



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SERVICIO DE ONCOLOGIA

**TUMORES DE NASOFARINGE;
EXPERIENCIA A 5 AÑOS EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**

Tesis presentada por:

Dr. Néstor Aguilar Salto

Para obtener el Título de Especialidad en:

Cirugía Oncológica

Asesor de Tesis: Dr. Arturo Hernández Cuéllar

México, Distrito Federal, 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**TUMORES DE NASOFARINGE;
EXPERIENCIA A 5 AÑOS EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

UNIDAD DE ONCOLOGIA

Dr. Arturo Hernández Cuéllar

Dr. Edgar Roman Bassaure
Titular del Curso Cirugía Oncológica

Dr. Arturo Hernández Cuéllar
Asesor de Tesis y Jefe de Enseñanza Oncología

Dr. Edgar Román Bassaure
Jefe del Servicio de Oncología

Dr. Eduardo Lino Cardiel Marmolejo
Jefe de Enseñanza

Dr. Pelayo Vilar Puig
Jefe de Postgrado UNAM

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que siempre me han apoyado moral, física y economicamente durante todos estos años, a mi esposa Rosa por su tiempo y comprensión, a Bruno por hacer mi vida aún mas feliz y a todos los maestros que he tenido a lo largo de mi carrera como cirujano

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
1. Problema	3
2. Hipótesis	3
3. Antecedentes	4
4. Objetivo	17
4.1 Objetivos específicos	17
5. Justificación	17
6. Diseño	18
6.1. Tipo de investigación	18
6.2. Grupo problema	18
6.2.1. Grupo Testigo	18
6.2.2. Tamaño de la muestra	18
6.2.3. Criterios de Inclusión	18
6.2.4. Criterios de Exclusión	18
6.2.5. Criterios de Eliminación	18
6.3. Cédula de Recolección de Datos	19
6.3.1. Definición de Variables	19
6.4. Descripción general del estudio	19
6.5. Calendario de Actividades	20
6.6. Análisis de datos	20
6.7. Métodos matemáticos para el análisis de los datos	20
7. Recursos	21
7.1. Humanos	21
7.2. Físicos	21
8. Costo de la Investigación	21
9. Aspectos éticos	21
10. Resultados	22
11. Discusión	24
12. Conclusión	26
13. Bibliografía	27

RESUMEN

Objetivo: Se describen y analizan los resultados obtenidos en el manejo de los pacientes con Tumores de Nasofaringe en el período comprendido de 2009 al 2014 en el servicio de Oncología del Hospital General de México

Material y Métodos: Estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo en 21 pacientes tratados en el Servicio de Oncología del Hospital General de México con diagnóstico de Tumor de Nasofaringe. Las variables a analizar fueron: Sexo, Edad, tiempo de evolución, presentación clínica, .diagnosticos histopatologicos, sangrado, estadios anatomopatologicos

Resultados: Se trataron 15 pacientes con algún tumor de nasofaringe (nasoangiofibroma, cordoma, fibroma osificante, carcinoma), con una relación mujer-hombre de 2:1, la edad mayor de presentación fue entre la 2ª y 3ª décadas de la vida. Con un tiempo de evolución de 6 a 12 meses en promedio, las principales manifestaciones clínicas fueron: Obstrucción nasal (17%), Epistaxis (11%), Cefalea (11%), Dolor (9%), Hipoacusia (9%), Rinorrea (8%) Pérdida de agudeza visual (6%), Disfonia (6%), Diplopia (6%), los diagnósticos histopatológicos correspondieron a (60%) nasoangiofibroma, (20%) Carcinoma epidermoide, (7%) Carcinoma adenoide, (7%) Fibroma osificante, (7%) Cordoma Correspondiendo un (73%) a tumores benignos y (27%) a tumores malignos, de los pacientes con tumores malignos el 100% se diagnosticó en etapas avanzadas. El seguimiento de los pacientes fue pobre ya que solo el 20% de los pacientes tuvo un seguimiento mayor de 2 años.

Discusión y Conclusión: Los tumores de nasofaringes son poco comunes en nuestro servicio similar a lo reportado en las zonas no endémicas, la edad más común de presentación en nuestra unidad fueron la segunda y tercera décadas de la vida en tumores benignos y similar en tumores malignos. La sintomatología principal en los tumores benignos son la obstrucción nasal, dolor y epistaxis y en los carcinomas fue hipoacusia y obstrucción nasal

Las estirpes histológicas más comunes de tipo benigno es el nasoangiofibroma y en las histopatologías malignas fue el carcinoma epidermoide o Tipo 1 según la OMS

El tratamiento de elección en tumoraciones benignas es la resección oncológica, siendo en el caso de los nasoangiofibromas mejor una embolización preoperatoria y en los carcinomas de nasofaringe es la radioterapia

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la nasofaringe son poco frecuentes y pueden presentarse a cualquier edad. La rinofaringe posee una región mucosa constituida por tejido linfático, glándulas salivares menores y tejido conjuntivo; y un componente epitelial también variable, con epitelio respiratorio cilíndrico ciliado, pluriestratificado escamoso y uno intermedio, llamado de transición. Debido a la diversa histología de la zona, frente a una lesión existen múltiples diagnósticos diferenciales. Los más importantes, por frecuencia y relevancia clínica, son el angiofibroma, el carcinoma nasofaríngeo y los linfomas ⁽¹⁾

En cuanto al nasoangiofibroma juvenil es un tumor nasofaríngeo benigno, altamente vascularizado que es de presentación casi exclusiva de adolescentes masculinos (14- 18 años), con alta morbi-mortalidad por la hemorragia que genera y por la destrucción local secundaria a su patrón de crecimiento. La presentación en mujeres exige de un estudio cromosómico o de otros diagnósticos diferenciales. El sitio de origen exacto aún es controversial. Se cree que se localiza en el bode posterosuperior del forámen esfenoalatinado y de allí se extiende a la cavidad nasal, senos paranasales, fosa pterigomaxilar, infratemporal, intraorbitaria e intracraneal ⁽²⁾

La incidencia reportada es casi del 0.5% al 0,05% (3,4) de todos los tumores de cabeza y cuello con una incidencia de 1:5000-60000

La introducción de la embolización ha disminuido la morbi-mortalidad intraquirúrgica porque permite mayor control vascular de la lesión. Adicionalmente, el manejo es quirúrgico principalmente y se reserva el uso de otras terapias cuando la lesión se considera irresecable

El cáncer de la nasofaringe (también denominada cavum o epifaringe) es un carcinoma en más del 90% de los casos, de los que el carcinoma nasofaríngeo de tipo indiferenciado es el más frecuente ^(5,7)

Al contrario que los demás carcinomas de las vías aerodigestivas superiores, el cáncer de nasofaringe, sobre todo en las zonas de endemia, afecta a pacientes más jóvenes (de los que un 5-10% son niños menores de 18 años), a menudo no fumadores ni bebedores de alcohol, y tiene una relación especial con el virus de Epstein-Barr (VEB) ^(6,8)

El perfil del cáncer de nasofaringe es parecido a del cáncer evolutivo con un potencial metastásico visceral elevado (hueso, pulmones, hígado), que es la causa principal de fracaso terapéutico

El acceso quirúrgico a la nasofaringe es difícil y debido a que es un padecimiento con una elevada sensibilidad a la radioterapia y quimioterapia, convierte a estas últimas en los pilares de tratamiento

Presentamos la experiencia obtenida en la Unidad de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital General de México en el manejo de los pacientes con tumores de nasofaringe durante un período de 5 años.

1. PROBLEMA

Cuál ha sido la evolución y manejo de los pacientes con tumores de Nasofaringe atendidos en la unidad de Cabeza y Cuello en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

2. HIPÓTESIS

Los tumores de nasofaringe son aún menos frecuentes y se diagnostican en estadios clínicos más avanzados en la unidad de Cabeza y Cuello del servicio de Oncología del Hospital General de México comparadas con referencias nacionales e internacionales así como variabilidad en su presentación clínica.

