

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

CARCINOMA NASOFARÍNGEO EN PEDIATRÍA

Ana Yéssika Gamboa Chaves*
 Carlos Rodríguez Rodríguez**
 Arnoldo Zúñiga Orlich***

SUMMARY

Nasopharyngeal carcinoma is a rare disease in children, been more common in the nasopharynx other tumors like lymphomas and rhabdomyosarcomas. This disease has an increased incidence in some endemic areas with specific racial characteristics and it also shows an association with several environmental and genetic factors, such as Epstein-Barr virus. The treatment in these patients is based on a combined therapy composed by chemotherapy and radiotherapy. Many children are diagnosed in advanced

stages of the disease; this complicates their therapeutic management, due to the fact that they may present important secondary effects. Patients diagnosed with nasopharyngeal carcinoma, require an integral management provided by different disciplines of the health system, due to the high complexity of this disease. For the follow up of this patients, it has to be considered that most of relapses present within the first two years from diagnose, showing that the relapse pattern is mainly metastatic disease.

INTRODUCCIÓN

La nasofaringe es una cavidad cuboide abierta situada en la parte más alta del tracto aéreo digestivo, que en conjunto con la orofaringe y la hipofaringe comprenden la faringe⁽¹³⁾. En la nasofaringe, la mayoría de los tumores en la infancia corresponden a linfomas (principalmente el de tipo no Hodgkin) y rhabdomiosarcomas y, solamente entre el 20 al 50% de los casos, son carcinomas. Estos datos difieren con lo observado en la población adulta, en donde prácticamente la totalidad de

* Oncóloga Pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños.

** Radioterapeuta Pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños.

*** Radioterapeuta, Servicio de Radioterapia, Hospital México.

los tumores malignos de la nasofaringe son carcinomas, asociados principalmente con el hábito del fumado de tabaco⁽⁶⁾. Esta patología es rara en niños menores de 10 años, pero su incidencia aumenta a 0,8 por millón por año en niños entre los 10 y 14 años y, 1,3 por millón por año en niños entre los 15 y 19 años de edad⁽²²⁾. La incidencia por grupos etarios es de tipo bimodal. Se presenta un primer pico entre los 10 a 20 años de edad y, existe luego un segundo pico alrededor de los 40 a 60 años⁽¹¹⁾. Aproximadamente el 70% de los casos pediátricos se diagnostican entre los 10 y 15 años, siendo los 4 años la edad mínima de presentación, con un promedio de 9,7 años⁽⁶⁾. El carcinoma nasofaríngeo se caracteriza por presentar variaciones raciales y geográficas, con una distribución endémica en grupos étnicos bien definidos, sugiriendo que los factores genéticos y ambientales juegan un rol determinante en la patogénesis de esta enfermedad⁽¹⁸⁾. La incidencia de esta patología es versátil según la distribución geográfica, por ejemplo en las zonas del Sudeste de Asia, China, Alaska y Basin en el mediterráneo, se presentan alrededor de 80 casos por 100.000 habitantes, en contraste con los países occidentales donde la incidencia es de 1 por 100.000 habitantes⁽¹⁸⁾.

HISTOPATOLOGÍA

En el 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó los tumores de la nasofaringe en tres tipos diferentes⁽²⁰⁾:

- El carcinoma epidermoide queratinizante - Tipo I.
- El carcinoma epidermoide no queratinizante - Tipo II.
- El carcinoma indiferenciado - Tipo III.

La proliferación maligna en estos tumores es habitualmente de origen epitelial. Sin embargo, los tumores de Tipo II y III, se caracterizan por una proliferación de origen linfocitario y una infiltración eosinofílica⁽²⁰⁾. En la literatura pediátrica internacional, se menciona que el Tipo III o indiferenciado es el más frecuente⁽¹¹⁾, con porcentajes mayores al 90% de los casos⁽²⁰⁾.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Existen diferentes factores etiológicos de tipo ambiental y genético relacionados con el carcinoma nasofaríngeo, los cuales a su vez, presentan características específicas de acuerdo a su histología. En Estados Unidos y el oeste de Europa, el consumo de tabaco se ha visto relacionado con un incremento en la incidencia del Tipo I o carcinoma epidermoide

