

ONCOLOGÍA

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

Bianca Umaña Araya*

SUMMARY

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a tumor that arises from the epithelial cells of the nasopharynx, is rare in Europe and USA but is endemic in Southeast Asia. Etiological factors include Epstein Barr Virus, consumption of salted/preserved food and genetic susceptibility. Definitive diagnosis is made by biopsy of the primary tumor or lymph nodes. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx, skull base and neck is the imaging technique of choice. NPC is highly radiosensitive, and radiation therapy (RT) is the mainstay of treatment.

Stage I disease is treated by RT alone, while stage II, III, IV disease are treated by RT with concurrent chemotherapy; the standard agent used is cisplatin.

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) tiene una incidencia en Europa de 1.1 por cada 100000, y se registran 4760 casos nuevos por año⁵, mientras que en el sudeste Asiático es endémico con una incidencia de hasta 25 por 100000⁴, existen otras zonas de riesgo intermedio como lo son Magreb y África Central, donde

la incidencia se encuentra entre 5 y 7 por 100000⁷. En las zonas de endemia afecta principalmente a pacientes jóvenes en la 20 década de vida, en el resto se observa un pico de incidencia a los 50 años. Se observa un leve predominio en varones a razón de 2-3: 1 sobre las mujeres, sin embargo no se observa diferencia en la sobrevida entre sexos.^{1,5} Por otra parte, si existe diferencia en la sobrevida a 5 años dependiendo de la edad de presentación del carcinoma, siendo de 72%, en los pacientes jóvenes (15-45 años) mientras en los pacientes mayores (65-74 años) es de 36%.⁵

* Médico General.

Palabras Clave: Nasofaringe, Carcinoma, Virus Epstein Barr, Quimioradioterapia
Key Words: Nasopharyngeal, Carcinoma, Epstein Barr virus, Chemoradiotherapy

ETIOLOGÍA

Las diferencias en la incidencia según la zona geográfica suponen una fuerte relación entre factores genéticos y ambientales.⁶ Uno de los factores etiológicos principales es el Virus Epstein-Barr (VEB), esto se ha demostrado por una serología anti- VEB elevada y por la presencia de ADN viral en los núcleos de las células tumorales.¹ Entre los factores ambientales destaca la ingesta, sobre todo en la infancia, de pescado seco salado, por su gran contenido de nitrosaminas volátiles, las cuales son carcinógenas, la exposición laboral a formaldehído y conservantes de madera, y el tabaquismo.^{6,7} También como factores genéticos se ha encontrado anomalías en el cromosoma 3, en regiones que participan en la reparación del ADN y control de la proliferación celular dependiente de la vía Ras^{1,6}, así como alteraciones en las zonas 9p, 11q, 13q, 14q y 16q, relacionadas con genes supresores de tumores.^{1,6} Los antígenos de las clases I y II del sistema HLA también juegan un papel importante en la susceptibilidad para el CNF.¹

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud propone una clasificación

de los CNF de acuerdo a su histología, de la siguiente manera:^{2,3}

- Tipo 1 Carcinoma espinocelular queratinizante
- Tipo 2 Carcinoma no queratinizante bien diferenciado
- Tipo 3 Carcinoma no queratinizante poco diferenciado

Estos tres tipos tienen variaciones en su comportamiento clínico y pronóstico. El tipo 1 es el menos frecuente, se presenta en las zonas no endémicas y tiene un pronóstico menos favorable, estos se asocian a los factores etiológicos clásicos de los tumores de cabeza y cuello, como lo son el alcohol y el tabaco. Mientras que los tipos 2 y 3 tienen un pronóstico más favorable debido a su radiosensibilidad, y son los que se asocian al VEB.^{2,10} En las zonas de intermedia y alta incidencia el tipo 3 es el más frecuente, correspondiendo a más del 90% de los casos. Mientras que en Norteamérica 25% son clasificados como tipo 1, 12% como tipo 2 y 63% tipo 3.¹⁰