3. ANTECEDENTES

HISTORIA

Hipócrates, el padre de la medicina, mencionó la existencia de una masa nasal aproximadamente en el siglo IV antes de Cristo. Este se refería al conocido Nasofibroma Juvenil como a un pólipo. Los tumores fibrosos de la cavidad nasal fueron reportados también desde la antigüedad; los griegos, árabes, romanos los denominaban “pólipos nasales” y hacían referencia a estos como pólipos nasofaríngeos que causaban obstrucción nasal.⁽⁹⁾

Muy posteriormente en el año de 1841, Liston describe la primera cirugía para reseca esta masa vascular. En el año 1947 Chelius describe que este tipo de masa tiene relación con pacientes que están en la etapa de la pubertad. En el año de 1878, Verneuli reporta estas masas como de origen embriológico de consistencia fibrocartilaginosa.

Carnochan en el año de 1858 fue quien primero se acercó al abordaje de la fosa pterigopalatina, zona anatómica directamente relacionada con los tumores vasculares juveniles que invaden esta área⁽⁹⁾.

No fue sino hasta el año de 1906 que el Dr. Chauveau acuña el término de “nasofibroma”. Freeberg en 1940 denota las características vasculares e inicia el término “angiofibroma”.

Aurebukh en 1936 reseco por primera vez el paladar duro para acceder a la fosa pterigomaxilar.

En 1944, se inicia la cirugía de la celda parotídea accediendo de forma transparotídea para la resección de los tumores ubicados en la fosa pterigomaxilar.

En 1971, Nomoura propone la técnica trans-sinusal accediendo de forma subperióstica a la fosa pterigomaxilar. Dos años después, en el año 1973 Grigis propone que las lesiones vasculares de la rinofaringe pueden surgir a partir de tejido paraganglionar adyacente a las ramas terminales de la arteria maxilar interna.

Desde ese momento se han propuesto un sin número de teorías etiológicas, abordajes quirúrgicos y clasificaciones, conjunto de información que estimula la revisión de este capítulo ⁽²⁾

Las primeras publicaciones referentes al cáncer nasofaríngeo datan de 1901, con la descripción de 14 casos de Jackson et al y, después, con la de 22 pacientes en 1922 por New, seguida de la de Digby en 1941, que constaba de 114 pacientes ⁽⁵⁾.

ANATOMIA

La nasofaringe (cavum, rinofaringe o epifaringe) es una cavidad aérea de forma cúbica, que constituye la parte superior retronasal de la faringe, situada por detrás de las fosas nasales, bajo la base del cráneo y por encima de la orofaringe. Se trata de una estructura de difícil acceso a la visión directa (Figs. 1 y 2). La cara superior, o techo del cavum, está constituida por una mucosa que reviste la apófisis basal del occipital, la parte adyacente del cuerpo del esfenoides y el ligamento atlantooccipital anterior. La pared posterior consta del clivus y de las dos primeras vértebras cervicales. Las paredes laterales son sobre todo de tipo musculoponeurótico, y en la parte anterior, a nivel de la cara medial de la apófisis pterigoides sólo están formadas por aponeurosis.

La nasofaringe se relaciona en su parte anterior con:

- las fosas nasales y las coanas;
- los senos maxilares, el etmoides y el fondo de las cavidades orbitarias. Las relaciones posterosuperiores se establecen con la base del cráneo:
- el cuerpo del esfenoides;
- la apófisis basal del occipital y el cuerpo de las dos primeras vértebras cervicales;
- a través del esfenoides y del occipital, con la fosa craneal media, el seno cavernoso y los nervios craneales (V y VII), la fosa cerebelosa, el tronco del encéfalo y los pares X y XI (agujero yugular) y XII (agujero condíleo anterior). La nasofaringe se comunica en sus partes laterales con:

- la trompa de Eustaquio y la fosita de Rosenmüller;
- El espacio parafaríngeo, que es la zona de paso del eje carotidoyugular, los nervios mixtos y el simpático cervical.
- En su parte inferior, se relaciona con el velo del paladar y con los pilares de la amígdala.
- En la parte anterior, la nasofaringe se comunica con las cavidades nasales a través de las coanas.

El drenaje linfático de la nasofaringe se realiza hacia los ganglios retrofaríngeos, que son inaccesibles a la exploración clínica, pero pueden detectarse mediante un estudio con tomografía computarizada (TC) o con resonancia magnética (RM), yugulocarotídeos altos, espinales altos y supraclaviculares

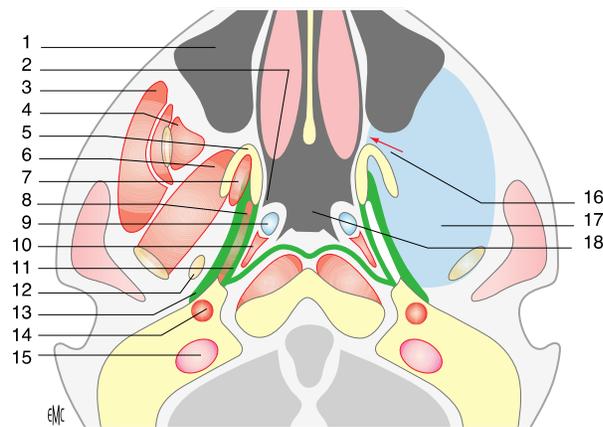


Fig 1. Corte anatómico axial que pasa por la nasofaringe. 1. Seno maxilar; 2. orificio tubárico; 3. músculo masetero; 4. músculo temporal; 5. apófisis pterigoides; 6. músculo pterigoideo lateral; 7. músculo pterigoideo medial; 8. músculo tensor del velo; 9. cartílago tubárico; 10. músculo elevador del velo; 11. fascia faringobasilar; 12. nervio mandibular; 13. aponeurosis del músculo pterigoideo; 14. arteria carótida interna; 15. vena yugular; 16. fosa pterigopalatina; 17. espacio masticador; 18. cavum.

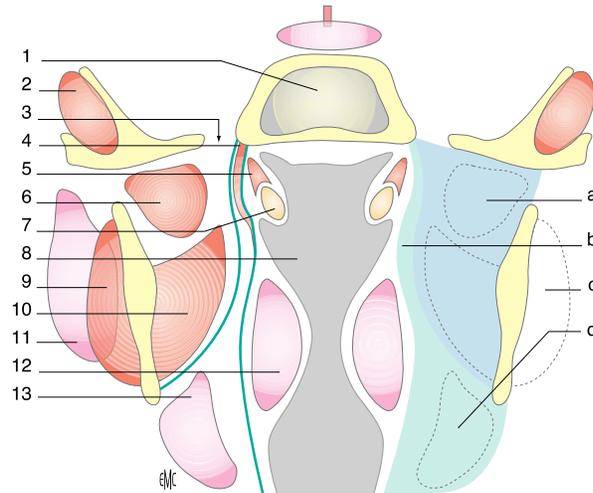


Fig 2 Corte anatómico coronal que pasa por la nasofaringe. 1. Seno esfenoidal; 2. músculo temporal; 3. agujero oval; 4. músculo tensor del velo; 5. músculo elevador del velo; 6. músculo pterigoideo lateral; 7. cartílago tubárico; 8. orificio tubárico; 9. músculo masetero; 10. músculo pterigoideo medial; 11. parótida; 12. amígdala palatina; 13. glándula submandibular; a. fosa infratemporal; b. espacio preestiloideo; c. espacio maxilar; d. espacio submandibular.

HISTOLOGIA

La mucosa nasofaríngea está formada esencialmente por un epitelio de superficie cuya estructura es variada y que se apoya en una membrana basal, así como por un corion con más o menos abundancia de folículos linfoides.

La nasofaringe consta de tres tipos de epitelio: plano estratificado no queratinizado, pseudoestratificado ciliado de tipo respiratorio e intermedio de transición.