queratinizante⁽²¹⁾. También se ha descrito que en ciertas zonas endémicas, como lo son el Sureste de Asia y Alaska, existe una asociación del carcinoma nasofaríngeo Tipo II y III, con el consumo de pescado o carnes curadas en sales, que al ser cocinados, liberan nitrosaminas volátiles⁽¹⁵⁾. En Túnez, una salsa casera picante llamada Harissa, utilizada en diferentes comidas y, pescado salado, se ha descrito por algunos investigadores como factor de riesgo en esta patología. Otros factores ambientales potenciales que han sido asociados con el carcinoma nasofaríngeo, son el consumo de alcohol, la exposición al polvo y el formaldehido⁽¹⁰⁾. Por otro lado, la literatura internacional menciona también ciertos factores de riesgo relacionados con diferentes subtipos específicos de antígenos de leucocitos humanos (HLA), como lo son: HLA 2, HLABsin 2, AW19, BW46 y haplotipos B17⁽¹⁸⁾. Existe una relación con ciertas mutaciones genéticas a nivel de los cromosomas 3p, 9p, 11q, 13q y 14q, que pueden sufrir delecciones. Por otra parte, la mutación de los genes P53, RB2/P130 y polimorfismo de la enzima CYP2E1, también se asocia con la patogénesis de esta enfermedad⁽¹⁾. El virus de Epstein-Barr pertenece al grupo de los herpes virus humanos, los cuales tienen una gran influencia en el

crecimiento y transformación de las células B del tejido linfoide, por lo que se ha asociado a la patogénesis de linfomas y del carcinoma nasofaríngeo. Esto fue demostrado inicialmente por Lloyd J. Old y sus colaboradores en 1966, por medio de pruebas serológicas y, posteriormente comprobado a través de pruebas de hibridación del ADN, que demostraron la presencia del genoma viral en células epiteliales del tumor⁽²⁵⁾. Existe una asociación del virus de Epstein-Barr con el tipo histológico II y III, los cuales presentan un mejor pronóstico en comparación con el Tipo I. En estudios recientes, se ha demostrado que casi todos los carcinomas nasofaríngeos de zonas endémicas, independientemente de su tipo histológico, tienen asociada comorbilidad por la infección con este patógeno. Sin embargo, en zonas no endémicas, en la mayoría de los Tipo I no se ha demostrado una relación directa con el virus⁽²⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El crecimiento de este tumor se genera de una manera asintomática, favoreciendo el diagnóstico en estadíos más avanzados de la enfermedad. Es esperable que debido a que la nasofaringe es un sitio anatómico

poco evidente en el examen físico, la presentación clínica más frecuente sea la presencia de una masa cervical indolora en un 70 a 90% de los casos, correspondiendo a metástasis ganglionares. Otros probables síntomas asociados con esta patología son: trismus, obstrucción nasal, epistaxis, otitis y pérdida de la audición, los cuales se encuentran en relación con la localización del tumor, su tamaño y la extensión loco-regional⁽¹¹⁾. En caso de que la enfermedad presente infiltración de la base del cráneo por extensión directa, se puede presentar un compromiso de algunos pares craneales. Por ejemplo, los problemas de la deglución, se deben a una invasión del nervio hipogloso, una disfonía puede ser causada por una invasión del nervio vago y, una diplopía por una invasión del nervio abducens⁽²⁰⁾. Es importante mencionar que aproximadamente un 20% de los pacientes, pueden presentar compromiso de pares craneales al diagnóstico, siendo el trigémino y el abducens los más afectados⁽¹²⁾. La presentación clínica y el comportamiento del tumor también se encuentran relacionados con el tipo histológico. El Tipo I se asocia con tumoraciones localmente avanzadas, que en un 60 % de los casos presentan enfermedad ganglionar con poco riesgo de desarrollar enfermedad a

distancia. En los Tipos II y III, la enfermedad ganglionar asciende hasta un 80-90% de los casos y, presenta de manera más frecuente afección cervical bilateral⁽²¹⁾.

