

11237  
33  
29°



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SECRETARIA DE SALUD

ANGIOFIBROMA JUVENIL DE NASOFARINGE: EXPERIENCIA  
CON EL USO DE 5 FLUORURACILO

TRABAJO DE INVESTIGACION  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTAS EN:  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A N

ALFONSO CERVERA UBIERNA  
MARCO A. BALANZARIO POBLANO



INP

MEXICO. D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Resumen.

El angiofibroma juvenil de nasofarínge (AJN), es un tumor histológicamente benigno, cuyo tratamiento ideal es la resección quirúrgica. En ocasiones el tumor es demasiado grande para lograr esto con seguridad, o bien, recidiva después de la cirugía, por lo que se han empleado tratamientos alternativos. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se ha utilizado la quimioterapia con 5 fluoruracilo para este propósito. Con el fin de conocer los resultados de este tratamiento, se revisó la experiencia de dicha institución con este tumor, encontrando que el 5 fluoruracilo como monodroga no reduce en forma significativa el tamaño de la lesión, aunque si produce mejoría transitoria de la sintomatología. Se concluye que la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección.

## Abstract.

The juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a histologically benign tumor, for which the ideal treatment is surgery. Sometimes this is not possible because of the tumor's size and also it may grow back after its removal. To treat patients on this conditions, several alternative approaches have been proposed. At the National Institute of Pediatrics we have used chemotherapy with 5 fluoruracile for this purpose. The institution's experience is revised, finding that the drug is not

in reducing the tumor's size, even though it relieves some of the symptoms, at least, temporarily. It is concluded that surgery is still the best way of treatment for this condition.

Palabras clave: angiofibroma juvenil de nasofarínge, 5 fluoruracilo, cirugía, tratamiento.

Key words: juvenile nasopharyngeal angiofibroma, 5 fluoruracil, surgery, treatment.

## Introducción.

El angiofibroma juvenil de nasofaringe (AJN) es una neoplasia histológicamente benigna (1), pero de comportamiento tan agresivo, por su tendencia a recurrir y destruir estructuras adyacentes al crecer, que algunos autores lo han considerado "clínicamente maligno" (2).

El tejido de origen de este tumor es desconocido. Desde el siglo pasado se han propuesto múltiples teorías, sin embargo, lo más aceptado ahora, como lo proponen Girgis y Fahmy, es que se desarrolla a partir de tejido paragangliónico que normalmente se encuentra en relación con la porción terminal de la arteria maxilar interna (1). Con respecto a su etiología, existe evidencia clínica y de laboratorio, que sugiere la participación de algún trastorno hormonal, particularmente de factores gonadotrópicos hipofisarios (3,4,5).

Parece ser un padecimiento exclusivo del sexo masculino; aunque existen reportes del tumor en el sexo femenino (2), es una situación suficientemente rara como para que otros investigadores pongan en duda el diagnóstico en estos casos (6).

Clásicamente ocurre entre los 10 y los 20 años de edad, con una media de 14 (7); se han reportado algunos pacientes de 8 años y después de los 25 (1).

Invariablemente afecta el foramen esfenopalatino, por lo que se ha postulado a este como su sitio de inicio (8); la historia natural del tumor no se conoce completamente y la ve

locidad de crecimiento es muy variable, sin embargo, se sabe que a partir del origen crece para extenderse a la porción posterior de la cavidad nasal y al seno esfenoidal, de donde se extiende a la fosa infratemporal, a través del foramen pterigopalatino. Desde ahí puede llegar a los tejidos blandos de la cara e introducirse a la órbita a través de la fisura orbitaria inferior, o bien hacia el piso medio de la base del cráneo (8), produciendo destrucción del hueso. La erosión ósea se produce básicamente por presión y efecto de masa. Siempre recibe irrigación de la arteria maxilar interna y, al crecer, desarrolla circulación colateral a partir de estructuras adyacentes (8).