El corion está compuesto por glándulas salivales accesorias en racimo, formadas por acinos de tipo mucoso y seroso, así como por folículos linfoides de centro germinativo agrupados a nivel de la amígdala faríngea de Luschka. También se encuentra un infiltrado inflamatorio difuso compuesto de linfocitos, plasmocitos y células de tipo histiocito-macrófago, dispersas por la mucosa y que a veces infiltran el epitelio de superficie.

TUMORES DE NASOFARINGE

Los tumores de la nasofaringe son poco frecuentes y pueden presentarse a cualquier edad. La nasofaringe posee una región mucosa constituida por tejido linfático, glándulas salivares menores y tejido conjuntivo; y un componente epitelial también variable, con epitelio respiratorio cilíndrico ciliado, pluriestratificado escamoso y uno intermedio, llamado de transición. Debido a la diversa histología de la zona, frente a una lesión existen múltiples

diagnósticos diferenciales los que se describen en la Tabla 1. Los más importantes, por frecuencia y relevancia clínica, son el angiofibroma, el carcinoma nasofaríngeo y los linfomas⁽¹⁾

<p>Tumores benignos de la rinofaringe</p> <ul style="list-style-type: none">• Tu glándulas salivales• Malformaciones congénitas:<ul style="list-style-type: none">- Rinofaringe: bolsa de Rathke, quiste de Tornwaldt- Derivados cavidades perinasales: quiste dermoide, glioma, encefalocele• Tu conjuntivos: fibroma, hiperplasia adenoídea• Infeccioso: tuberculosis, sífilis terciaria (goma sífilítico)• Tu cartilaginoso: condroma, fibrocondroma• Tu vasculares: hemangiomas, linfangiomas, glomus• Meningocele-mielomeningocele• Procesos granulomatosos: Wegener, sarcoidosis• Displasia fibrosa: polioestótica, monostótica, Sd Albright• Otros: neurofibroma, mixoma, amiloidosis, osteomas, lipoma, histiocitosis <p>Tumores intermedios de la rinofaringe (histología benigna, pero clínicamente invasivo)</p> <ul style="list-style-type: none">• Papilomas: invertido, células cilíndricas• Hemangiopericitoma• Angiofibroma nasofaríngeo <p>Tumores malignos de la rinofaringe</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma epidermoide<ul style="list-style-type: none">- WHO 1: queratinizado, bien diferenciado- WHO 2: no queratinizado- WHO 3: indiferenciado/linfoepitelioma• Carcinoma no epidermoide<ul style="list-style-type: none">- Adenocarcinoma- Indiferenciado• Otros<ul style="list-style-type: none">- Sarcoma: rhabdomyosarcoma (es el tumor mas frecuente en niños)- Linfoma: linfoma de Burkitt, LNH, EH- Teratoma- Neuroestesioblastoma- Plasmocitoma• Metástasis: melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de células renales
--

ANGIOFIBROMA NASOFARÍNCEO JUVENIL

Características

Es considerado el tumor «benigno» más frecuente de la nasofaringe. Fue descrito por primera vez por Hipócrates en el siglo V a.C. El primero en utilizar el término de angiofibroma (ANJ) fue Friedberg, en 1940. La incidencia reportada es de 1:5.000-60.000(10-12), representando el 0,05 a 0,5% de los cánceres de cabeza y cuello, siendo más frecuente en regiones de Egipto y Asia. Si bien es un tumor histológicamente benigno, tiene un comportamiento localmente invasivo⁽¹²⁾ y se ha reportado su transformación maligna en algunos casos⁽¹³⁾, hacia formas

sarcomatosas o carcinomatosas. Hay reportes de regresión espontánea del tumor⁽¹⁴⁾. Es difícil conocer exactamente su punto de implantación, describiéndose generalmente el borde súperoexterno del margen coanal, en relación íntima con el agujero esfeno palatino.

Su principal característica es ser muy vascularizado. La irrigación es dada principalmente por la arteria maxilar interna (rama terminal de la carótida externa). Sin embargo, a medida que crece e invade, se agregan la arteria faríngea ascendente, occipital, palatina mayor, facial y temporal superficial. En los tumores puede participar la arteria carótida interna y el sistema arterial contralateral. Por este motivo la importancia de la angiografía preoperatoria.

El nasoangiofibroma es un tumor del sexo masculino. Algunos autores señalan que en casos de nasoangiofibroma en mujeres se debe revisar la histología y realizar un cariotipo^(10,11). La edad más común de presentación es la segunda década de la vida, pero hay casos descritos a cualquier edad. En menores de 12 años el ANJ es de peor pronóstico por presentar mayor vascularización, invasión intracraneal y alta recurrencia⁽¹⁵⁾.

Etiopatogenia

El origen del ANJ es aún desconocido. Existen diversas hipótesis sobre su origen, describiéndose en el periostio ventral del cráneo, restos del conducto craneofaríngeo o del fibrocartilago embrionario en la zona de unión del basioccipucio y hueso esfenoides⁽¹⁶⁾. En 1959, Schiff señaló que sería tejido vascular ectópico en la rinofaringe sensible a hormonas sexuales, similar al observado en los cornetes⁽¹⁷⁾. En 1973, Girgis demuestra la similitud anatomopatológica del ANJ con células paraganglionares, proponiendo que el ANJ sería una especie de paraganglioma de la arteria maxilar interna⁽¹⁶⁾. Recientemente existen 2 nuevas teorías:

- Hormonogénesis determinada por factores de crecimiento «insulina like», como el IGF II, o con receptores hormonales para testosterona y DHT^(18,19).
- Alteraciones genéticas que puedan explicar la predilección por el género masculino. Los estudios actuales no han encontrado alteración en los cromosomas sexuales, pero se ha visto sobreexpresión de grupos de genes, como los de la familia Ha-ras, que pudieran estar implicados en la patogénesis del ANJ.

Clínica

Además de los síntomas generales descritos, están los más característicos del ANJ que son:

epistaxis recurrente unilateral (45-60%) y obstrucción nasal (80-90%)⁽²⁰⁾. En el examen físico, en el 80% de los casos se observa en fosa nasal una masa lisa, friable, unilateral, nodular, de color rojo-rosado y, más infrecuente, mucosa ulcerada. También puede presentarse proptosis (15%) y OME unilateral. Se ha descrito manifestaciones neurológicas por invasión endocraneal hasta en 10% a un 20% de los casos (20).

Estudio

La radiografía simple puede demostrar abombamiento de la pared posterior del seno maxilar, pero dada su baja sensibilidad y especificidad no es recomendable, debiendo utilizar una TC y/o una RNM. La angiografía es esencial para el estudio, diagnóstico y tratamiento, pues permite conocer la irrigación y realizar la embolización prequirúrgica. Esta permite obstruir la arteria nutricia y provocar una trombosis progresiva alrededor de los vasos distales más pequeños. Mientras más selectiva es la embolización, menor es el riesgo de complicaciones, pero mayor el riesgo de sangrado operatorio. Recientemente se ha descrito la embolización endotumoral vía intranasal perioperatoria en forma aislada o como complemento en casos de tumores muy extensos ^(21,22). No es recomendable la biopsia.

Clasificación

Existen diferentes clasificaciones para el Angiofibroma Nasofaríngeo Juvenil universalmente aceptadas. Estas clasificaciones pretenden la estadificación del tumor para plantear el abordaje quirúrgico, determinar la probabilidad de realizar una escisión completa y sus posibles dificultades y complicaciones.

Hacia 1980, Johns propone una clasificación para éste tipo de tumor pero no fue ampliamente aceptada. Posteriormente Chandler⁽²³⁾, se basa en la estadificación según el cáncer nasofaríngeo, pero por dicha razón no era viable su aceptación. Sessions⁽²⁴⁾ en 1981 realiza otra clasificación que posteriormente es modificada por Radkowski. También el doctor Ugo Fish en 1983⁽²⁵⁾ diseña otra clasificación que luego sería revisada por Andrews ⁽²⁶⁾. En términos prácticos, la clasificación que es utilizada actualmente por ser completa y descriptiva es la reportada por Radkowski.