TRABAJO DIAGNÓSTICO

Es importante destacar que el examen físico inicial debe incluir una valoración de todos los niveles ganglionares cervicales, así como una evaluación funcional completa de los pares craneales⁽²¹⁾.

Dentro del trabajo diagnóstico se deben incluir⁽³⁾:

- La nasofaringoscopía indirecta para valorar el tumor primario.
- La evaluación clínica del tamaño y localización de los nódulos linfáticos cervicales.
- La evaluación neurológica de los pares craneales.
- La tomografía axial computarizada (TAC) / resonancia magnética (RM) de cabeza y cuello hasta el nivel de las clavículas, incluyendo valoración de erosiones de base de cráneo.
- La radiografía de tórax.
- El gamma óseo con Tecnetio 99.
- Las pruebas de laboratorio hematológicas y metabólicas: hemograma, pruebas de función renal y función hepática, electrolitos y,

fosfatasa alcalina.

- La serología por virus de Epstein-Barr.
- La biopsia de nódulos linfáticos cervicales o del tumor primario para el examen histopatológico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El carcinoma nasofaríngeo debe ser diferenciado de otras patologías que pueden estar presentes, ya sean tumores primarios o secundarios de la nasofaringe. El rabdomiosarcoma y el linfoma no Hodgkin son los tumores malignos más frecuentes, mientras que dentro de los tumores benignos es el angiofibroma juvenil. Otras malignidades que se deben de considerar en el diagnóstico diferencial incluyen el estesioneuroblastoma y el carcinoma del tracto de la línea media con compromiso del gen NUT⁽¹⁸⁾. Entre otros tumores malignos que raramente pueden presentarse dentro del cuadro de una extensión locorregional, se encuentran el neuroblastoma retroestileo, y más raro aún el sarcoma de Ewing de macizo facial. Algunos tumores benignos que pueden presentarse en esta región y, comportarse de manera agresiva localmente, son el tumor desmoide parafaríngeo, el cordoma del clivus y, en menor frecuencia el craneofaringioma

con extensión a la base del cráneo y el teratoma en el recién nacido⁽²⁰⁾.

ESTADIAJE

La estadificación de las enfermedades oncológicas juega un rol esencial en la lucha contra el cáncer, siendo la base para determinar la presentación al diagnóstico y la extensión misma de la enfermedad, ofreciendo así un punto de referencia para definir el pronóstico de los pacientes⁽⁹⁾. En el caso del carcinoma nasofaríngeo, se debe utilizar la clasificación TNM del año 2010 establecida por la *American Joint Committee on Cancer*⁽⁹⁾. Para la búsqueda de metástasis a distancia, se deben realizar una serie de exámenes como la tomografía pulmonar, un gamma óseo con tecnecio y, en caso de una parálisis de nervios craneales o, una invasión radiológica de la base de cráneo; una citología de líquido cefalorraquídeo así como una punción y biopsia de médula ósea⁽²⁰⁾. Al finalizar el protocolo de tratamiento con quimioterapia y radioterapia combinada, se debe volver a realizar una evaluación completa de manera obligatoria.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

La rareza del carcinoma nasofaríngeo y su incidencia

marcada en niños mayores y adolescentes, ha llevado a los médicos oncólogos pediatras a utilizar pautas establecidas para los pacientes adultos⁽¹⁾. La cirugía no forma parte de las opciones terapéuticas iniciales del manejo, debido a la posición anatómica en la que se ubica el tumor y, el alto porcentaje de enfermedad metastásica a nivel cervical que presentan estos pacientes⁽³⁾. El cavum es de difícil acceso para cualquier tipo de procedimiento quirúrgico, donde se requieren de abordajes traumáticos o mutilantes, sin que exista una diferencia significativa de beneficio en los resultados, en comparación con los otros tipos de tratamiento⁽⁷⁾. Este procedimiento es utilizado básicamente para la toma de la biopsia, en la cual se obtiene el material histológico adecuado para hacer el diagnóstico⁽²⁰⁾. Las indicaciones de cirugía se reservan para los siguientes casos⁽⁷⁾:

- El rescate de una persistencia pequeña o recidiva tumoral a nivel local.
- El rescate de una persistencia o recidiva ganglionar cervical posterior a la terapia de quimioterapia y radioterapia.
- En la resolución de secuelas y trastornos asociados a los efectos secundarios del tratamiento.