El diagnóstico es básicamente clínico. Los hallazgos que se reportan con mayor frecuencia son epistaxis, obstrucción nasal, voz nasal, rinorrea, aumento de volumen a nivel de la región malar, proptosis, alteraciones en la visión, alteraciones en la audición y cefalea en forma decreciente (1,2,8,9). Las radiografías simples, generalmente confirman el dato clínico de tumor nasofaríngeo con las características antes descritas, y además pueden demostrar erosión ósea. La angiografía sigue considerándose esencial en el abordaje diagnóstico y de estadificación de la enfermedad (10), aunque la utilidad de la tomografía para establecer la extensión del tumor se cuestiona cada vez menos (9).

Existen varias formas de estadificar al tumor; en el INP hemos utilizado la publicada por Chandler en 1984 (8), que es

tablece cuatro categorías (ver tabla 1).

Desde el punto de vista del tratamiento, el uso de quimioterapia citotóxica se cuestiona todavía, pero puede tener utilidad en aquellos pacientes en quienes no es posible la resección completa (que es la forma ideal de tratamiento) (3), o bien, en los que presentan recurrencia. En el INP se ha dado tratamiento a un grupo de pacientes con AJN; se ha utilizado quimioterapia fundamentalmente a base de 5 fluoruracilo por vía intraarterial o intravenosa, cuando el tratamiento quirúrgico se ha considerado con pocas posibilidades de éxito o bien ante las recurrencias después de la cirugía. En base a las consideraciones anteriores y con el deseo de conocer los resultados obtenidos con esta modalidad de tratamiento se llevó a cabo este trabajo.

#### Material y Metodo.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes tratados en el INP desde enero de 1971 hasta diciembre de 1992 con AJN. Para efectos del reporte se incluyó únicamente a aquellos expedientes en los que existe diagnóstico histopatológico de este tumor, llevado a cabo por el servicio de Patología de dicha institución. Se excluyó a todos los expedientes que no contaban con registro escrito del diagnóstico y se eliminó a aquellos que, por estar incompletos, no proporcionaban la información requerida. Se investigaron los siguientes

datos: edad al diagnóstico, sexo, duración de las manifestaciones clínicas antes del diagnóstico, manifestaciones clínicas, forma inicial de tratamiento y sus resultados, así como las formas alternativas de tratamiento que fueron utilizadas en caso de fallar la forma inicial; finalmente, se recabó información sobre el estado actual de los pacientes.

Dado que muchos pacientes fueron tratados antes de 1984, en que se introdujo la estadificación de Chandler, la estadificación que se menciona en los resultados se hizo en forma retrospectiva, a partir de los datos de los expedientes.

#### Resultados.

Entre enero de 1971 y diciembre de 1991 se ha dado tratamiento a 129 pacientes con AJN. Los expedientes de 21 de ellos no fueron incluidos en el siguiente reporte, por cualquiera de los motivos antes mencionados. Los resultados que a continuación se describen, son producto de la investigación de 108 expedientes.

El padecimiento se presentó entre los 9 y los 17 años de edad, con una media de 13. El sexo es masculino en el 100% de los casos. Se presentaron a consulta con manifestaciones clínicas de entre 6 y 21 meses de evolución, con una media de 8. Las manifestaciones clínicas fueron similares a lo que se reporta en la literatura (ver tabla 2); el síntoma más común fue la obstrucción nasal de grado variable, que se

presentó en todos los pacientes, seguida de la epistaxis que se observó en el 93%; sigue la rinorrea mucopurulenta en el 67% y, posteriormente, el tumor facial en el 43%. La cefalea y las alteraciones de la visión estuvieron presentes en el 6 y 1.8% respectivamente. Es de llamar la atención que no se encontraron alteraciones en la audición ni proptosis.

