CARCINOMA NASOFARINGEO EN NIÑOS
EXPERIENCIA EN EL S.A. HOSPITAL DE NIÑOS J.M DE LOS RIOS
1985 – 1995

DR. S. SANTOS DE M.*, DR. M. MARTINEZ-SISO*, DR. A. PEREIRA-GONZALEZ*, DR. F. PEREZ-ALONSO*, DR. B. CARRAQUEL***, DR. C. BARROETA**, DR. Z. PERDOMO****

RESUMEN: Durante el período comprendido entre el 01-01-1985 y el 31-12-1995, 10 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Carcinoma Nasofaríngeo (C.N) ingresaron al Servicio de Oncología del S.A. Hospital de Niños J.M de los Ríos de Caracas, Venezuela. 70% tenían edades comprendidas entre 10 y 15 años, la edad mínima fue 4 años y la máxima fue 14 años, el promedio de edad 9.7 años. 50% eran varones, la relación sexo V:H 1:1. Los síntomas y signos clínicos más frecuentes fueron: Pérdida de peso 8 pacientes, Trismo 5 pacientes, Adenopatía Cervical 7 pacientes, Masa Nasofaríngeas 5 pacientes Los estudios de laboratorios realizados al ingreso fueron normales en todos los pacientes TAC Cráneo fue negativa en 5/5 (100%), TAC de Nasofaringe resultó positiva en 8/8 (100%), TAC de Tórax fue positiva en 2/4 (50%). Sólo en 2 pacientes se realizó determinación de Títulos de virus EBV resultando ambas positivas. Según el sistema T.N.M. el estadiaje fue: Est. I 0%, Est II 0%, Est III 10% (1 paciente), Est IV 90% (9 pacientes). 8 pacientes (80%) fueron evaluables para tratamiento. Todos recibieron Quimioterapia sistémica: 2 pacientes VACA, 3 pacientes CDDP+5FU, 2 pacientes CDDP+BLEO+MTX y 1 paciente. CDDP+5FU+Mit-C, y Radioterapia: 6 pacientes RT Local y 2 pacientes Local + Base de Cráneo. R.C. fue obtenida en el 75%, 2 pacientes enfermedad progresiva, 2 pacientes recayeron. La S.L.E. fue de 66.66% e.e 0.192 a 84 meses de observación, y la S.G. fue de 87.5% e.e. 0.11 a 84 meses de observación. Conclusión: C.N, es una neoplasia rara en los niños, sensible a tratamiento quimioterápico y radioterápico, que debe ser manejado por un equipo multidisciplinario. Se requiere un estudio multi-institucional para determinar las características epidemiológicas de esta neoplasia en niños venezolanos.

Palabras Claves: **Carcinoma Nasofaríngeo, Niños.**

INTRODUCCION

Carcinoma Nasofaríngeo (C.N) representa cerca del 1% de todas las neoplasias malignas de la infancia[5, 10].

En dicha patología, se ha logrado establecer la existencia de características epidemiológicas claras: diferencias geográficas marcadas, dada por mayor incidencia en las poblaciones asiáticas, mayor incidencia en pacientes del sexo masculino y en edad pre-puberal y adolescentes[5, 7, 8].

Una de las características biológicas más importantes es la asociación demostrada con infecciones previas por el virus de Epstein Barr (EBV), habiéndose logrado determinar la presencia de DNA EBV en las células de esta lesión, las cuales también expresan antígenos nucleares al mismo [6,8].

En 1.978, la Organización Mundial de la Salud estableció la clasificación histológica de esta lesión, determinando la existencia de 3 variedades: Tipo I Células escamosas, Tipo II No queratinizante, y Tipo III indiferenciado; esta última variedad es la más frecuente en la infancia[2].

* Servicio de Oncología.
** Servicio de Radioterapia.
*** Servicio de Otorrinolaringología.
**** Servicio de Anatomía Patológica.
S.A. Hospital de Niños J.M de los Ríos.

A diferencia de otras patologías, en C.N. a excepción del Estadio Clínico Patológico, no se ha logrado establecer otros factores de valor pronóstico, y en la gran mayoría de los pacientes, la enfermedad al momento del diagnóstico se presenta como enfermedad avanzada, y el diagnóstico se establece a través del estudio de la enfermedad metastásica locoregional.

