Carcinoma nasofaríngeo en la infancia

Juan Tordecilla C.¹; Myriam Campbell B.¹; Ricardo Pérez C.²

Nasopharyngeal carcinoma in childhood

A 13 year old girl was seen because of persistent upper respiratory symptoms and bilateral cervical lymph node enlargement. Needle aspiration of a right pharyngeal tumor, biopsy, computed axial tomography, thorax and bone X ray films were compatible with a stage IV nasopharyngeal carcinoma. Serological evidence of previous infection by Epstein Barr virus was also found. Some lymph node enlargement persisted after appropriate radiation therapy, but good subsequent response to chemotherapy was observed. This malignancy has low incidence in pediatric patients. Diagnosis is based on computed axial tomography of the nasopharyngeal region and biopsy of tumoral mass or involved lymph nodes. There is a frequent association with previous Epstein Barr virus infection. Prognosis depends on clinical stage of the disease and current treatment consist in irradiation and chemotherapy.

(Key words: Nasopharyngeal neoplasm, carcinoma, Epstein Barr virus.)

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una neoplasia primaria del epitelio nasofaríngeo que tiene una baja frecuencia en los niños^{1,2} con marcadas diferencias geográficas en su incidencia³ y una conocida asociación con la infección por el virus de Epstein Barr⁴. Clínicamente se caracteriza por adenopatía cervical producto de la metástasis inicial, obstrucción nasal, rinolalia e hipoacusia unilateral secundaria al compromiso de la trompa de Eustaquio^{5,6}. El pronóstico de la enfermedad depende del estadio clínico, con sobrevivida a 5 años entre 30 a 60%⁷. Se comunica un caso clínico con el propósito de contribuir al conocimiento de esta afección ante la escasez de experiencia sobre ella en nuestro medio⁸.

Caso clínico

Niña de 13 años consultó en septiembre de 1991, en el policlínico de hematología del Hospital Roberto del Río, por aumento de volumen ganglionar cervical bilateral de 5 a 6 cm de diámetro, firme, sensible, de un mes de evolución, asociado a coriza, disfonía y odinofagia, sin fiebre (figura 1). No se encontraron ruidos pulmonares agregados ni hepatosplenomegalia. Hemograma, radiografía de tórax y monitest normales. Se le indicaron antibióticos sin observar

Figura 1: Aumento de volumen ganglionar submaxilar y cervical bilateral.

respuesta a los 15 días. Un mes después, por no existir cambios en el tamaño de los ganglios y agregarse desviación de la úvula hacia la izquierda, con desplazamiento de la amígdala derecha en sentido medial, se efectuó punción ganglionar de la que se obtuvieron células de características malignas. Una tomografía axial computarizada ratificó la presencia de masa tumoral en la zona nasofaríngea y ganglios linfáticos bilaterales, sin compromiso de la base del cráneo (figura 2). La biopsia de la masa nasofaríngea fue informada como carcinoma indiferenciado (linfopiteliomas). El cintiograma óseo y el examen químico y citológico del líquido cefalorraquídeo fueron normales. El estudio de inmunoglobulina G antiviral de Epstein Barr fue positivo. La paciente se estadió de acuerdo al criterio de "American Joint Committee on Cancer" (AJC) y quedó catalogada como T (Tumor) 3 N (Adenopatía) 3b y M (Metástasis), estadio IV. Se trató con radioterapia a dosis de 7 000 rads al tumor

1. Unidad de Hematología-Oncología, Hospital Roberto del Río.

2. Servicio Radioterapia, Instituto Cuapolicán Pardo Correa.

Figura 2: Tomografía axial al diagnóstico con masa tumoral desde zona nasofaríngea hasta ganglios cervicales.

primario, 5 500 rads en el cuello, total, con protección medular a los 4 500, más sobreimpresión a las adenopatías cervicales hasta alcanzar los 7 000 rads. Al término de esta terapia, en octubre de 1991, se constató persistencia de adenopatía cervical derecha, por lo que se inició quimioterapia con ciclos de vincristina-adriamicina-ciclofosfamida alternando cada 21 días con metotrexato-cisplatino-5-fluoruracilo en infusión continua de 5 días. Durante este tratamiento la paciente presentó dos episodios de neutropenia febril y mucositis severa. La respuesta clínica fue satisfactoria, en enero de 1992, una tomografía axial de control (figura 3) reveló que, prácticamente, habían desaparecido la masa tumoral y las adenopatías.