La distribución por estadios se muestra en la tabla 3. Es evidente que predominan los estadios avanzados (III y IV), que constituyen el 64.8% de todos los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico, ya sea con la idea de reseca completamente el tumor, o con fines de diagnóstico. Sesenta y tres pacientes fueron sometidos a resección como forma inicial de tratamiento (ver cuadro 1); 3 de estos fueron estadificados como I, 35 como II, 20 estadio III y 5 como IV; 55 de ellos se reportaron como sin actividad tumoral después de la intervención: 3 estadio I, 35 estadio II, 16 estadio III y 1 estadio IV; la vigilancia en estos pacientes va de 2 a 134 meses, con una media de 93. Hubo 6 recidivas en este grupo: 4 estadio III y 2 estadio IV; tres de ellos abandonaron el tratamiento antes de recibir otra modalidad (3 estadio III y 1 estadio IV), los tres restantes se describen posteriormente. Un paciente en estadio IV falleció por sangrado incoercible en el postoperatorio inmediato. Las complicaciones no letales de la cirugía fueron sangrado (cuya magnitud es difícil de evaluar a partir de los expedientes) y fiebre; esta última esta descri

ta en el 28% de los expedientes y se resolvió sin dificultades, en algunos pacientes, con antibióticos y, en otros, sin necesidad de tratamiento.

Cuarenta y cinco pacientes recibieron quimioterapia como forma inicial de tratamiento. Inicialmente a todos se les administró monoterapia con 5 fluoruracilo; 35 de ellos fueron sometidos a cateterización de la arteria maxilar interna y el medicamento se infundió a través de esta vía; solo 11 de ellos continuaron con esta técnica por mas de un curso, ya que en el resto, después del primero, se cambió a la vía intravenosa; la droga se administró a razón de 10 mg/K/día hasta que se presentara toxicidad a la médula ósea o complicaciones por el catéter"; esto último motivó el retiro del mismo en todos los pacientes, pues se presentaba dolor e inflamación local o el catéter se ocluía. Los 10 restantes recibieron el medicamento por vía intravenosa desde el inicio, a razón de 250 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días. La distribución por estadios en estos pacientes fue la siguiente: 26 III y 19 IV; además los tres que recidivaron después de cirugía y que continuaron en tratamiento fueron sometidos a esta modalidad. La indicación fué: tumor irreseccable en 45 y recidiva después de la cirugía en 3. Son muy pocos los expedientes en que se detalla en forma objetiva la medición de la respuesta; en todos se describe mejoría de los síntomas, particularmente disminución, incluso, desaparición de la epistaxis, sin embargo, la obstrucción nasal nunca dejó de estar presente. Después de un nú

mero variable de cursos (entre 4 y 12), administrados cada 3 a 4 semanas, se sometía a los pacientes a vigilancia. Después de 3 a 6 meses de haber suspendido la quimioterapia, los síntomas recurrieron en todos, por lo que fueron sometidos a otras modalidades de tratamiento, aunque es importante notar que 21 abandonaron el seguimiento; de los 27 restantes 8 recibieron alguna otra combinación de medicamentos (ver tabla 3); de estos, dos más abandonaron el seguimiento y 6, por respuesta nula, fueron sometidos posteriormente a radioterapia y serán descritos posteriormente.

Los 19 que no recibieron otros esquemas de quimioterapia (estadificados como III) fueron sometidos a una o más intervenciones quirúrgicas, 16 con buenos resultados y 3 con recurrencia y abandono del tratamiento.

Seis pacientes fueron sometidos a radioterapia por falla a un segundo esquema de quimioterapia. Dos se perdieron a la vigilancia antes de completar el tratamiento planeado; dos no tuvieron respuesta y fueron sometidos a cirugía en forma exitosa y 2 se encuentran libres de enfermedad a 16 y 13 meses respectivamente.

Es importante mencionar que 68 pacientes fueron sometidos a embolización como preparación para cirugía. Se presentaron complicaciones en 86% de ellos; hubo fiebre en 65% de ellos, que llegó a producir retraso en la intervención quirúrgica de hasta 20 días. Hubo alteraciones mentales como confusión y somnolencia en 22%, sin que se demostraran fenómenos

embólicos, pero estos se presentaron en el 23% de los pacientes; la mayoría fueron cerebrales pero, incluso, en uno hubo embolismo a la arteria axilar. La mitad de estos fenómenos embólicos dejaron secuelas permanentes como hemiparesias, parálisis faciales y otras.