Como bien se indica en la literatura internacional, el

carcinoma nasofaríngeo es un tumor sensible al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, por lo tanto, éstas serán las opciones terapéuticas de elección para este tipo de patología⁽¹⁷⁾.

Para cada paciente, la elección del tipo de tratamiento se realiza de acuerdo a su estadío clínico⁽¹¹⁾:

- Estadío clínico I

En este grupo se incluye a pacientes clasificados como T1 N0, en donde el tratamiento estándar que se recomienda y, que ha presentado una alta sobrevida a 10 años, es el de la radioterapia exclusiva⁽¹¹⁾, con dosis que oscilan entre los 65 a 70 Gy y, con un fraccionamiento de 1.8 a 2.0 Gy por fracción, cinco días a la semana⁽¹⁸⁾.

- Estadios clínicos II-III

En estos estadíos clínicos, la gran mayoría de los pacientes presentan enfermedad metastásica ganglionar a nivel cervical, mostrando a la vez, un mayor riesgo de recaídas metastásicas a distancia. Es debido a esta situación, que se propuso una estrategia de tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia⁽²³⁾. En los pacientes adultos, se encuentra bien establecido el beneficio del tratamiento inicial con quimioterapia y radioterapia concomitante, seguido de una quimioterapia adyuvante. La

radioterapia se administra a una dosis de 70 Gy a nivel tumoral y a ganglios cervicales positivos, con fraccionamiento de 2.0 Gy diarios. En caso de no tener enfermedad ganglionar positiva, se le dará una dosis de 50 Gy a nivel cervical, en concomitancia con cisplatino los días 1, 22 y 43 y, al finalizar la radioterapia, se administrará cisplatino a dosis menores y 5-fluoruracilo cada 4 semanas por 3 ciclos⁽⁷⁾. En el caso de pacientes pediátricos, se ha establecido el beneficio de incluir a la quimioterapia, debido a que se obtiene una disminución de las recaídas de la enfermedad metastásica a distancia⁽¹¹⁾. Para los pacientes en estos estadíos, algunos autores han recomendado un tratamiento concomitante de quimioterapia con cisplatino y radioterapia conformacional 3D, al inicio de la terapia⁽²⁰⁾. Sin embargo, actualmente se han llevado a cabo otros estudios para valorar tratamientos secuenciales con quimioterapia de inducción y, posteriormente concomitancia con quimioterapia y radioterapia, con el fin de reducir los volúmenes de tratamiento y dosis de radioterapia, para lograr así disminuir los probables efectos secundarios. Entre estos estudios, se tiene el del *Children's Oncology Group* y el protocolo presentado por *The Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP)*, los cuales se describen a continuación.

El *Children's Oncology Group* está llevando a cabo el estudio de fase III ARAR0331 que se fundamenta en⁽¹⁹⁾:

- **Terapia de inducción:** consiste en 3 ciclos de quimioterapia con cisplatino y 5-fluoruracilo, cada tres semanas.
- **Terapia de consolidación:** consiste en radioterapia y quimioterapia concomitante. La quimioterapia está basada en cisplatino durante tres semanas y, la radioterapia 5 días a la semana por alrededor de 7 a 8 semanas. Estos pacientes reciben junto con el tratamiento Amifostina, para disminuir los efectos secundarios de la radiación.