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La principal manifestación clínica es la presencia de adenopatías cervicales, las cuales se presentan en aproximadamente 60% de los casos, pueden ser uni

o bilaterales. Seguida de signos y síntomas nasales, otológicos y neurológicos.^{1,7} Únicamente 5% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico⁶, y afectan el esqueleto axial, y en menor proporción el hígado y pulmones.¹ Se puede presentar, por efecto de masa: obstrucción nasal, rinorrea que podría ser sanguinolenta, o voz nasalizada.⁷ Los signos otológicos están presentes en el 40-60% de los pacientes e incluyen: hipoacusia, otitis seromucosa, acufenos, otalgia y otorrea.¹ La afectación de los pares craneales es menos frecuente, entre 10-20% de los casos, esto indica invasión de la base del cráneo, pueden presentar diplopía y neuralgia del trigémino. Otros signos incluyen: trismus, exoftalmos, y en raras ocasiones ocurren síndromes paraneoplásicos.³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante la visualización del tumor por una endoscopia y la confirmación diagnóstica mediante biopsia del tumor primario o de nódulos linfáticos.^{2,3} Para el estadiaje se utiliza la clasificación TNM del AJCC, la cual continúa siendo el factor pronóstico más importante.¹⁰ Los estudios de imagen son necesarios para completar el estadiaje y planificar el tratamiento más adecuado, se

recomienda la realización de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) para evaluar la extensión tumoral. Entre ambas modalidades se prefiere la RM, ya que cuenta con una mejor resolución de los tejidos blandos, una capacidad mayor para detectar la invasión perineural y de nódulos retrofaringeos, así como la extensión a la base del cráneo e intracraneal.^{8,9} También se prefiere la RM para evaluar pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia, ya que permite diferenciar fibrosis secundaria de una recidiva local.¹ Además de la historia clínica y examen físico completo, que incluya evaluación de los pares craneales, se debe realizar: conteo sanguíneo completo, bioquímica con pruebas de función renal, hepática, electrolitos y radiografía de tórax.^{2,5} Para la detección de metástasis clínicamente ocultas, se ha utilizado en los últimos años la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), la cual se basa en que las células cancerosas son metabólicamente más activas, con una tasa alta de metabolismo de la glucosa, lo que produce un aumento en la captación de ésta. Por lo que se utiliza el radiofármaco llamado ¹⁸F fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), el cual es un análogo de la glucosa, que las células cancerosas introducen y se

observa en la imagen como zonas de captación aumentada, con alta sensibilidad y especificidad.⁸ También se utilizan los niveles de títulos de anticuerpos para la inmunoglobulina A del antígeno de cápside viral y del antígeno temprano del VEB, sin embargo estos marcadores carecen de especificidad. Por otra parte la cuantificación del ADN viral de VEB mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) es muy sensible y específico, y ha demostrado ser de importante valor pronóstico.⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa principalmente en la radioterapia, ya que el CNF es altamente radiosensible, con esta modalidad se logran supervivencias a 5 años de 90% para el estadio I, y 84% para el IIA.⁴ Se utiliza la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la cual es una forma avanzada de radioterapia que provee altas dosis al tumor, con bajas dosis a los tejidos normales vecinos, disminuyendo así las complicaciones como xerostomía.^{4,10} Se recomienda una dosis de 70 G en fracciones diarias al tumor primario, y la dosis a las regiones cervicales varía dependiendo de la presencia de ganglios positivos, en donde se utilizan 70 G y en ausencia de estos 50G.³ Cuando se encuentran

ganglios muy inferiores en cuello, se recomienda que se incluya la fosa supraclavicular en el campo de irradiación.⁵ Para los pacientes con estadios I se utiliza la radioterapia únicamente, mientras que en los estadios II, III y IV se recomienda la radioterapia con quimioterapia concomitante.^{3,4,5} El agente estándar utilizado es el cisplatino, el cual provee beneficios tanto en la sobrevida global, como en el control regional y a distancia.⁵ En los pacientes con moderado riesgo de metástasis se utiliza cisplatino con IMRT de manera concomitante, mientras que en los pacientes con riesgo elevado de metástasis (T4 y/o N2-3) se recomienda un esquema de inducción con cisplatino y docetaxel por 3 ciclos.³ Si se documenta la remisión completa se da un seguimiento a los 3 meses con nasofibroscopia, TAC o RM de cabeza y cuello, y PET-TC en los casos de enfermedad localmente avanzado, después cada 6 meses por los primeros 5 años.³ También se debe evaluar la función tiroidea en los pacientes con irradiación de cuello al 10, 20 y 50 año de finalizado el tratamiento.^{3,5} En casos de enfermedad metastásica se debe considerar la quimioterapia paliativa en aquellos pacientes con un buen estado general, la primera línea de tratamiento se basa en los platinos, entre otros agentes activos se encuentran: paclitaxel,