Las clasificaciones se basan en imágenes obtenidas mediante la tomografía computarizada así como la resonancia magnética nuclear

Clasificación del NASOANGIOFIBROMA JUVENIL

Sessions y col 1981(8)	Chandler y col 1984(7)	Radkowski y col 1996(12)
IA Limitado a nariz y/o nasofaringe	I Tumor confinado a la bóveda nasofaríngea	IA Limitada a nariz y/o bóveda nasofaríngea
IB Extensión a un seno paranasal	II Tumor extendido a cavidad nasal o seno esfenoidal	IB Extensión a 1 ó más senos paranasales
IIA Mínima extensión a FPM	III Tumor extendido a seno maxilar, etmoides, FPM, órbita y/o mejilla	IIA Mínima extensión en la fosa FPM
IIB Extensión completa a la FPM con o sin erosión de hueso orbitario	IV Intracraneal	IIB Ocupación total de la FPM con o sin erosión del hueso orbitario
IIC Fosa infratemporal con o sin invasión de mejilla		IIC II B + erosión de apófisis pterigoides
III Extensión intracraneal		IIIA Erosión de base cráneo – mínima extensión intracraneal
		IIIB Erosión de base cráneo – extensa extensión intracraneal con o sin seno cavernoso
Fisch y col (1983)(9)	Andrews y col (1989)(10)	
I Tumor limitado a la cavidad nasal, nasofaringe, sin destrucción ósea	I Tumor se limita a la cavidad nasal	
II Invade la fosa pterigomaxilar, senos paranasales con destrucción ósea	II Tumor en fosa pterigopalatina o antro maxilar, esfenoides y seno etmoidal	
III Invade la fosa infratemporal, órbita y / o zona paraselar - región lateral del seno cavernoso	IIIa Tumor entre la órbita o fosa infratemporal sin compromiso intracraneal	
IV Invade del seno cavernoso, quiasma óptico y/o fosa pituitaria	IIIb IIIa + compromiso intracraneal extradural	
	IVa Intradural sin compromiso del seno cavernoso, hipófisis o quiasma óptico	
	IVb Compromete el seno cavernoso, hipófisis o quiasma óptico	

Tratamiento

Quirúrgico. El abordaje dependerá de la experiencia del cirujano, tamaño de la lesión, invasión intracraneal y de la vascularización. En todos los casos se debe realizar la embolización 48 horas previas a la cirugía (rango: 2-5 días). En tumores pequeños se recomienda la cirugía endoscópica nasal, la vía transpalatina y el abordaje transmaxilar. En casos de tumores más grandes, con compromiso intracerebral, se prefiere el abordaje infratemporal o la combinación de varios abordajes distintos. Otras técnicas son: Weber Ferguson, rinotomía lateronasal, rinotomía sublabial y degloving mesofacial. Ninguna ha demostrado ser mejor en cuanto a morbimortalidad y tiempo libre de enfermedad. La tendencia actual son las técnicas menos invasivas (27).

Radioterapia. Es efectiva en el tratamiento del ANJ en dosis de 3000 a 3500 cGy (28). Sin embargo, el riesgo de malignización a futuro, la posibilidad de alteración del crecimiento craneofacial y el mayor porcentaje de recidiva hace que sea recomendado sólo en casos de invasión intracraneal irresecable o recidivas.

Otros tratamientos. Hormonoterapia con estrógenos exógenos, flutamida¹⁷, inyección de sustancias esclerosantes, quimioterapia y criocirugía no han demostrado reales beneficios, siendo indicados sólo en casos de recidiva.

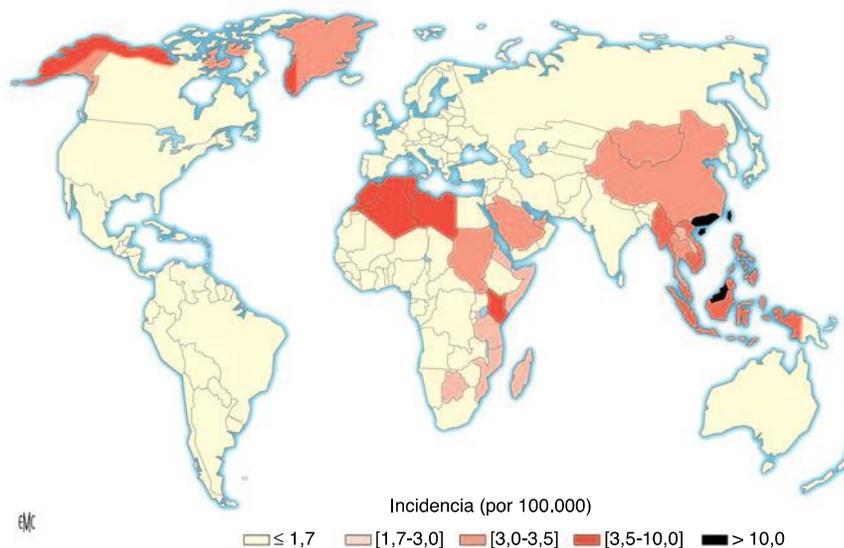
CANCER DE NASOFARINGE

Epidemiología

El CNF, que en más del 90% de los casos es de tipo epidermoide, es infrecuente y esporádico en los países occidentales, con una incidencia $<1/100.000$, endémico en los países de la cuenca mediterránea y del Magreb, y sobre todo en el sudeste asiático^(6,29). En esta última región, la incidencia varía de 20 al 50/100.000, siendo máxima en el sudeste de China (Kwantung) y en Hong Kong^(29,30), ciudad donde es del 20,2/100.000 en los varones y del 7,8/100.000 en las mujeres. En la última década se ha observado una disminución de la proporción mortalidad (estandarizada por la edad)/ incidencia, que se explica por la reducción del consumo de pescado seco salado en la alimentación infantil, que es una fuente de nitrosaminas cancerígenas, así como por el desarrollo socioeconómico de las regiones del sudeste asiático^(31, 32).

En las zonas donde la frecuencia es intermedia (Magreb y países del entorno mediterráneo), la incidencia varía de 3 a 7/100.000^(30, 33).

En Europa y en Estados Unidos, el CNF es una enfermedad mucho más infrecuente y esporádica, con una estimación reciente de la incidencia en Estados Unidos (Lee et al) de 0,7/100.000 en un estudio retrospectivo realizado desde 1973 a 1999 sobre 4.860 pacientes⁽²⁹⁾



Distribución mundial del cáncer de la nasofaringe en función de la incidencia (según M. Corbex, Médecine et Sciences 2004).

Este tipo de cáncer es muy raro en México, como lo es en caucásicos y estadounidenses. En reportes nacionales representa apenas el 0.1% de todas las neoplasias malignas, y en el Registro Nacional de Neoplasias Malignas del 2003, se reportaron 59 casos, lo cual correspondió a 0.005% de los tumores malignos, con 34 casos en hombres y 24 en mujeres.

En comparación con otros carcinomas del tracto aereodigestivo, su presentación ocurre en adultos de edades menores, aproximadamente 20 y 50 años. Afecta a hombres y mujeres con relación 2:1

Factores de Riesgo y Etiología

Virus de Epstein-Barr

Este virus pertenece a la familia *Herpesviridae*. Los viriones (forma infecciosa del virus) están constituidos por una cápside, una envoltura y una cubierta fosfolipídica. Se trata de una de las etiologías principales del CNF (34). El VEB es un virus de ADN lineal de doble cadena, de 172 kpb. Consta de dos dominios únicos separados por una región interna o IR, y dos secuencias terminales repetidas o TR. El VEB tiene alrededor de 150 nm de diámetro. El genoma viral es lineal en el virión y puede adoptar una configuración circular en las células objetivo, como episoma, forma en la que el VEB persiste de forma latente. Entre los cien genes que contiene, sólo se expresan unos cuantos.

