristics and treatment strategies for patients with localized sinonasal diffuse large B cell lymphoma and extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2017 01 05;10(1):7.
- (60) Varelas AN, Eggerstedt M, Ganti A, Tajudeen BA. Epidemiologic, prognostic, and treatment factors in sinonasal diffuse large B -cell lymphoma. *Laryngoscope* 2019 06;129(6):1259-1264.
- (61) Trope M, Triantafillou V, Kohanski MA, Kuan EC, Tong CCL, Patel NN, et al. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: a review of the national cancer database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019 04;9(4):427-434.
- (62) Husain Q, Kanumuri VV, Svider PF, Radvansky BM, Boghani Z, Liu JK, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: systematic review of survival and treatment strategies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Jan;148(1):29-39.
- (63) López F, Devaney KO, Hanna EY, Rinaldo A, Ferlito A. Metastases to nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2016 12;38(12):1847-1854.
- (64) Moffa A, Casale M, Moffa AP, Grilli G, Grilli G, Macarini L, et al. Maxillary Sinus Mass as First Presentation of Silent

- Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Craniofac Surg* 2019 Mar/Apr;30(2):e135-e137.
- (65) Bastier P, Dunion D, de Bonnecaze G, Serrano E, de Gabory L. Renal cell carcinoma metastatic to the sinonasal cavity: A review and report of 8 cases. *Ear Nose Throat J* 2018 Sep;97(9):E6-E12.
- (66) Díaz Molina JP, Llorente Pendas JL, Rodrigo Tapia JP, Alvarez Marcos C, Obeso Agüera S, Suárez Nieto C. [Inverted sinonasal papillomas. Review of 61 cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009 Nov-Dec;60(6):402-408.
- (67) Adriaensen, Gwijde F. J. P. M., Lim K, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Challenges in the Management of Inverted Papilloma: A Review of 72 Revision Cases. *Laryngoscope* 2016 Feb;126(2):322-328.
- (68) Abdel-Aziz M, El-Hoshy H, Azooz K, Naguib N, Hussein A. Maxillary sinus mucocele: predisposing factors, clinical presentations, and treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2017 Mar;21(1):55-58.
- (69) Veltrini V, Ferreira Júnior O, Oliveira DT. Mucosal cysts of the maxillary sinus: a literature review. *Med Oral* 2001 May-Jul;6(3):180-188.

- (70) Perez-Sayáns M, Blanco-Carrión A, Oliveira-Alves MG, Almeida JD, Anbinder AL, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, et al. Multicentre retrospective study of 97 cases of intraoral lipoma. *J Oral Pathol Med* 2019 Jul;48(6):499-504.
- (71) Uysal A, Kayiran O, Cuzdan SS, Bektas CI, Aslan G, Caydere M. Maxillary sinus lipoma: an unanticipated diagnosis. *J Craniofac Surg* 2007 Sep;18(5):1153-1155.
- (72) Kim JS, Kwon SH. Sinonasal Hemangioma: Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of 37 Patients at a Single Center. *J Oral Maxillofac Surg* 2017 Aug;75(8):1775-1783.
- (73) Dutta M, Kundu S, Barik S, Banerjee S, Mukhopadhyay S. Mucosal cavernous hemangioma of the maxillary sinus. *Arch Iran Med* 2015 Feb;18(2):130-132.
- (74) Press SG. Odontogenic tumors of the maxillary sinus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Feb;16(1):47-54.
- (75) Pitak-Arnnop P, Chainé A, Dhanuthai K, Bertrand JC, Bertolus C. Unicystic ameloblastoma of the maxillary sinus: Pitfalls of diagnosis and management. *Hippokratia* 2010 Jul;14(3):217-220.
- (76) Kim SH, Oh JS, Jang YJ. Incidence and Radiological Findings of Incidental Sinus Opacifications in Patients Undergoing

Septoplasty or Septorhinoplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019 Sep 20;:3489419878453.