Actualmente está en buenas condiciones. No hay adenopatías. La evaluación endocrinológica no detectó alteraciones tiroideas. El estudio otorrinolaringológico es normal, pero bajó 8 kilos de peso y presenta fibrosis de la zona cervical irradiada. Sigue en tratamiento quimioterápico planificado por un año.

Figura 3: Tomografía axial de control luego de radio y quimioterapia que muestra regresión de masas tumorales.

Comentario

La incidencia del carcinoma nasofaríngeo en niños es de 1 por 100 000 niños < 15 años en EUA y de 15 a 20 por 100 000 en el sureste de Asia y en el norte de Africa, donde constituye la sexta causa de muerte por cáncer en la población menor de 30 años⁹. Es más frecuente en hombres y tiene su mayor incidencia en la segunda década de la vida. Se han reportado casos familiares. Fue descrito separadamente por Regaud y Schmincke en 1921 y se trata de un carcinoma epidermoide indiferenciado, originado generalmente en el anillo de Waldeyer. Existen dos modelos histológicos: el tipo Regaud, con colecciones bien definidas de células epiteliales alrededor de los linfocitos y el tejido conectivo y el tipo Schmincke, en el que las células tumorales están difusamente distribuidas y entremezcladas con las células inflamatorias^{10, 11}. Clínicamente, como en nuestra paciente, la adenopatía cervical, es un hecho central, presente en 95% de los casos, de preferencia en las cadenas cervical posterior y yugular¹². Frente a una adenopatía cervical, dura, indolora y de larga evolución debe realizarse un cuidadoso examen de la cabeza y cuello en busca del tumor primario, ya que un alto porcentaje de estas masas son metástasis regionales¹³⁻¹⁵.

El examen otorrinolaringológico es imperativo en estos casos, pues permite reconocer un alto porcentaje de tumores primarios de rinofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe supraglótica. Existe una relación indirecta entre el tumor primario (T) y la adenopatía (N) y en ocasiones, en que el examen otorrinolaringológico es negativo, puede ser necesaria la biopsia a ciegas de las regiones mencionadas. A la inversa, en boca, nariz y cavidades perinasales la relación entre tumor y adenopatía es directa. El trismus en los niños es infrecuente, pero, en el carcinoma nasofaríngeo ocurre en más de 50% de los casos. También puede haber otalgia, sordera, coriza, epistaxis y parálisis de los nervios craneales por compromiso de la base del cráneo¹⁶⁻¹⁸.

Cuando se sospecha carcinoma nasofaríngeo en un niño se recomienda hacer examen cuidadoso otorrinolaringológico de la región rinofaríngea y ótica en busca de compromiso de la trompa de Eustaquio; rastreo de metástasis con radiografía de tórax y cintigrama óseo; tomografía axial computadorizada de nasofaringe para observar si hay compromiso de la base del cráneo;

búsqueda de células malignas en el líquido cefalorraquídeo; biopsia de la masa nasofaríngea y de los ganglios cervicales¹⁹.

La clasificación más ampliamente aceptada de estos tumores es la de AJC basada en el tamaño del tumor primario (T), las adenopatías (N) y la presencia de metástasis (M); en los países asiáticos se usa además una modificada por Ho^{20,21}. En nuestra paciente el tumor se había extendido a la orofaringe, tenía compromiso ganglionar bilateral mayor de 6 cm pero no se encontraron metástasis por lo que se etapificó en estadio IV.