El protocolo realizado por *The Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP)*, propone también un tratamiento con quimioterapia de inducción seguido por quimioterapia y radioterapia concomitante⁽⁴⁾. Los pacientes reciben tratamiento de quimioterapia de inducción con cisplatino a 100 mg/m² el día 1, 22 y 43, junto con 5-fluoruracilo a dosis de 1.000 mg/m² diarios en infusión continua, entre los días uno a cinco. Este ciclo se repite en tres ocasiones, una vez cada 3 semanas. El tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitante, se inicia tres semanas posterior al tercer y último ciclo de inducción y, se

administra quimioterapia con cisplatino a dosis de 30 mg/m² cada semana, por siete semanas. La dosis total acumulativa del cisplatino es de 510 mg/m². El tratamiento con radioterapia conformacional en 3D, es mandatorio y, en caso de tener disponibilidad de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) el uso de esta técnica es la más recomendada. Las dosis utilizadas son de 60 Gy al tumor primario en estadios I y IIA y, 65 Gy para pacientes con estadio IIB, III y IV. Los ganglios cervicales comprometidos con infiltración de la enfermedad reciben 65 Gy en fraccionamientos de 1,8 Gy diarios y, se aplican dosis de 45 Gy en aquellos casos de ganglios cervicales que no están invadidos por el tumor.

- Estadio clínico IV

Los pacientes con enfermedad metastásica inician tratamiento con quimioterapia basada en antraciclinas y bleomicina⁽¹¹⁾ y, posteriormente se valora radioterapia dirigida a los sitios de enfermedad metastásica a distancia, frecuentemente a nivel óseo⁽²⁰⁾. En la actualidad, existen numerosos autores que recomiendan que las pautas de tratamiento para pacientes pediátricos con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo deben ser regidas por las guías establecidas para pacientes adultos^(14,24).

EFFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo se presentan en la mayoría de los casos en estadios localmente avanzados al diagnóstico, lo que obliga a la administración de quimioterapia junto con la radioterapia en su plan de tratamiento. Esto favorece la presencia de más efectos secundarios, como lo son: hiposialia, xerostomía, mucositis, rinitis costrosa, reducción de la movilidad cervical, dermatitis actínica, astenia, anorexia, dolor, otitis seromucosa, osteorradionecrosis, trismus, radionecrosis cerebral fronto-temporal, hipotiroidismo, mielitis, entre otros⁽⁷⁾.

MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

Los pacientes pediátricos, así como los adultos con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, requieren de un manejo integrado por diferentes disciplinas del área de la salud, debido a la alta complejidad de esta patología. Algunas de las especialidades que deben intervenir son:

- Gastroenterología

La valoración por parte de este equipo es de suma importancia en relación con la vía de

alimentación alterna que podrían necesitar los pacientes, ya que debido a la mucositis, xerostomía y disfagia que presentan la mayoría de ellos, se recomienda la colocación de una sonda percutánea gástrica para obtener una vía de alimentación en caso de no lograr utilizar la vía oral⁽¹⁶⁾.

- Nutrición

En estos pacientes es muy frecuente la disfagia multifactorial, que llega a causar pérdida de peso, por lo que requieren de un control adecuado por parte del profesional en nutrición. Una vez garantizada una vía de alimentación, se debe de seguir un control estricto tanto durante y posterior al tratamiento, para mantener un soporte nutricional durante la terapia y, en la recuperación de la misma⁽¹⁶⁾.

- Odontología

La valoración previa a la terapia y tratamiento profiláctico es necesaria para evitar complicaciones como la osteorradionecrosis, por lo que se debe de asegurar que el paciente tenga una excelente salud dental⁽⁵⁾. Es importante destacar, que la profilaxis con flúor durante la radioterapia es utilizada para prevenir las caries⁽⁴⁾.

- Audiología

Estos pacientes deben de ser valorados previo, durante y

posterior al tratamiento por audiológia, debido a que algunos agentes quimioterapéuticos utilizados son ototóxicos. Los volúmenes de irradiación pueden comprometer las cócleas en los campos de tratamiento, por lo tanto, se recomienda realizar un audiograma de base previo, durante y posterior a este tratamiento⁽¹⁶⁾.