Debido a su infrecuencia en la infancia, las pautas terapéuticas del tratamiento del C.N. se establecieron a través de las experiencias obtenidas en el manejo de la enfermedad del adulto, y las mismas se rigen por el uso de tratamientos multidisciplinarios que incluyen Radioterapia, Quimioterapia y Cirugía, además de otras disciplinas médicas que permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes rescatados.

El presente reporte retrospectivo evalúa la experiencia de 10 años del Servicio de Oncología del S.A. Hospital de Niños J.M de los Ríos de Caracas, Venezuela en el tratamiento de C.N.

MATERIAL Y METODO

Todos los pacientes registrados como portadores de C.N. ingresados en el período de tiempo establecido fueron incluidos en el presente estudio retrospectivo.

Evaluación Clínica

Se realiza a través de la revisión de las Historias Clínicas correspondientes, obteniendo los parámetros siguientes:

- Datos Epidemiológicos
- Sintomatología previa
- Examen físico Inicial
- Localización de la lesión
- Presencia o ausencia de enfermedad metastásica
- Laboratorio de ingreso
- Niveles de Anticuerpos Virus Epstein-Barr
- Estudios imagenológicos iniciales.

Estadificación:

Se utilizó el sistema de clasificación T.N.M. propuesto por el Comité Americano de Cáncer en 1992[2]

Clasificación Histopatológica:

Se emplean los criterios establecidos por la O.M.S en 1978[9]

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se efectúa a través de la elaboración de cuadros y gráficos. El cálculo de la Sobrevida Libre de Evento (S.L.E) y Sobrevida Global (S.G) se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre Enero de 1985 y Diciembre de 1995, un total de 10 pacientes menores de 15 años de ambos sexos con diagnóstico de Carcinoma Nasofaríngeo fueron incluidos en el presente estudio. Los mismos representan el 0.07% del total de casos de Tumores sólidos registrados en el período mencionado (1.312 pts. = 100%) en el Servicio de Oncología del S.A Hospital de Niños J.M de los Ríos.

Características Epidemiológicas y Clínicas

El 70% tenían edades comprendidas entre 10 – 15 años, sólo 1 paciente menor de 5 años. La edad mínima fue 4 años, la máxima 14 años, el promedio de edad 9.7 años. 50% eran varones, la relación sexo 1:1.

Los síntomas y signos más frecuentes fueron: 8 pacientes (80%) reportaron pérdida de peso, y en 4 pacientes fiebre. Trismo se presentó en el 50% de los casos (5 pacientes), presencia de Ganglio Cervical al diagnóstico 40% (4 pacientes), cefalea y obstrucción nasal 2 pacientes respectivamente (20%). Al momento

del ingreso 7/10 presentaban adenopatía cervical, y en 5/10 se detectó masa nasofaríngea. 1 paciente cursó con síndrome paraneoplásico: Osteoartropatía.

Estudios de Extensión

El análisis de los parámetros de laboratorio: Hematología Completa, Velocidad de sedimentación Globular, niveles de Deshidrogenasa Láctica, Pruebas de Función Renal y Hepática, fueron reportados normales en todos los casos.

En cuanto a los estudios imagenológicos: T.A.C. de Cráneo fue realizado en 5 pacientes, siendo negativa en todos los casos. T.A.C. de Nasofaringe se realizó en 8 pacientes (80%), todas fueron positivas para enfermedad, y sugestivas del diagnóstico C.N. T.A.C. de Tórax se realizó en 4 pacientes (40%), en 2 de los cuales (20%) se demostró enfermedad metastásica a pulmón.

Biopsia y Aspirado de Médula Ósea se realizaron en 6 pacientes, resultando negativo en todos; y el estudio de Líquido Cefalorraquídeo que se realiza en 3 pacientes por sospecha de enfermedad en sistema nervioso central fue negativo. Sólo en 2 pacientes se logró realizar determinación de anticuerpos para virus de Epstein-Barr, los dos estudios resultaron positivos.