#### Discusion.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con AJN (3,9). Existen algunos pacientes en quienes, por la extensión del tumor esto no es posible (3). En estos pacientes se ha utilizado embolización del tumor o la quimioterapia hormonal (3); los resultados que se reportan son buenos, sin embargo, la experiencia en el INP con embolización es mala por la alta morbilidad que se deriva del procedimiento, y los estrógenos jamás se han utilizado. En otros pacientes, el tumor recurre después de la cirugía. Esto ha motivado el uso de radioterapia y quimioterapia como alternativas. En la literatura internacional existen dos reportes que describen excelentes resultados con el uso de agentes citotóxicos (12,13). La justificación para el uso de estos medicamentos en un tumor histológicamente benigno, obviamente radica en el potencial del tumor para producir destrucción bsea y deformidad facial, así como introducirse a la cavidad craneana y de producir sangrados masivos en aquellos pacientes en que no se consigue la curación mediante cirugía.

Los resultados con el uso de 5 fluoruracilo en el INP sugieren que este no es el agente ideal, si es que la quimio terapia citotóxica tiene algun papel en el tratamiento de estos pacientes. Aunque no existe manera de confirmarlo con estos resultados, parecería que el medicamento facilita la intervención quirúrgica, lo cual pudiera deberse a alguna re ducción del tumor, o bien, a algún cambio que disminuye las posibilidades de sangrado trans y postoperatorio. La utilidad de los otros agentes no puede evaluarse con los resultados de este trabajo, dado el pequeño numero de pacientes tratados con ellos y la falta de seguimiento.

El numero de pacientes tratados con radioterapia evita que sea posible sacar conclusiones con respecto a esta modali dad, si bien, la literatura sugiere que es efectiva y segura.

#### Conclusiones.

La quimioterapia con 5 fluoruracilo en pacientes con AJN no produce reducción significativa del tumor, aunque si redu ce, cuando menos en forma temporal, algunas de las manifesta ciones clínicas.

La radioterapia es un tratamiento alternativo a la ciru gía, cuando esta no es posible, o ante la presencia de recu rrencias en este padecimiento. No existe experiencia suficien te en el INP como para establecer la eficacia y seguridad de esta modalidad de tratamiento.

ESTE TEXTO NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

IN THE CIRCUIT COURT OF THE FIRST JUDICIAL CIRCUIT IN AND FOR THE COUNTY OF ALAQUA, FLORIDA

Case No. 14-10000

IN RE: THE ESTATE OF JAMES EARL RAY, JR., DECEASED

Case No. 14-10000

CUADRO 1

ESTADIFICACION DEL ANGIOFIBROMA JUVENIL DE NASOFARINGE

ESTADIO I	TUMOR CONFINADO A LA NASOFARINGE.
ESTADIO II	TUMOR QUE SE EXTIENDE A LA CAVIDAD NASAL Y/O AL SENO ESFENOIDAL.
ESTADIO III	TUMOR QUE INVOLUCRA A UNO O MAS DE LOS SIGUIENTES: SENOS MAXILAR O ETMOIDAL, FOSAS INFRATEMPORAL O PTERIGOMAXILAR Y/O ORBITA Y/O MEJILLA.
ESTADIO IV	TUMOR QUE SE EXTIENDE A LA CAVIDAD CRANEANA.

TABLA 2

MANIFESTACIONES CLINICAS MAS COMUNES

OBSTRUCCION NASAL	100%
EPISTAXIS	93%
RINORREA MUCOPURULENTA	67%
TUMOR FACIAL	43%
CEFALEA	6%
ALTERACIONES DE LA VISION	1.8%

TABLA 3

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ALTERNATIVOS

VAC (vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> + actinomi  
cina D 15 mcg/K X 3 dias + ciclo  
fosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>).

VDC (vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> + adriamici  
na 50 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida  
600 mg/m<sup>2</sup>).