- Terapia del lenguaje y deglución

En esta enfermedad existe la posibilidad de una afectación del habla (discurso) y deglución, por lo que se recomienda una evaluación al inicio del tratamiento. Debe brindárseles un adecuado tratamiento de rehabilitación en caso de ser necesario, hasta lograr una adecuada recuperación⁽¹⁶⁾.

- Medicina Paliativa y Clínica del Dolor

Es de suma importancia la intervención de cuidados paliativos y la clínica del dolor desde el diagnóstico, ya que brinda el soporte de alivio al dolor y la paliación durante la evolución natural de la enfermedad⁽⁷⁾.

- Psicología

En el momento que los pacientes reciben el diagnóstico de esta patología, se generan situaciones psicológicas tanto en el paciente como en sus familiares que deben

de ser valoradas tempranamente, para poder recibir un soporte psicológico que les ayude a sobrellevar toda la problemática que conlleva enfrentarse a este tipo de escenario⁽⁷⁾.

- Rehabilitación

Posterior al tratamiento de los pacientes que requieren de una cirugía de rescate tumoral a nivel cervical, se pueden presentar limitaciones del movimiento a nivel del cuello y los hombros, por lo que necesitan muchas veces de rehabilitación. La fisioterapia masticatoria es recomendada para prevenir el trismus luego de la radioterapia⁽⁷⁾.

SEGUIMIENTO

Para el seguimiento y control de los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, se debe de tener presente que la mayoría de las recurrencias se presentan dentro del primer y segundo año, posterior al diagnóstico⁽¹⁾. Se ha evidenciado que el patrón de recaída es predominantemente el de enfermedad metastásica a distancia, siendo esta característica un pilar fundamental para el seguimiento⁽⁸⁾. Entre las recomendaciones de seguimiento, tanto para pacientes adultos como pediátricos, se enumeran a continuación algunas consideraciones importantes para el manejo en esta patología:

Seguimiento con Endoscopía⁽¹⁰⁾

- Durante el primer año cada 1 a 3 meses.
- Durante el segundo año cada 2 a 4 meses.
- Durante el tercer y quinto año cada 4 a 6 meses.
- A partir del quinto año anualmente.

Seguimiento con Imágenes de TAC y/o RM⁽¹⁰⁾

- Durante el primer año a los 2 meses, 6 meses y al año, después de este periodo cuando el médico especialista lo considere clínicamente indicado.
- Se debe considerar una tomografía por emisión de positrones (PET) y/o biopsia, en el caso de la presencia de hallazgos sospechosos o poco claros en la exploración física o, en las imágenes radiológicas.

Seguimiento odontológico⁽¹³⁾

- Limpieza dental cada 3 meses con seguimiento indefinido.

Seguimiento por endocrinología⁽⁵⁾

- TSH cada 6-12 meses por hipotiroidismo secundario a la radioterapia.

Seguimiento con radiografía de tórax y ultrasonido abdominal⁽⁴⁾

- Se debe repetir cada 4 meses.

FACTORES PRONÓSTICOS

En relación con los factores

pronósticos asociados con esta patología, se ha establecido que la presencia de adenopatías a nivel cervical corresponde a una diseminación de la enfermedad más allá del sitio primario. Esto se traduce en un empeoramiento en el pronóstico de los pacientes adultos en general. Sin embargo, en pacientes pediátricos la presencia de adenopatías cervicales no afecta de manera adversa su pronóstico⁽³⁾.

Los factores que se han asociado con un pobre pronóstico en niños son:

- El compromiso de la base de cráneo por invasión tumoral.
- La extensión del tumor primario.
- El compromiso de pares craneales.

Además es importante destacar, que los pacientes pediátricos con carcinoma nasofaríngeo que se presentan con enfermedad metastásica a distancia desde el diagnóstico, conllevan el peor pronóstico. Esto se mantiene hasta la fecha, a pesar de las mejoras que han existido actualmente en el manejo terapéutico integral de esta enfermedad⁽¹⁸⁾.

RESUMEN

El carcinoma nasofaríngeo es una patología rara en niños, siendo más frecuentes a nivel de la nasofaringe los linfomas y rabdomiosarcomas. Esta

enfermedad presenta una mayor incidencia en ciertas zonas endémicas con características raciales específicas y, muestra además una asociación con ciertos factores etiológicos ambientales y genéticos, así como con el virus de Epstein-Barr.