El virus Epstein Barr se asocia regularmente con el carcinoma nasofaríngeo y la búsqueda de anticuerpos es útil en el diagnóstico. Existe elevación de anticuerpos contra el antígeno capsular. Los anticuerpos al componente difuso del antígeno viral son de mayor valor diagnóstico⁴. En el momento del diagnóstico se encuentran títulos altos de estos anticuerpos en 76 a 98% de los casos. Los títulos se correlacionan con el tamaño y la actividad tumoral; en los pacientes con recurrencia o metástasis hay elevación previa de éstos, lo que son útiles para el control y seguimiento. En alrededor de 30% de los casos de carcinoma nasofaríngeo oculto se encuentran títulos altos de anticuerpos para el antígeno capsular viral²². También se ha encontrado relación entre el título de anticuerpos al virus y el tipo histológico del tumor, puesto que aquéllos están francamente altos en los casos de carcinoma epidermoide no queratinizado y en el indiferenciado, pero no en el carcinoma epidermoide queratinizado⁴. Los métodos serológicos usuales para detectar infección aguda por el virus, como los anticuerpos heterófilos del monotest, no son adecuados. En nuestro paciente la IgG fue positiva y el monotest negativo. También se ha encontrado que 34% de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo son portadores de antígenos de superficie para la hepatitis B, asociación que no ha sido aclarada del todo, pero en los pacientes en que ocurre, la sobrevida más corta⁹.

El diagnóstico diferencial del carcinoma nasofaríngeo incluye otras neoplasias de la misma región, incluyendo rhabdomyosarcoma (que en los niños es el cáncer más frecuente de esta zona), linfoma no Hodgkin (Burkitt), carcinoma tiroideo y neuroblastoma (estesioneuroblastoma)²³.

En términos generales la terapia primaria para el carcinoma nasofaríngeo es la radioterapia. En los últimos años se ha obtenido mejor sobrevida,

empleando nuevas técnicas, que incluyen mayor dosis, más fraccionada y campos más amplios de radiación, extendiéndolos al cuello en forma electiva. La dosis varía entre 6 000 y 7 000 rads al tumor primario, base del cráneo y los ganglios comprometidos, con fracciones diarias de 180 a 200 rads. Con estas dosis, dependiendo del estado clínico, se obtienen remisiones completas en 70 a 85% de los casos y parciales en 9 a 12% según diferentes autores^{24,25}. Se han visto recurrencias locales y aparición de metástasis en huesos, pulmones e hígado en pacientes tratados sólo con radioterapia, que parece insuficiente en casos de enfermedad avanzada. Por lo anterior, para mejorar el control local y evitar las metástasis a distancia, actualmente tiende a usarse quimioterapia previa, asociada o después de la radioterapia²⁶. Varios agentes tienen efecto sobre el tumor, especialmente cisplatino, 5-fluoruracilo, metotrexato, adriamicina, bleomicina, vincristina y VP-16²⁷. En los pacientes con enfermedad recurrente, la quimioterapia asociada a la radioterapia tiene un rol fundamental²⁸ y una serie de trabajos clínicos apoyan su empleo en esta afección. Especial consideración merece la asociación de cisplatino a dosis alta y 5-fluoruracilo en infusión continua durante 5 días, que produce 90% de respuestas objetivas en pacientes en estados avanzados²⁹. La resección quirúrgica del tumor es una opción que debe considerarse en algunos casos³⁰. Como complicaciones del tratamiento se ha observado xerostomía y sialoadenitis, más tardíamente fibrosis y atrofia muscular del cuello. También se describe hipotiroidismo y la aparición de un segundo cáncer como linfoma no Hodgkin, carcinoma pancreático y tumor de mama.

Resumen

Una paciente de 13 años, de sexo femenino, consultó por adenopatía cervical bilateral, coriza y disfonía de un mes de duración, sin fiebre ni otras manifestaciones, no respondió a tratamiento empírico con antibióticos, agregándose luego desplazamiento de la úvula y prominencia de la amígdala derecha. La punción, la biopsia, las radiografías de tórax y huesos y la tomografía axial demostraron que se trataba de un carcinoma nasofaríngeo en estadio IV, las pruebas serológicas fueron positivas para infección previa por

virus Epstein Barr. La niña fue tratada con radioterapia con buenos resultados, pero tuvo una adenopatía persistente, la que respondió bien a la quimioterapia posterior. Esta neoplasia tiene una baja incidencia en la edad pediátrica, clínicamente se presenta con adenopatías cervicales de larga evolución y síntomas respiratorios altos persistentes.

(Palabras clave: Adenopatía cervical persistente, neoplasia nasofaríngea, carcinoma, virus de Epstein Barr.)