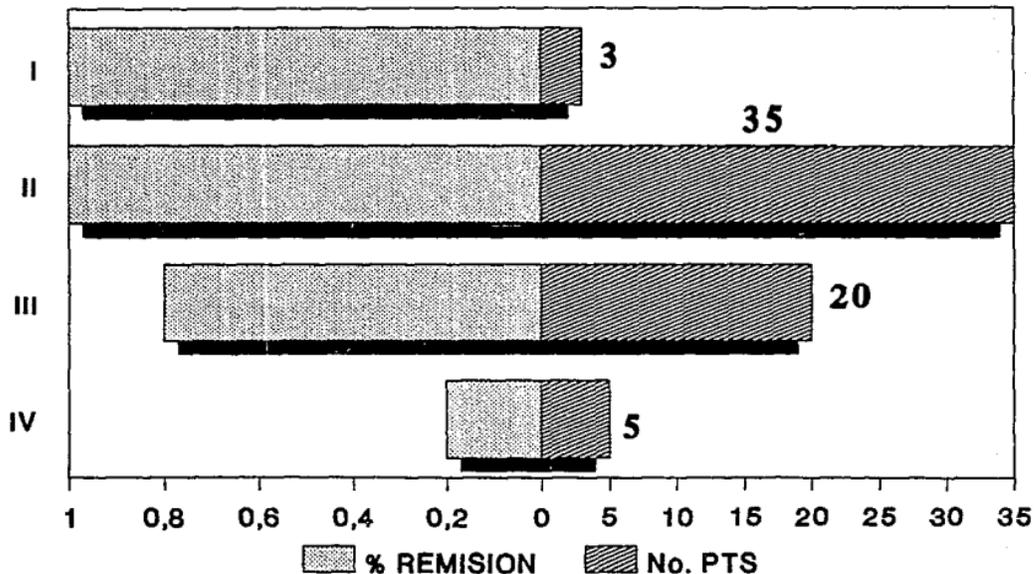
CDD (cis platino 120 mg/m<sup>2</sup> + adriam  
cina 50 mg/m<sup>2</sup> + DTIC 400 mg/m<sup>2</sup>).

# ANGIOFIBROMA JUVENIL DE NASOFARINGE

% DE REMISION CON CIRUGIA POR ESTADIOS

CUADRO 1

-14-



**Bibliografia.**

1. Girgis I.H., Fahmy S.A.: Nasopharyngeal fibroma: its histopathological nature. *J. Laryngol Otol.*, 87:1107-1123, 1973.
2. Fitzpatrick P.J., Briant D.R., Berman J.M.: The nasopharyngeal angiofibroma. *Arch. Otolaryngol.*, 106:234-236, 1980.
3. Chatterji P., Soni N.K., Chatterji S.: A few points in the management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J. Laryngol. Otol.*, 98: 489-492, 1984.
4. Johns M.E., MacLeod R.M., Cantell R.W.: Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope*, 90:628-634, 1980.
5. Walike J.W. Mackay B.: Nasopharyngeal angiofibroma: light and electron microscopic changes after stilbestrol therapy *Laryngoscope*, 80:1109-1121, 1970.
6. Apostol J.V., Frazell E.L.: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Cancer*, 18:869-873, 1965.
7. Cangir A.: Miscellaneous childhood tumors en *Clinical Pediatric Oncology*, Fernbach D.J. y Vietti T.J. editores, Mosby Year Book, St. Louis Missouri, EUA, 1991. Pag:627-645.
8. Chandler J.R., Moskowitz L., Goulding R., et al: Nasopharyngeal angiofibroma: staging and management. *Ann. Otol.Rhinol Laryngol*, 93:322-329, 1984.
9. Grybauskas V., Parker J., Friedman M.: Juvenile Nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Clin North Am*, 19:647,657, 1986.

10. Sessions R.B., Wills P.I., Alford B.R., et al: Juvenile Nasopharyngeal angiofibroma: radiographic aspects. Laryngoscope, 86:2-18, 1976.
11. Cummings B.J., Blend R., Keane T., et al: Primary radiation therapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Laryngoscope, 94:1599-1605, 1984.
12. Goepfert H., Cangir A., Lee Y.: Chemotherapy for aggressive juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Arch Otolaryngol, 111:285-289, 1985.
13. Goepfert H., et al: Chemotherapy for locally aggressive - head and neck tumors in the pediatric age group. Desmoid fibromatosis and nasopharyngeal angiofibroma. Am. J. Surg 144:437-444, 1982.