En el 100% de los casos el diagnóstico histológico se estableció a través de la biopsia de la lesión; en 6 casos se realiza biopsia de Nasofaringe (60%) y en 4 pacientes (40%) a través de biopsia Ganglionar, en todos el diagnóstico fue Carcinoma Nasofaríngeo.

La clasificación según Sistema de Estadiaje T.N.M. fue: Est. I 0%, Est. II 0%, Est. III 10% (1 paciente), Est. IV 90% (9 pacientes). (Tabla I.)

Tabla I

Características Epidemiológicas y Clínicas

Variable	Número	Porcentaje %
Edad(Años)		
<5	1	10
5 – 9	2	20
10 – 15	7	70
Total	*10*	*100*
Edad Mínima	4	
Edad Máxima	14	
Promedio Edad	9.7	
Sexo		
Varones	5	50
Hembras	5	50
Relación V:H	1:1	
Síntomas y Signos Clínicos		
Pérdida De Peso	8	80
Fiebre	2	20
Trismo	5	50
Adenopatía Cervical	4	40
Cefalea	2	20
Obstrucción Nasal	2	20

Estudios Imagenológicos		
T.A.C. Cráneo		
• Negativo	5	50
• Positivo	0	
• No Realizado	5	50
T.A.C. Nasofaringe		
• Positivo	8	80
• No Reportado	2	20
T.A.C. Tórax		
• Positivo	2	20
• Negativo	2	20
• No Realizado	6	60
Estadiaje (T.N.M.)		
I	0	0
II	0	0
III	1	10
IV	9	90

Fuente: Archivo Clínico HNJMR 1997

Tratamiento

El 80% de los casos se consideraron evaluables para la terapia. 1 paciente (10%) falleció, y 1 paciente (10%) abandonó antes de recibir tratamiento.

De los 8 pacientes evaluables, todos (100%) recibieron poliquimioterapia sistémica: 2 pacientes Vincristina (VCR), Actinomicina D (AMD), Ciclofosfamida (CFA) y Doxorrubicina (ADR); de los 6 restantes (75%): 3 recibieron Cisdiaminodicloropaltino (CDDP) y 5 Fluoracilo (5FU); 2 CDDP, Bleomicina (BLEO), y Methotrexate (MTX), 1 paciente recibió CDDP, 5FU, y Mitomicin C..

Los 8 pacientes recibieron Radioterapia (RT) administrada con Acelerador Lineal: 6 pacientes (75%) RT Local, 2 pacientes (25%) recibieron RT Local con extensión a base de Cráneo. La dosis administrada osciló entre 3.185 cGy y 6.660 cGy; 7 pacientes recibieron dosis superiores a 4.000 cGy.

Evaluación de Respuesta

Respuesta Completa fue obtenida en 6 pacientes (75%); 2 pacientes (25%) presentaron progresión de enfermedad. (Tabla II).

Tabla II

Tratamiento y Respuesta

Variable	Número	Porcentaje %
Quimioterapia		
CDDP + MIT-C + 5FU	1	12.5
CDDP + BLEO + MTX	2	25
CDDP + 5FU	3	37.5
V.A.C.A	2	25
Total	8	100
Radioterapia		
Local	6	75
Local + Base de Cráneo	2	25
Respuesta		
Completa	6	75
Progresión	2	25
Recaída	2	(33.34)
Abandono	2	25