Referencias

1. Fernández CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera R: Nasopharyngeal carcinoma in children. *Cancer* 1976; 37: 2787-2791.
2. Deutsch M, Mercado R, Parsons JA: Cancer of the nasopharynx in children. *Cancer* 1978; 41: 1128-1133.
3. Gaspar H, Wilmes E, Wolf H: Epidemiologic, etiologic and immunologic aspects of nasopharyngeal carcinoma. *J Med* 1981; 12: 257-284.
4. Pearson GR, Weiland LH, Neel HB, et al.: Application of Epstein-Barr virus (EBV) serology to the diagnosis of North American nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 260-268.
5. Roper HP, Essex-Cater A, Marsden HB, Dixon PF, Campbell RH: Nasopharyngeal carcinoma in children. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3: 143-152.
6. Fonseca X, Guerrero L: Cáncer de rinofaringe. *Rev Chil Otorrinolaringol* 1979; 39: 7-15.
7. Baker SR, Wolfe RA: Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 1982; 49: 163-169.
8. Las Heras J, Osorio M, Advis P, Kakarieka E: Carcinoma Nasofaríngeo en la infancia. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 42-46.
9. Chang AY, Su SW, Zen SH, Wang WC: Nasopharyngeal carcinoma in young patients. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 1-4.
10. Pratt CB, Douglas EC: Management of less common cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and practice of Pediatric Oncology. J.B. Lippincott Company 1989; 759-782.
11. Coffin CM, Rich SS, Dehner M: Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma and other malignancies. *Cancer* 1991; 68: 1323-1328.
12. Linberg R: Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-1451.
13. Skandalakis J, Gray S, Takakis N, Godwin J, Poer D: Tumors of the neck. *Surgery* 1960; 48: 375-384.
14. Celadón C: Estudio anatomoclínico de tumores cervicales. *Rev Chil Otorrinolaringol* 1975; 35: 87-92.
15. Slaughter D, Majarakis ID, Southwick HW: Clinical evaluation of swelling in the neck. *Surg Clin North Am* 1956; 36: 3-9.
16. Matalón C, Emmerich E, Scott C: Tumores malignos del rinofarínx. *Rev Chil Otorrinolaringol* 1988; 48: 18-21.
17. Pick T, Maurer HM, McWilliams NB: Lymphoepithelioma in childhood. *J. Pediatr* 1974; 84: 96-100.
18. Bleichner JC, Ragsdale B, Hartmann DP, Merida M: Nasopharyngeal malignancies in children. *Ear Nose Throat J* 1987; 66: 148-153.
19. Stevens ME, Schaler RE, Harnsberger HR: Nasopharyngeal cancer in childhood. *Ear Nose Throat J* 1987; 66: 104-106.
20. *Manual for Staging of Cancer*. 2ª edition. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1983.
21. Ho JHC: Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: A review. In the G, Ito Y (eds): Nasopharyngeal carcinoma: Etiology and control. Lyon: International Agency for research in cancer. 1077; 99-113.
22. Yong-Sheng Z, Schan JS, Xing-Tai O, et al.: Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 3-7.
23. Cangir A: Miscellaneous childhood tumors. In Fembach DJ, Vietti TJ: Clinical Pediatric Oncology. 4th edition. Mosby- Year Book, Inc. 1991; 627-645.
24. Jenkin RD, Anderson JR, Jereb B, et al.: Nasopharyngeal carcinoma- A retrospective review of patients less than thirty years of age: A report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer* 1981; 47: 360-366.
25. Rahima M, Rakowsky E, Barzilay J, Sidi J: Carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1986; 58: 843-849.
26. Decker Da, Drelichman A, Al-Sarraf M, Reed ML: Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. A ten-year experience. *Cancer* 1983; 52: 602-605.
27. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al.: Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4 year multicenter-randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1401-1410.
28. Choo R, Tannock I: Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx. A review of the Princess Margaret Hospital Experience. *Cancer* 1991; 68: 2120-2124.
29. Atichartakan V, Krainphibul P, Clongsuek P, et al.: Nasopharyngeal carcinoma: Result of treatment with cisplatin, methotrexate, fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 461-469.
30. Fisch R: The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope* 1983; 93: 36-44.