El ciclo del VEB presenta dos fases, latente y replicativa^(34,35)

Durante la fase latente, el VEB expresa seis proteínas nucleares o antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (EBNA) y tres proteínas de membrana o proteína latente de membrana (LMP). Estas proteínas de latencia pueden mostrar una variabilidad genética entre las distintas cepas virales. El polimorfismo de los genes que codifican las proteínas EBNA 2 y 3 permite diferenciar los VEB 1 y 2.

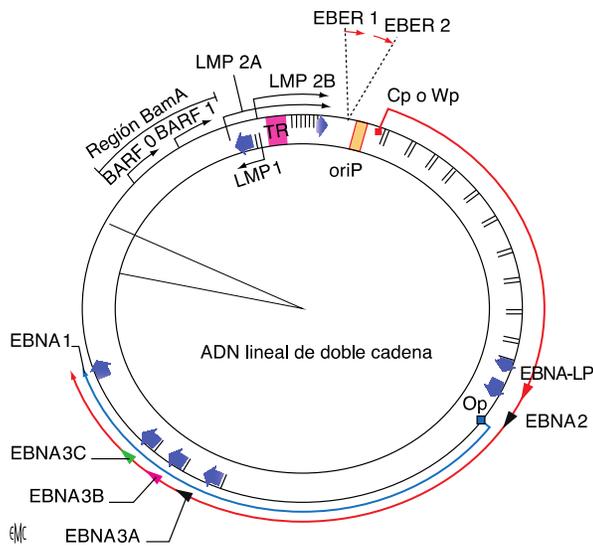
Durante el ciclo lítico o productivo, se observa una expresión secuencial de los genes inmediatos, precoces y tardíos. Entre las proteínas que se expresan, el activador de tipo Z de la replicación del VEB (ZEBRA) y el factor R desempeñan una función crucial en el paso de la latencia hacia el ciclo lítico.

La proteína EBNA 1, que se expresa en el 100% de las células tumorales en biopsias de CNF, desempeña una función destacada en el desarrollo de este cáncer al mantener el genoma viral en el estado episómico en varias copias⁽³⁵⁾. La LMP 1, que se expresa tanto en las células epiteliales como en los linfocitos infiltrantes del CNF, tiene una acción transformante sobre las células infectadas. Se expresa en el 50-65% de los casos de las biopsias tumorales, tanto a nivel de las células tumorales epiteliales como en el infiltrado linfocítico. Mediante el envío de una señal por su dominio C-terminal, la LMP 1 interviene en una etapa precoz de la cascada apoptótica (o muerte celular programada), en un punto anterior a la activación de la caspasa 2⁽³⁶⁾. Las proteínas LMP 2A y LMP 2B se encuentran en el 75% de los casos de CNF. La primera interviene de forma destacada en la prevención de la activación de la replicación del VEB en las células B infectadas⁽³⁷⁾. Los ARN no codificantes del virus de Epstein-Barr (EBER) 1 y 2, que son unos ácidos ribonucleicos (ARN) no mensajeros que se transcriben de forma abundante y que están incluidos en las partículas ribonucleicas, se localizan a nivel de

los núcleos de las células epiteliales infectadas, y podrían estar implicados en la regulación de la traducción y del empalme. El transcrito BARP1 suele detectarse en las células de CNF⁽³⁸⁾, con una expresión específica de las células tumorales y las propiedades de un factor de crecimiento.

La frecuencia de detección de las distintas proteínas y transcritos depende de la especificidad y la sensibilidad de las técnicas utilizadas. En la actualidad, se admite que el genoma viral no detectable en las biopsias de tejido nasofaríngeo normal sí se detecta en las muestras de displasias y cánceres in situ.

El VEB penetra en el organismo a nivel de la orofaringe y se adhiere de forma específica a ciertas células epiteliales, tras lo que se multiplica y destruye las células infectadas, lo que explica la abundancia de viriones en la saliva^(3,34,35). Los virus liberados por las células epiteliales infectan a continuación los linfocitos B de las estructuras linfoides nasofaríngeas, al fijarse de forma específica a su superficie gracias a la interacción entre la gp350/220 de la cubierta viral y la molécula CD21 de la membrana plasmática. La infección por el VEB provoca una elevación global de la concentración sérica de inmunoglobulina (Ig) M, IgG e IgA. El perfil serológico típico anti-VEB de un CNF consiste en un aumento de la IgG y la IgA contra el antígeno precoz (EA, de *early antigen*) y el antígeno de la cápside viral (VCA), así como de las IgG antinucleares (EBNA).



Esquema del virus de Epstein-Barr en su forma latente episómica (según Murray et al). EBNA: antígeno nuclear de Epstein-Barr; LMP: proteína de membrana latente; EBER: ARN no codificante del virus de Epstein-Barr; ADN: ácido desoxirribonucleico.

Factores ambientales

Varios datos epidemiológicos y experimentales sugieren la participación de factores dietéticos en la etiología de los CNFTI. El consumo precoz, sobre todo en la infancia, de pescado seco salado cantonés, rico en nitrosaminas volátiles, que son carcinógenas, es un factor de riesgo demostrado según los estudios de casos y controles realizados en pacientes chinos ⁽³⁹⁾.

Anomalías cromosómicas

En las zonas de alta incidencia se han descrito varios casos de agregación familiar, lo que sugiere una predisposición genética. La pérdida de heterocigosidad que afecta al cromosoma 3, muy frecuente a nivel del epitelio normal de la nasofaringe (74%) y de las lesiones displásicas (75%) podría constituir una etapa precoz de la tumorigénesis de los CNF en los pacientes chinos ⁽³²⁾

Anatomía Patológica y patrones de diseminación.

Los carcinomas suelen originarse a nivel de la fosita de Rosenmüller, en la cavidad rinofaríngea. El tumor se desarrolla en el punto donde la mucosa epitelial se apoya directamente en el tejido linfoide. Las células tumorales son de origen epitelial, y presentan una relación más o menos íntima con los elementos linfoides.

Clasificación

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la más utilizada y se basa en el grado de diferenciación morfológica de las células epiteliales y en la presencia o no de puentes intercelulares y de queratina ^(5,6).

-Los carcinomas bien diferenciados, o tipo I de la OMS son infrecuentes en las zonas de endemia (<5-10%) y más habituales en los países occidentales (30-40%), que son zonas de baja incidencia. Este tipo se caracteriza por una diferenciación epidermoide evidente, con puentes intercelulares y depósitos de queratina de aspecto perlado.

-Los carcinomas no epidermoides, o tipo 2 de la OMS representan el 15-20% de los casos. La diferenciación epidermoide no es evidente. Las células tumorales presentan una disposición estratificada no sincitial. Las células neoplásicas presentan contornos regulares y netos, con un aspecto pavimentoso y ausencia de secreción de mucina o de diferenciación celular.

-Los carcinomas indiferenciados (CNFTI), o tipo 3 de la OMS son los más frecuentes en las zonas de endemia. La proliferación es linfoepitelial y consta de células que se disponen en masas más o menos regulares con núcleos redondeados u ovalados, vesiculosos, con un nucléolo prominente. Los límites celulares son indistintos y el tumor aparece en forma sincitial. Existen numerosos elementos linfoides no neoplásicos en el seno de estos CNFTI. La relación con el VEB puede comprobarse mediante procedimientos de inmunohistoquímica mediante la demostración de la LMP o con técnicas de hibridación in situ.