docetaxel, gemcitabina, capecitabina, irinotecan, vinorelbina, ifosfamida, doxorubicina y oxaliplatino, los cuales pueden ser utilizados en monoterapia o combinados.⁵ En los casos de recurrencia locoregional se debe estadificar antes de iniciar el tratamiento, con el fin de elegir el más adecuado, en caso de pacientes con criterios de resecabilidad, bajo volumen tumoral y que se puedan obtener márgenes quirúrgicos libres, se puede realizar nasofaringuectomía de rescate, con quimioradioterapia adyuvante³, la cirugía debe ser considerada como primera elección ya que no hay razón para creer que las células resistentes al primer tratamiento con radioterapia, respondan a un segundo tratamiento con esta, además se trata de evitar las complicaciones de altas dosis de radiación.⁹ En aquellos con tumores irresecables se recomienda la radioterapia externa, y si es posible braquiterapia asociada, y en aquellos con buen estado general iniciar quimioterapia sistémica basada en cisplatino.³ También se ha utilizado la terapia dirigida contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya que este es altamente expresado en las células del CNF, y una alta expresión se asocia a peor pronóstico, el anticuerpo monoclonal contra

EGFR, el cetuximab combinado con carboplatino en pacientes con enfermedad metastásica que han fallado a otras líneas de tratamiento, logró una tasa de respuesta de 12% y tasa de beneficio clínico de 60%, por lo que constituye una opción para estos pacientes.⁴ La fuerte asociación entre el CNF y el VEB, y la presencia de antígenos de este en las células tumorales ofrece un blanco para la terapia inmunológica, por lo que se están realizando estudios con resultados prometedores.⁴

RESUMEN

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es un tumor que surge de las células epiteliales de la nasofaringe, es raro en Europa y USA, pero es endémico en el Sudeste de Asia. Los factores etiológicos incluyen el virus de Epstein Barr, el consumo de alimentos preservados salados y la susceptibilidad genética. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia del tumor primario o ganglios linfáticos. La resonancia magnética de nasofaringe, base del cráneo y cuello, es la técnica de elección. El CNF es altamente sensible a la radiación, por lo que la radioterapia es el pilar del tratamiento. En estadio I la enfermedad es tratada con radioterapia únicamente, mientras que los estadios II, III, IV son tratados con radioterapia

y quimioterapia concomitante, el agente estándar utilizado es el cisplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boussen H., Bouaouina N., Gamoudi A., Mokni N., Benna F., Boussen I., Ladgham A. Carcinoma de la Nasofaringe. EMC Otorrinolaringología Elsevier. 2007. Vol 36, pag 1-24.
2. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. Orphanet J Rare Dis. 2006. Vol 26, pag 1-23.
3. Buzaid A., Maluf F. Manual de Oncología Clínica de Brasil Tumores Sólidos. 2013. Séptima Edición.
4. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma Symposium article. Annals of Oncology. 2010. Vol 7, pag 308-312.
5. Chan AT., Grégoire V., Lefebvre J.-L., Licitra L., Hui E.P., Leung S., Felip E. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 . Vol 23, pag 83-85.
6. Chan AT., Teo P., Johnson P. Nasopharyngeal carcinoma Review.. Annals of Oncology. 2002. Vol 13, pag 1007-1015.
7. Coscarón E., Martín E. Carcinoma epidermoide de la nasofaringe. JANO ISSN. 2011. Vol 0, num 1767, pag 45-53.
8. Goh J., Lim K. Imaging of nasopharyngeal carcinoma. Ann Acad Med Singapore. 2009. Vol 38(9), pag 809-816
9. Hao S., Tsang N. Surgical management of recurrent nasopharyngeal carcinoma. Chang Gung Medical Journal. 2010. Vol 33(4), pag 361-369.
10. Yoshizaki T., Ito M., Murono S., Wakisaka N., Kondo S., Endo K. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2012. Vol 39(2), pag 137-144.