- (77) Arslan HH, Tasli H, Cebeci S, Gerek M. The Management of the Paranasal Sinus Osteomas. *J Craniofac Surg* 2017 May;28(3):741-745.
- (78) Gursoy M, Erdogan N, Cetinoglu YK, Dag F, Eren E, Uluc ME. Anatomic variations associated with antrochoanal polyps. *Niger J Clin Pract* 2019 May;22(5):603-608.
- (79) Varghese L, Mukhopadhyay S, Mehan R, Kurien R, Thomas M, Rupa V. Sinonasal organising haematoma - a little known entity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018 Jul 17,.
- (80) Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, Homma A, Morita S, Homma A, et al. Otologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurootol* 2016;21(1):45-53.
- (81) Okşayan R, Sökücü O, Yeşildal S. Evaluation of maxillary sinus volume and dimensions in different vertical face growth patterns: a study of cone-beam computed tomography. *Acta Odontol Scand* 2017 Jul;75(5):345-349.
- (82) Timmenga N, Stegenga B, Raghoobar G, van Hoogstraten J, van Weissenbruch R, Vissink A. The value of Waters' projection for

- assessing maxillary sinus inflammatory disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Jan;93(1):103-109.
- (83) Ariji Y, Ariji E, Yoshiura K, Kanda S. Computed tomographic indices for maxillary sinus size in comparison with the sinus volume. *Dentomaxillofac Radiol* 1996 Jan;25(1):19-24.
- (84) Luz J, Greutmann D, Wiedemeier D, Rostetter C, Rucker M, Stadlinger B. 3D-evaluation of the maxillary sinus in cone-beam computed tomography. *Int J Implant Dent* 2018 Jun 05;4(1):17.
- (85) Sahlstrand-Johnson P, Jannert M, Strömbeck A, Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med Imaging* 2011 Apr 05;11:8.
- (86) Gulec M, Tassoker M, Magat G, Lale B, Ozcan S, Orhan K. Three-dimensional volumetric analysis of the maxillary sinus: a cone-beam computed tomography study. *Folia Morphol (Warsz)* 2019 Sep 30,.
- (87) Fernandes CL. Volumetric analysis of maxillary sinuses of Zulu and European crania by helical, multislice computed tomography. *J Laryngol Otol* 2004 Nov;118(11):877-881.
- (88) Jun B, Song S, Park C, Lee D, Cho K, Cho J. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process; volume

assessment by 3-dimensional reconstruction by high-resolucional CT scanning. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Mar;132(3):429-434.

- (89) Lee KC, Lee SJ. Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis. *Yonsei Med J* 2010 Nov;51(6):932-937.
- (90) Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Sep;135(3):349-355.
- (91) Saccucci M, Cipriani F, Carderi S, Di Carlo G, D'Attilio M, Rodolfino D, et al. Gender assessment through three-dimensional analysis of maxillary sinuses by means of cone beam computed tomography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(2):185-193.
- (92) Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996 May-Jun;65(2-3):123-167.
- (93) Möhlhenrich SC, Heussen N, Peters F, Steiner T, Hölzle F, Modabber A. Is the Maxillary Sinus Really Suitable in Sex Determination? A Three-Dimensional Analysis of Maxillary Sinus Volume and Surface Depending on Sex and Dentition. *J Craniofac Surg* 2015 Nov;26(8):723.
- (94) Velasco-Torres M, Padiál-Molina M, Avila-Ortiz G, García-Delgado R, O'Valle F, Catena A, et al. Maxillary Sinus

- Dimensions Decrease as Age and Tooth Loss Increase. *Implant Dent* 2017 Apr;26(2):288-295.
- (95) Prabhat M, Rai S, Kaur M, Prabhat K, Bhatnagar P, Panjwani S. Computed tomography based forensic gender determination by measuring the size and volume of the maxillary sinuses. *J Forensic Dent Sci* 2016 Jan-Apr;8(1):40-46.
- (96) Paknahad M, Shahidi S, Zarei Z. Sexual Dimorphism of Maxillary Sinus Dimensions Using Cone-Beam Computed Tomography. *J Forensic Sci* 2017 Mar;62(2):395-398.
- (97) Uchida Y, Goto M, Katsuki T, Soejima Y. Measurement of maxillary sinus volume using computerized tomographic images. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998 Nov-Dec;13(6):811-818.
- (98) Butaric LN, McCarthy RC, Broadfield DC. A preliminary 3D computed tomography study of the human maxillary sinus and nasal cavity. *Am J Phys Anthropol* 2010 Nov;143(3):426-436.
- (99) Evteev AA, Grosheva AN. Nasal cavity and maxillary sinuses form variation among modern humans of Asian descent. *Am J Phys Anthropol* 2019 Jul;169(3):513-525.
- (100) Schriber M, Bornstein MM, Suter VGA. Is the pneumatization of the maxillary sinus following tooth loss a reality? A

retrospective analysis using cone beam computed tomography and a customised software program. Clin Oral Investig 2019 Mar;23(3):1349-1358.