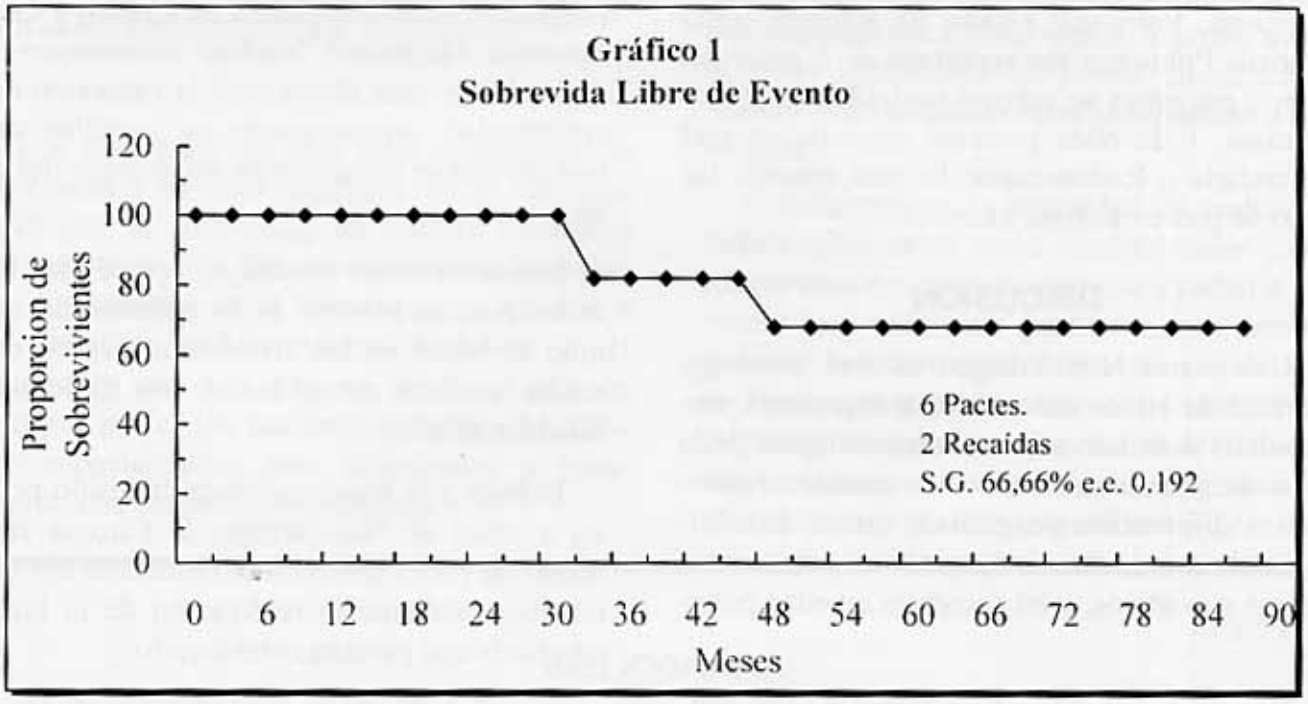
Fuente : Archivo Clínico HNJMR 1997

Evaluación de Sobrevida

2/6 pacientes (33.34%) fallaron a la terapia, a los 32 y 48 meses de observación.

La sobrevida Libre de Evento fue 66.66% e.e. 0.192 a 84 meses de observación, (Gráfico 1).