La clasificación de Micheau, cuyo uso está muy difundido, individualiza dos tipos, los bien diferenciados y los poco diferenciados o indiferenciados, que están agrupados ⁽⁵⁾

La frecuencia de los distintos tipos histológicos varía en función de la edad y de las regiones geográficas. Los carcinomas diferenciados de tipo I de la OMS son más frecuentes en los pacientes ancianos y en las zonas de baja incidencia, mientras que los indiferenciados son más comunes en las zonas de incidencia intermedia o alta. La forma sarcomatosa puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con los linfomas de alto grado, sobre todo en los niños, por lo que es útil emplear técnicas de inmunohistoquímica. Las células tumorales muestran una reactividad constante con el anticuerpo anticitoqueratina y con el antígeno de membrana epitelial (EMA).

Patrones de diseminación

La extensión puede dirigirse en sentido anterior hacia las fosas nasales, en sentido inferior hacia la orofaringe, así como en sentido superior hacia el esfenoides y el seno esfenoidal. Las zonas de baja resistencia a la invasión son la región parafaríngea, que se afecta en más del 70% de los casos, la trompa de Eustaquio, las coanas y las fosas nasales, la orofaringe, así como la región paraselar. Las zonas de mayor resistencia a la extensión tumoral son la base del cráneo, las apófisis pterigoides, la órbita y las estructuras óseas nasosinusales. Los CNF se difunden con rapidez a los ganglios regionales, lo que constituye la forma predominante de manifestación. Las adenopatías cervicales se afectan en más del 60% de los casos, y la primera estación de relevo es el grupo retrofaríngeo, que puede detectarse en la TC y que, en teoría, es palpable mediante un tacto endobucal. La afectación de los ganglios supraclaviculares se asocia a un peor pronóstico ⁽³⁰⁾. El diagnóstico suele ser fácil ante la asociación de signos otorrinológicos y de adenopatías cervicales. Las metástasis a distancia, que son excepcionales en el momento del diagnóstico, representan la circunstancia más frecuente de fracaso terapéutico y suelen aparecer en el esqueleto axial o, en menos casos, a nivel hepático o pulmonar ^(30,31)

Presentación Clínica

Adenopatías cervicales

Se trata del principal signo de presentación, que se observa en más del 50% de los casos. Consiste en la aparición de una o más adenopatías, uni o bilaterales, en la mayoría de los casos altas y posteriores, subdigástricas, yugulocarótideas, espinales posteriores o, en menos casos, supraclaviculares ^(5,34,30)

Signos otológicos

Están presentes en el 40-60% de los casos, a menudo de forma unilateral y se manifiestan como:

- hipoacusia de transmisión relacionada con una otitis seromucosa;
- acufenos uni o bilaterales, o en menos casos como otalgia u otorrea.

Signos rinológicos

Forman parte de la tríada sintomática y consisten en:

- obstrucción nasal uni o bilateral;
 - epistaxis repetidas evidentes o al sonarse;
- exudado nasal persistente, a veces sanguinolento que no mejora con las medidas terapéuticas.

Afectación de los nervios craneales

Es menos frecuente (10-20% de los casos) e indica una invasión de la base del cráneo, con un valor localizador preciso. Por orden de frecuencia, se puede observar:

- una diplopía por afectación del VI (recto lateral);
- algias hemifaciales o faríngeas por afectación del V o del IX;
- cefalea o hemicránea relacionadas con una extensión endocraneal.

Signos oftalmológicos

La afectación oculoorbitaria es infrecuente, y en la mayoría de las ocasiones se trata de un exoftalmos o de una parálisis oculomotora; se observa en el 5% de los casos.

Exploración física

Rinoscopia

En las zonas de incidencia alta (sudeste asiático) o media (Magreb), cualquier adenopatía alta asociada o no a síntomas otológicos o rinológicos, obliga a realizar una exploración clínica centrada en la nasofaringe ^(5,6). El procedimiento principal es la exploración mediante nasofibroendoscopio, que permite una visión mejor que la rinoscopia posterior. La lesión suele ser lateral o posterosuperior, de aspecto sobre todo excrecente o infiltrante. Esta etapa fundamental permite visualizar el tumor, precisar su tamaño, su extensión y realizar la biopsia diagnóstica con una pinza.

La rinoscopia posterior con espejo es difícil de realizar, sobre todo en los niños pequeños o en los pacientes con un reflejo nauseoso intenso o con trismus marcado. La visión de la nasofaringe suele ser incompleta y la realización de biopsias es complicada y más difícil que mediante nasofibroendoscopia.

En los pacientes difíciles de explorar, la visualización del cavum mediante nasofibroendoscopia o rinoscopia posterior se realiza bajo anestesia general.

Exploración otoscópica

Debe ser sistemática. Puede ser normal, en caso de tumor localizado del techo, o bien permite sospechar el diagnóstico en los casos típicos donde se evidencia un aspecto de otitis serosa.

Audiometría

No suele realizarse de forma habitual, y demuestra una hipoacusia de transmisión. El diagnóstico de otitis serosa se establecerá por el patrón plano o cupuliforme del timpanograma.

Exploración de la orofaringe

Se dirige a buscar una extensión hacia la pared posterior de la faringe o los signos de afectación de los nervios mixtos (signo del telón y ausencia del reflejo nauseoso). Se debe apreciar el estado dental, para evaluar los cuidados y las extracciones necesarias antes de la radioterapia.

Exploración de las áreas ganglionares cervicales

Se concentra sobre todo en la región cervicofacial, donde se localizan las adenopatías en más del 75% de los casos. Suelen ser voluminosas (>3 cm) en más del 60% de las ocasiones. La presencia de una infiltración o de una permeación cutánea sugiere una forma evolucionada de la enfermedad. Debe realizarse un esquema preciso en el que se representarán su tamaño, que se medirá con una regla o un calibre, su localización, su número, así como su lateralidad^(30,31). El tamaño y la localización de las adenopatías son los elementos clave de la clasificación del grado N del sistema TNM.

Exploración de los pares craneales

Se afectan en el 10-15% de los casos y deben explorarse de forma sistemática. Pueden observarse varios síndromes semiológicos neurológicos, que indican de forma directa una afectación anatómica precisa⁽⁵⁾

Diagnóstico

Pruebas de imagen

Tomografía computarizada

En la evaluación del volumen tumoral y de la extensión locorregional, la TC sigue siendo la prueba que debe realizarse en primer lugar, pues su rendimiento permite apreciar el volumen tumoral y las extensiones locorregionales para definir el grado T de la clasificación TNM del tumor nasofaríngeo y la afectación ganglionar asociada, cervical o retrofaríngea⁽⁴⁰⁾. Debe incluir cortes axiales y coronales, que vayan desde el vértice del cráneo hasta las fosas supraclaviculares, en ventanas óseas y de tejidos blandos. Los equipos de TC multicorte permiten en la actualidad adquisiciones volumétricas en cortes ultrafinos y reconstrucciones en los

distintos planos, así como la obtención de imágenes tridimensionales. El estudio mediante TC es útil para el análisis fino del hueso cortical y detecta de forma precoz la extensión ósea a la base del cráneo. La TC permite:

- Demostrar las extensiones laterales hacia la fosa pterigomaxilar, la apófisis pterigoides y el relieve tubárico;
- Objetivar la extensión superior hacia la base del cráneo y al endocráneo;
- Mostrar la presencia de adenopatías retrofaríngeas, que constituyen la primera estación de drenaje, y de ganglios cervicales;
- Precisar el grado T (T1 a T4) del sistema TNM.