- (101) Giacomini G, Pavan ALM, Altemani JMC, Duarte SB, Fortaleza, Carlos Magno Castelo Branco, Miranda, José Ricardo de Arruda, et al. Computed tomography-based volumetric tool for standardized measurement of the maxillary sinus. PLoS ONE 2018;13(1):e0190770.
- (102) Yeung AWK, Tanaka R, Ho JKC, Li JQ, Jacobs R, Bornstein MM. Patient-, software-, and observer-related factors associated with the time required for semi-automated measurements of the maxillary sinus volume using cone beam computed tomography (CBCT). Swiss Dent J 2019 07 22.;129(7-8):562-570.
- (103) Hamdy RM, Abdel-Wahed N. Three-dimensional linear and volumetric analysis of maxillary sinus pneumatization. J Adv Res 2014 May;5(3):387-395.
- (104) Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2014 Feb;150(2):305-311.

- (105) Valtonen O, Bizaki A, Kivekäs I, Rautiainen M. Three-Dimensional Volumetric Evaluation of the Maxillary Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018 Dec;127(12):931-936.
- (106) Chen P, Chen W, Li J, Lind AC, Lu D. Diagnostic utility of neural stem and progenitor cell markers nestin and SOX2 in distinguishing nodal melanocytic nevi from metastatic melanomas. *Mod Pathol* 2013 Jan;26(1):44-53.
- (107) Ehrmann J, Kolár Z, Mokry J. Nestin as a diagnostic and prognostic marker: immunohistochemical analysis of its expression in different tumours. *J Clin Pathol* 2005 Feb;58(2):222-223.
- (108) Han S, Huang T, Wu X, Wang X, Li W, Liu S, et al. Prognostic value of ALDH1 and Nestin in advanced cancer: a systematic meta-analysis with trial sequential analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919830831.
- (109) Derjac-Aramă AI, Sarafoleanu C, Manea CM, Nicolescu MI, Vrapciu AD, Rusu MC. Regenerative potential of human schneiderian membrane: progenitor cells and epithelial-mesenchymal transition. *Anat Rec (Hoboken)* 2015 Dec;298(12):2132-2140.

- (110) Kuk SK, Won CH, Lee WJ, Shin WJ, Yoon HJ, Hong SD, et al. Prognostic significance of nestin in primary malignant melanoma of the oral cavity. *Melanoma Res* 2016 10;26(5):457-463.
- (111) Yanai H, Sato Y, Nagatsuka H, Yoshino T. Nestin is a wide-spectrum abluminal cell marker of salivary gland tumors. *Pathol Int* 2013 -10;63(10):496-501.
- (112) Levin RJ, Bradley MK. Neuroectodermal antigens persist in benign and malignant salivary gland tumor cultures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 May;122(5):551-558.
- (113) Sedassari BT, Rodrigues, Maria Fernanda Setúbal Destro, Mariano FV, Altemani A, Nunes FD, Sousa S. The Stem Cell Marker Bmi-1 Is Sensitive in Identifying Early Lesions of Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jul;94(27):e1035.
- (114) Debiec-Rychter M, Van Valckenborgh I, Van den Broeck C, Hagemeyer A, Van de Ven, W. J., Kas K, et al. Histologic localization of PLAG1 (pleomorphic adenoma gene 1) in pleomorphic adenoma of the salivary gland: cytogenetic evidence of common origin of phenotypically diverse cells. *Lab Invest* 2001 Sep;81(9):1289-1297.

- (115) Aigner T, Neureiter D, Völker U, Belke J, Kirchner T. Epithelial-mesenchymal transdifferentiation and extracellular matrix gene expression in pleomorphic adenomas of the parotid salivary gland. *J Pathol* 1998 Oct;186(2):178-185.
- (116) Carrière C, Seeley ES, Goetze T, Longnecker DS, Korc M. The Nestin progenitor lineage is the compartment of origin for pancreatic intraepithelial neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 -03-13;104(11):4437-4442.
- (117) Neradil J, Veselska R. Nestin as a marker of cancer stem cells. *Cancer Sci* 2015 Jul;106(7):803-811.