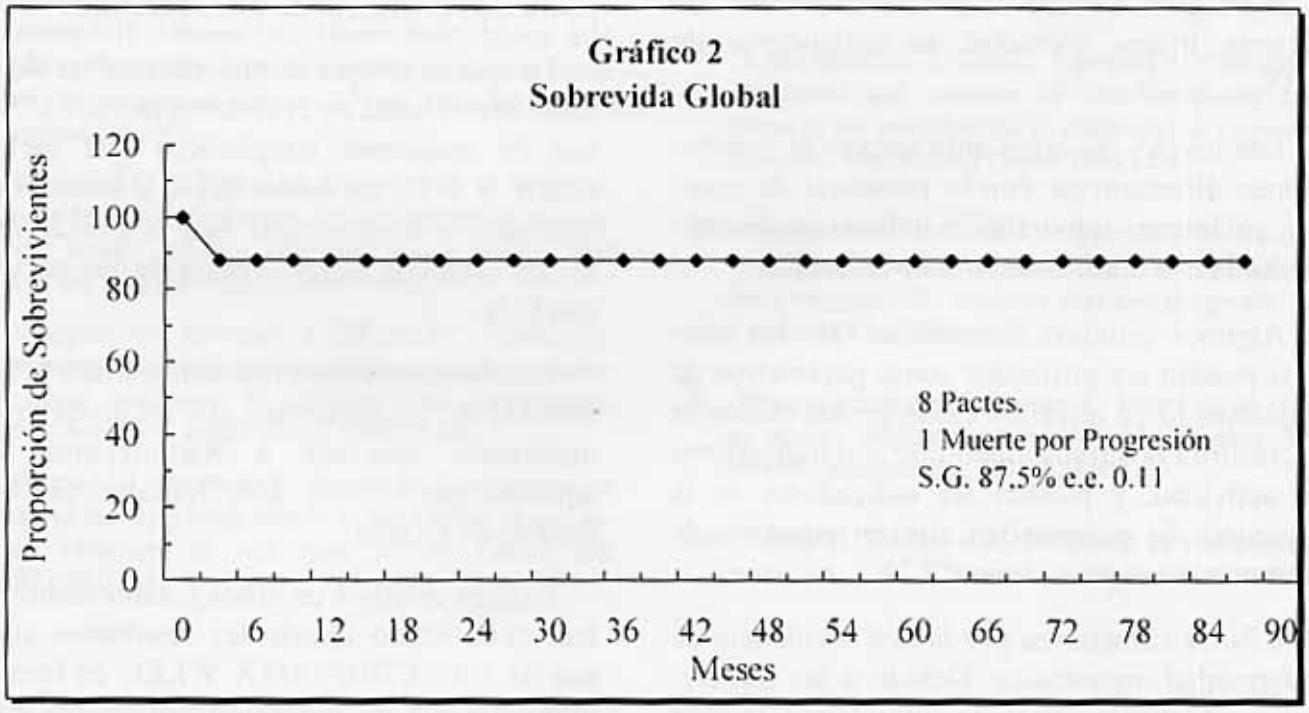
Gráfico 1
Sobrevida Libre de Evento



1/8 paciente (12.5%) falleció, 7 pacientes se encontraban vivos al momento de la finalización del estudio.

La sobrevida Global fue de 87.5% a los 84 meses de observación e.e. 0.11. Gráfico 2

Gráfico 2
Sobrevida Global



Toxicidad

Fue evaluada en todos los casos: Toxicidad Hematológica Grado II y III se reportó en 4 pacientes; Pulmonar Grado III referida como Fibrosis Pulmonar fue reportada en 1 paciente, y en 2 pacientes se reportó toxicidad en Piel y Mucosa, 1 de ellos presentó necrosis de piel secundaria a Radioterapia, lo cual ameritó Injerto de piel en la zona afectada.

DISCUSION

Carcinoma Nasofaríngeo es una patología infrecuente en los niños, la cual representa menos del 1% de las enfermedades malignas de la infancia, y en la misma, se han establecido evidentes diferencias geográficas en su distribución: observado frecuentemente en poblaciones negras y asiáticos, y en pacientes en edad puberal[5, 7, 8, 10].

En esta neoplasia se ha establecido una asociación a infecciones previas a virus Epstein-Barr. El ADN viral puede ser demostrado en muchos de los especímenes de biopsia de CN, y en un gran número de pacientes pueden detectarse títulos elevados de anticuerpos de EBV.

Los niveles de estos anticuerpos se correlacionan directamente con la presencia de grandes volúmenes tumorales, e indican un descenso durante la administración de la terapia.

Algunos estudios demuestran que los mismos pueden ser utilizados como parámetros de seguimiento en aquellos casos en los cuales se encuentran positivos, dado que son indicadores de actividad, y pueden ser indicadores de la presencia de enfermedad aún en ausencia de síntomas y/o signos clínicos[6, 8].

C.N. se caracteriza por la alta incidencia de enfermedad metastásica. Debido a las características de dimensión de la enfermedad, la gran mayoría de los pacientes presentan compromiso de los ganglios cervicales al momento del ingreso, y es la biopsia de esta lesión la que proporciona el diagnóstico.

Los estudios imagenológicos como la Tomografía Axial Computada de Cráneo y la Resonancia Magnética Nuclear constituyen una de las bases para determinar la extensión de la enfermedad, especialmente en aquellos casos que presentan compromiso de la base del cráneo.

Los criterios de estadiaje y terapéutica utilizados para el manejo de la enfermedad en el niño se basan en los criterios utilizados en el adulto, es decir, con el uso de una triple modalidad terapéutica.