El tratamiento de estos pacientes se basa en una terapia combinada de quimioterapia y radioterapia. Muchos niños llegan al diagnóstico en estadíos avanzados, lo que complica el manejo terapéutico de los mismos, debido a que se pueden presentar importantes efectos secundarios. Los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo requieren de un manejo integral por diferentes disciplinas del área de la salud, debido a la alta complejidad de esta enfermedad. Para el seguimiento y control de los pacientes, se debe de tener presente que la mayoría de las recurrencias se presentan en los dos primeros años posteriores al diagnóstico, evidenciándose que el patrón de recaída es predominantemente el de enfermedad metastásica a distancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol*. 2003; 4 (1): 13-21.
2. Brady LW, Heilmann, HP, Molls M, Nieder C. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. Berlin: Springer; 2010.
3. Brennan B. Nasopharyngeal Carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Disease* [Internet]. 2006 [consulta el 23 de noviembre de 2014]; 1 (23). Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/1/1/23>
4. Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cechetto G, Di Cataldo A, Basso E, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer*. 2012; 118 (10): 2718-25.
5. Clifford K, Perez C, Brady L. Radiation Oncology Management Decisions. 3rd Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
6. Corchs E, Boschi J. Carcinoma nasofaríngeo en la edad pediátrica. Revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico. *Rev Chil Radiol*. 2007; 13 (2): 63-9.
7. Coscarón E, Martín EP. Carcinoma epidermoide de nasofaringe. Actualización. [Internet]. 2011 [consulta el 30 de noviembre de 2014]. Disponible en http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1767/45/00450_053_LR.pdf
8. Cox JD, Kian K. Radiation Oncology. 9th Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trott A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition. New York: Springer; 2010.
10. Gunderson L. Clinical Radiation Oncology. 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier; 2012.
11. Halperin EC, Constine LS, Tarbell

- NJ, Kun LE. Pediatric Radiation Oncology. 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
12. Halperin EC, Pérez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
13. Hansen E, Roach M. Handbook of Evidence Based Radiation Oncology. 2nd New York: Springer; 2010.
14. Hu S, Xu X, Xu J, Xu Q, Liu S. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 (1): 1122-27.
15. Jalbout M, Bel Hadj Jrad B, Bouaouina N, Gargouri J, Yacoub S, Zakhama A, et al. Autoantibodies to tubulin are specifically associated with the young age onset of the nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2002; 101 (2): 146-50.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. [Internet]. 2014 [consulta el 29 de diciembre de 2014]. Disponible en https://nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
17. Nieto B, Fernández D, Muriel N, Murga V, García G, Gimeno A. Carcinoma nasofaríngeo en la adolescencia. *An Pediatr*. 2007; 62 (2): 206-25.
18. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
19. Rodríguez-Galindo C, et al. Radiation therapy, amifostine, and chemotherapy in treating young patients with newly diagnosed nasopharyngeal cancer. [Internet]. 2014 [consulta el 16 de diciembre de 2014]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00274937>
20. Rouge ME, Brisse H, Helfre S, Teissier N, Freneaux P, Orbach D. Le carcinome indifférencié du nasopharynx de l'enfant et de l'adolescent. *Bull Cancer*. 2011; 98 (3): 337-45.
21. Spano JP, Busson P, Atlan D, Bourhis J, Pignon JP, Esteban C, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. *Eur J Cancer*. 2003; 39 (1): 2121-35.
22. Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodríguez C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (2): 279-84.
23. Universidad de la República. Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Montevideo: Universidad de la República; 2012.
24. Venkatramani R, Mascarenhas L. Successful treatment of recurrent metastatic Nasopharyngeal Carcinoma with oxaliplatin and doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36 (5): 307-9.
25. Young LS, et al. Epstein-Barr virus gene expression in nasopharyngeal carcinoma. *J Gen Virol*. 1988; 69 (1): 1051-65.