# 7

## Relación de publicaciones



## 7. RELACIÓN DE PUBLICACIONES

**ARTÍCULO 1.** Pérez-Sayáns M, Suárez Peñaranda JM, Quintanilla JAS, Chamorro Petronacci CM, García AG, Carrión AB, Vila PG, Sánchez YG. *Clinicopathological features of 214 maxillary sinus pathologies. A ten-year single-centre retrospective clinical study.* Head Face Med. 2020 Oct 13;16(1):24. doi: 10.1186/s13005-020-00239-x. PMID: 33050926; PMCID: PMC7552481.

Revista: Head and Face Medicine.

Factor de Impacto (JCR 2019): 1.882.

Cuartil: Q2

Categoría: Dentistry, Oral Surgery & Medicine

Posición: 39/91.

Otros: Open Access

Link del artículo:

<https://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13005-020-00239-x>



**ARTÍCULO 2.** Pérez Sayáns M, Suárez Quintanilla JA, Chamorro Petronacci CM, Suárez Peñaranda JM, López Jornet P, Gómez García F, Guerrero Sánchez Y. *Volumetric study of the maxillary sinus in patients with sinus pathology*. PLoS One. 2020 Jun 18;15(6):e0234915. doi: 10.1371/journal.pone.0234915. PMID: 32555640; PMCID: PMC7302704.

Revista: PLoS One

Factor de Impacto (JCR 2019): 2.470.

Cuartil: Q2

Categoría: Multidisciplinary Sciences

Posición: 27/71

Otros: Open Access

Link del artículo:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234915>



**ARTÍCULO 3.** Pérez-Sayáns, M.; Chamorro-Petronacci, C.M; Baltazar, F.; Pires, F.R.; Ínsua, Á.; Suárez-Quintanilla, J.A; Suárez-Peñaranda, J.M. *Nestin Expression Is Associated with Relapses in Head and Neck Lesions*. *Diagnostics* 2021, 11, 583.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11040583>

Revista: *Diagnostics*

Factor de Impacto (JCR 2019): 3.110.

Cuartil: Q1

Categoría: Medicine, General & Internal

Posición: 39/165

Otros: Open Access

Link del artículo:

<https://www.mdpi.com/2075-4418/11/4/583>

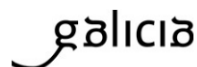


**ANEXO.**  
**DICTAMEN DEL COMITÉ DE**  
**ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN**





Comité de Ética de la Investigación  
Santiago Lugo



## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

M<sup>a</sup> Mercedes Rodicio García, Vicesecretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 18 de febrero de 2020 el estudio:

**Título:** Patología del seno maxilar. Estudio clínico, radiológico e histopatológico

**Versión:** V2.0

**Promotor/a:** Mario Pérez Sayáns García

**Investigador/a:** Mario Pérez Sayáns García

**Código de Registro:** 2019/596

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

**Y HACE CONSTAR QUE:**

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

**Presidente**

**Juan Manuel Vázquez Lago.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Vicepresidenta**

**Pilar Rodríguez Ledo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Secretaria**

**Ana Estany Gestal.** Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Vicesecretaria**

**María Mercedes Rodicio García.** Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Vocales**

**María José Alfaro Águila-Real.** Paciente experta. Lugo

**Francisco Campos Pérez.** Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Jaime Gullín Dávila.** Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Guillermo José Prada Ramallal** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Jesús Prego Domínguez.** Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Lorenzo Armenteros del Olmo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Vicesecretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Firmado por M<sup>a</sup> MERCEDES RODICIO GARCIA -  
34940783B el día 02/03/2020 con un certificado  
emitido por Camerfirma AAPP II - 2014

## Dictamen del comité de ética de la investigación



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Comité de Ética de la Investigación  
Santiago Lugo



**NOTA:** Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento

Este comité sugiere a los investigadores que revisen de nuevo los tiempos verbales, puesto que, al ser un estudio retrospectivo, todas las pruebas diagnósticas y clínicas ya están realizadas y, por tanto, es correcto referirse a ellas en pasado. Solo debe ir en futuro el estudio estadístico y la parte de la metodología en la que explican cómo recopilarán los datos.