Resonancia magnética

Debido a que su resolución presenta un contraste muy elevado, la RM es superior a la TC para apreciar la extensión en profundidad de los procesos mucosos iniciales en estadios T1 y T2a, la extensión hacia la base del cráneo y la afectación de los nervios craneales, así como las extensiones perineurales. La RM es mejor que la TC para analizar los aspectos tras el tratamiento, en especial después de la radioterapia, al ayudar a diferenciar un aspecto de fibrosis secundaria frente a una recidiva local ⁽⁴⁰⁾. La RM sigue siendo la técnica que debe realizarse si existen signos neurológicos, en especial para la exploración del agujero yugular, así como para la localización de las lesiones en caso de afectación de los pares craneales. El estudio consta de los planos axial, coronal y sagital, y se realiza con y sin inyección de gadolinio. La RM permite demostrar mejor, a partir de las secuencias potenciadas en T1/T2, en eco de espín, las extensiones hacia la base del cráneo, el endocráneo y la fosa posterior

Estudio de extensión

La radiografía de tórax, la ecografía abdominal y la gammagrafía ósea siguen siendo exploraciones clave en el estudio de extensión de un CNF, con una sensibilidad/especificidad del 100/100% para la radiografía torácica, del 66,7/86,8% para la gammagrafía ósea y del 50/99,3% para la ecografía abdominal, que se incrementan en función del T y del N ^(5,6). La PET tendrá un papel cada vez más predominante en la evaluación de la enfermedad locorregional, pero sobre todo, en esta enfermedad altamente evolutiva, para la detección de la enfermedad metastásica. La sensibilidad/ especificidad de la PET es del 100/90,1%, con unos valores predictivos positivo/negativo del 63,6/100%

Serología viral

La serología anti-VEB se ha estudiado de forma amplia en los pacientes con CNF. Se ha encontrado un perfil sugerente cuando aparece una concentración elevada de anticuerpos anti-VEB IgA de tipo EA y VCA. Distintos estudios han demostrado que las IgA anti- VCA y anti-EA son útiles, de forma que el aumento específico de las proliferaciones de tipo epitelial presenta un valor predictivo del orden de 6 meses a un año. El estudio chino de Mai et al describe una sensibilidad de 0,84 del marcador viral en el plasma/suero.

Marcadores tumorales

El marcador Cyfra 21, que se ha estudiado en paciente chinos y en Túnez, parece ser uno de los marcadores séricos más prometedores, con una sensibilidad superior al 80%.

La determinación de la carga viral sérica mediante PCR de la región Bam H1-W también es un método útil, con unas concentraciones que se correlacionan con la evolución clínica ⁽⁴¹⁾. La fracción libre del ADN viral plasmático constituye en la actualidad el marcador más sensible (96%) y más específico (93%) en los pacientes con CNF, de cara al diagnóstico y el seguimiento postterapéutico ⁽⁴¹⁾.

Clasificación anatomopatológica

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for the Pharynx (7th ed., 2010)

Tumor Primario (T)

- Tx** Tumor que no puede ser detectado
- T0** Sin evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor confinado a la nasofaringe, o tumor que se extiende a la orofaringe y/o cavidad nasal, sin extensión parafaríngea
- T2** Tumor con extensión parafaríngea
- T3** Tumor que involucra estructuras óseas de la base del cráneo y/o senos paranasales
- T4** Tumor con extensión intracraneal y/o involucro de nervios craneales, hipofaringe, orbita o con extensión a la fosa infratemporal/ espacio masticador

Ganglios regionales (N)

- Nx** Ganglios regionales no valorables
- N0** Sin metástasis ganglionares
- N1** Metástasis unilateral en ganglios cervicales de 6cm o menos, por arriba de la fosa supraclavicular y/o ganglios retrofaríngeos unilaterales o bilaterales de 6cm o menos
- N2** Metástasis ganglionares cervicales bilaterales de 6 cm o menos por arriba de la fosa supraclavicular
- N3** Metástasis linfáticas mayores de 6 cm y/o a la fosa supraclavicular
- N3a** Mayores de 6cm
- N3b** Extensión a la fosa supraclavicular

Metástasis a distancia (M)

- M0** No metástasis a distancia
- M1** Metástasis a distancia

Estadio Anatómico/Grupos pronóstico

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Estadio III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IV B	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

Grado Histológico (G)

Gx Grado no valorable

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente diferenciado

G4 Indiferenciado

Tratamiento

Radioterapia

Técnica convencional

La radioterapia transcutánea sigue siendo el tratamiento de referencia locorregional, con un fraccionamiento habitual de 1,8-2 Gy/sesión y por día, 5 días a la semana ^(30,31). El tratamiento se realiza con fotones gamma de cobalto o rayos X de aceleradores lineales de alta energía (4-6 MeV). El paciente se coloca en decúbito supino, con el cuello apoyado en un rodillo y la cabeza mantenida a 30-45°. Se realiza un molde personalizado de metal de Lipowitz (aleación de bismuto, plomo, estaño y cadmio) para proteger los órganos críticos: ojo, lóbulos temporales, hipófisis, tronco del encéfalo y dentición. La técnica de tratamiento incluye (para el tumor primario) un acceso mediante dos campos laterales opuestos con las dosis habituales de 65-70 Gy en 6-7 semanas, a razón de 5 sesiones de 2 Gy/semana. Las áreas ganglionares se tratan a través del mismo campo lateral con dosis que oscilan de 50 Gy (N0) a 65-70 Gy (N+) ⁽³⁰⁾, con reducción a 42-45 Gy en la médula espinal. La dosis mínima debe ser al menos de 50 Gy, pues con valores menores se observa una tasa elevada de ausencia de esterilización. La técnica terapéutica ha mejorado gracias a la aportación de las pruebas de imagen (TC, RM) y a la informatización, que permiten definir mejor el campo de tratamiento en tres dimensiones y las dosimetrías en función de la extensión tumoral.

Preparación para la radioterapia

La administración de la radioterapia requiere un tratamiento específico bucodental con una exploración minuciosa que en ocasiones se completa con cuidados dentales, extracciones y la preparación de aplicadores dentales, que constituyen un elemento clave para la protección mediante fluoroterapia. Ésta puede prevenir el deterioro dental y disminuir el riesgo de complicaciones, y se realiza dos veces al día mediante la aplicación de un gel fluorado en las férulas, que se dejan en contacto durante 5 minutos. Este tratamiento se realiza de por vida. Asimismo, la realización de colutorios durante la radioterapia permite disminuir la frecuencia y la intensidad de las complicaciones mucosas orofaríngeas. El uso de protectores, como la amifostina por vía intravenosa de forma concomitante a la radioterapia, en dosis de 200 mg/m² en perfusión de 15-30 minutos antes de la irradiación, permite reducir de forma significativa la intensidad y la duración de la xerostomía en los carcinomas de las vías aerodigestivas superiores ⁽⁴²⁾.

Variantes de fraccionamiento

Varios estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de la técnica hiperfraccionada en los cánceres otorrinolaringológicos respecto a la radioterapia clásica ⁽⁴³⁾. En el CNF, se ha utilizado un tratamiento con dos fracciones de 1,6 Gy 5 días a la semana hasta llegar a 38,4 Gy, con dos semanas de interrupción y después un complemento hasta los 70-72 Gy. La tasa de control local a los 5 años fue del 85 frente al 52% cuando se usaba el tratamiento clásico, mientras que la supervivencia global a los 5 años era del 85 frente al 53%. El control local y la supervivencia también parecen ser mejores tras la radioterapia bifraccionada de 1,5 Gy por

fracción con 6 horas de intervalo durante las semanas primera, quinta y sexta de radioterapia, y con una radioterapia clásica durante las otras tres semanas para los CNF de estadio IV. Las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de recidiva (SLR) a los 3 años eran del 73,6 y del 92,8% para unas dosis totales de 72-74 Gy. La toxicidad aguda es más intensa que con la irradiación clásica y está dominada por las mucositis y las radiodermatitis de grado III (precozes), al final de la primera semana ⁽⁴³⁾.

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

La situación anatómica de la nasofaringe, próxima a numerosos órganos fundamentales, plantea el problema complejo de administrar las dosis adecuadas de radioterapia sin causar unas lesiones considerables. Los campos laterales opuestos se asocian a una tasa elevada de toxicidad mucosa y de aumento de la xerostomía por la quimioterapia concomitante. La utilización de la IMRT asociada a la radioterapia conformacional parece una opción prometedora, con una tasa de control locorregional del 100% ⁽⁴⁴⁾.