Debido a la localización de la lesión primaria a nivel de Nasofaringe, la Cirugía representa un papel único en la obtención del diagnóstico, mediante la realización de la biopsia adecuada que permita establecerlo.

El uso de Radioterapia y los beneficios que ella ofrece para el control de la enfermedad local ha sido bien establecido. Este método constituye actualmente la primera arma terapéutica en el manejo de estos enfermos[1, 3, 4, 7].

La quimioterapia antineoplásica ha demostrado efectividad en el tratamiento del C.N.: el uso de esquemas terapéuticos que incluyen CDDP y 5FU, así como MTX y Leucovorina, asociados a Radioterapia han permitido mejorar las cifras de supervivencia de los pacientes con C.N.

Estudios realizados han demostrado la superioridad de los esquemas que incluyen la Quimioterapia asociada a Radioterapia sobre aquellos que utilizan sólo Radioterapia como medida de terapia.

Existen estudios en niños y adolescentes que han demostrado excelentes resultados con el uso de 5FU, CDDP, MTX Y LEU en forma de quimioterapia de inducción por cuatro cursos previos a la administración de radioterapia[1, 3, 4, 7].

Actualmente, debido a la asociación demostrada entre CN y virus de Epstein-Barr se realizan estudio con el uso de Interferón y Aciclovir como modificadores de la respuesta biológica asociado a quimioterapia y radioterapia.

Los resultados en esta serie demuestran la infrecuencia de esta neoplasia en la infancia, dado que su incidencia en nuestra casuística fue menor del 1%. No encontramos diferencias con los reportes de la literatura con relación a las variables epidemiológicas incluidas en el estudio, y una vez más se confirma que en nuestros países los pacientes acuden a los centros especializados para diagnóstico y tratamiento con enfermedad avanzada.

En nuestra serie, el 90% de los pacientes correspondieron a Estadios IV, y en un 62,5% se obtuvo Respuesta Completa, demostrando la sensibilidad que presenta esta lesión a la terapia antineoplásica, observando, además, que las recaídas aparecieron en forma tardía, coincidiendo estos resultados con lo reportado a nivel mundial.

Concluimos en la necesidad de realizar estudios controlados multi-institucionales con un mayor número de pacientes que ayuden a establecer los verdaderos parámetros epidemiológicos de la enfermedad, la prevalencia del virus de Epstein-Barr en los mismos, y el diseño de esquemas terapéuticos que permitan obtener un mayor número de respuestas completas y elevación de las cifras de sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

1. Azli N, Armand JP, Rahal M, Wibault P, et al. Alternating chemoradiotherapy with cisplatin and 5-fluoracil plus bleomycin by continuous infusion for locally advanced undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type. Eur J cancer 1992;28 :1792.
2. Bears OH, Henson DE, Hutter RVP; Myers MH. editors American Joint Committee on Cancer: manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992.
3. Al-Sarraf M, LeBlanc M. Giri PGS, et al. Superiority of chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Proc Am Soc Clinical Oncol 1996;15:313.
4. Douglass EC, Fontanesi J, Ribeiro RC, Hawkins E. Improved long-term disease free-survival in nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. Proc Am Soc Clinical Oncol 1996;15:467.
5. Green MH, Fraumeni F, Hoover R. Nasopharyngeal cancer among young people in the United States: racial variations by cell type. J Natl Cancer Inst 1977;58:1267.
6. Klein G, Giovanella BC, Lindahl T, et al. Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx.Proc Natl Acad Sci USA 1974;71:4747.
7. Lobo-Sanahuja f, Garca I, Carranza A; Camacho A. Treatment and outcome of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx in childhood: a 13-year experience. Med Pediatr Oncol 1986;14:6
8. Naegele RF, Champion J, Murphy S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in American children: Epstein-Barr virus-specific antibody titer and prognosis. Int J Cancer 1982;29:209.
9. Shanmugarratnam K, Sobin L. Histological typing of uppers respiratory tumor, no 19 Geneva Worl Health Organization, 1978:32 tract.
10. Young JL, Miller RW, Incidence of malignant tumors un U.S. Children. J Pediatr 1975;86:254.