Esta técnica ofrece ventajas dosimétricas, pues el plano de tratamiento permite mejorar de forma significativa la cobertura de los objetivos que se van a irradiar, así como una mejor protección de los órganos críticos ⁽⁴⁴⁾. En un estudio con 23 pacientes, la dosimetría inversa con IMRT se comparó con la técnica clásica de dos o tres haces y planificación en tres dimensiones. Las dosis medias aplicadas en el volumen objetivo planificado fueron, respectivamente, de 77,3 Gy, 67,9 Gy y 74,6 Gy. Esta mejoría permitió cubrir cerca del 95% del volumen tumoral con la isodosis de 70 Gy mediante la IMRT, frente a un 46% con la técnica de dos haces paralelos. Las dosis medias máximas aplicadas en la médula espinal fueron, respectivamente, de 34,5, 49 y 44 Gy. El volumen de mandíbula o de lóbulos temporales que recibió más de 60 Gy se redujo un 10-15% mediante la modulación de intensidad, respecto a los pacientes irradiados con dosimetría clásica en dos o tres dimensiones.

Braquiterapia

Puede asociarse a la irradiación externa durante el tratamiento inicial, con la ventaja de que protege mejor los tejidos sanos, debido a su acción en el tumor nasofaríngeo o en contigüidad al mismo. La técnica puede recurrir a un tubo endotraqueal pediátrico que lleve las fuentes radiactivas o a un dispositivo que emplee iridio 192, aplicado bajo anestesia local. Las dosis administradas varían de 6 a 24 Gy, en 2-5 fracciones tras la irradiación externa. La tasa de control local de la asociación radio-braquiterapia es superior al 90%, con una tolerancia buena.

Resultados de la radioterapia

El control local suele obtenerse en más del 75% de los casos, y en más del 90% en los estadios localizados. Tras el tratamiento con radioterapia exclusiva, la supervivencia global a los 5 años varía del 40 al 62% y libre de enfermedad del 20 al 60%. En los fracasos tras la irradiación exclusiva predominan las metástasis a distancia, más que las recidivas locorregionales.

Quimioterapia

Se utilizó inicialmente en la década de 1980 para el tratamiento de rescate de los fracasos (sobre todo metastásicos) en los pacientes que habían recibido sólo radioterapia. Los fármacos activos son el cisplatino, el 5-fluorouracilo, la bleomicina, el metotrexato y la adriamicina. Más recientemente se ha incorporado la ifosfamida, los taxanos y la gemcitabina. La experiencia que se tiene con la quimioterapia adyuvante es relativamente antigua. Existen pocos ensayos y sólo dos estudios aleatorizados, que no han demostrado ventajas en términos de supervivencia ⁽⁴⁵⁾.

Estos elementos se han confirmado por el metaanálisis de Baujat et al. La quimioterapia adyuvante se ha abandonado casi por completo, debido al riesgo de secuelas tardías locorregionales, sobre todo en los niños, del tipo de la esclerosis cutánea cervical, la dismorfia facial y el retraso pondoestatural y puberal.

Quimioterapia como primera elección

Se trata de una estrategia estándar que se recomienda en los pacientes que tengan adenopatías cervicales de 3 cm o mayores y en las personas jóvenes. El esquema terapéutico suele consistir en tres ciclos antes de la irradiación, lo que permite obtener unas tasas de respuestas objetivas superiores al 75%, de las que un 20-30% son respuestas completas clínicas, más sobre las adenopatías cervicales que sobre el tumor nasofaríngeo ⁽⁴⁶⁾. En la actualidad, se dispone de los resultados a largo plazo de cuatro estudios aleatorizados que muestran un beneficio probable, más sobre la supervivencia sin metástasis que sobre la supervivencia global⁽⁴⁶⁾.

Quimio-radioterapia concomitante

En la actualidad, la asociación de quimio y radioterapia concomitante es el tratamiento estándar para las formas con afectación ganglionar cervical N2-N3 o con un gran volumen tumoral (T3 y T4)

El primer estudio de quimio (cisplatino [100 mg/m² los días 1, 22 y 43]) y radioterapia concomitante seguida tras la radioterapia de una quimioterapia adyuvante con tres ciclos de cisplatino (80/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (1g/m² los días 1-4) fue el del Intergroup 0099, que incluyó a 147 pacientes. Este estudio ha demostrado una ventaja neta en términos de supervivencia global (67 frente al 37%) y de supervivencia libre de progresión (58 frente al 29%) para el grupo concomitante, que después se continuó con un tratamiento estándar, aunque existieron problemas con la reproducibilidad de los resultados descritos. A continuación se realizaron otros cinco estudios aleatorizados de quimio-radioterapia concomitante frente a radioterapia sola ⁽⁴⁷⁾ No obstante, la toxicidad estaba marcada por radiodermatitis y quimiomucositis a partir de la 4.^a semana de tratamiento

Las dosis varían en los seis estudios aleatorizados de 66 a 74 Gy con un tratamiento mediante campos laterales opuestos, con o sin superimpresión parafaríngea.

Quimioterapia como primera elección seguida de quimio-radioterapia

Se trata de una de las estrategias recientes más prometedoras, tal y como lo demuestran los estudios de Oh et al y de Lin et al. En el estudio de Oh et al los 27 pacientes, incluidos de 1990 a 1999, recibieron tres ciclos de cisplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina e interferón alfa2b, seguidos de siete ciclos de 5-fluorouracilo-hidroxiurea concomitantes con la radioterapia, con una mediana de dosis de 70 Gy. La tasa de respuestas clínicas objetivas fue del 100%, con un 54,2% de respuestas completas y unas tasas de control locorregional y a distancia del 93 y 92%, respectivamente. La supervivencia global a los 3 y 5 años fue del 88 y 77%, respectivamente. En el estudio de Lin et al ⁽⁴⁷⁾ se utilizó cisplatino alternado con 5-fluorouracilo y ácido folínico. En él se observó un 73,3% de respuestas completas en el tumor primario y un 71,1% en los ganglios cervicales. La supervivencia a los 2 años global y libre de enfermedad fue del 92,1 y 77,5%, respectivamente. Los pacientes presentaron toxicidad de grado 3-4, en forma de leucopenia (7,8%), anemia (18,9%), trombocitopenia (3,3%), náuseas/vómitos (4,4%) y pérdida de peso (1,1%).

Cáncer de la nasofaringe sin afectación ganglionar cervical

Los tumores T1-T3N0 se tratan con radioterapia sola, dados los buenos resultados terapéuticos en términos de supervivencia global y libre de enfermedad.

Según el estudio de Chan ⁽⁴²⁾, la quimio-radioterapia concomitante es la indicación de elección para los pacientes que tengan un gran volumen tumoral nasofaríngeo (T3 o T4 con afectación endocraneal) y N0, en especial en caso de afectación endocraneal con un riesgo mayor de recidiva locorregional y a distancia

Cáncer de la nasofaringe con afectación ganglionar cervical N2-3

A pesar de que provoca una toxicidad cutaneomucosa y digestiva precoz considerable ⁽⁴⁷⁾, el método estándar para estas formas en la actualidad consiste en la quimio-radioterapia concomitante. En estos pacientes, la supervivencia tras la radioterapia sola varía del 60 al 25%, debido a una tasa elevada de fracasos a distancia

Pacientes con metástasis

En este grupo, el objetivo consiste en obtener una o varias remisiones lo más prolongadas posibles. Pueden lograrse supervivencias prolongadas (>2, o incluso 5 años) en aquellos con metástasis óseas aisladas, que se tratan con una asociación de quimioterapia e irradiación de estas localizaciones.

Recidivas locales y/o regionales

Los progresos terapéuticos en términos de radio y quimioterapia han reducido la tasa de estas recidivas. Las recidivas locales aisladas, que son infrecuentes, pueden someterse a un tratamiento de rescate mediante reirradiación externa o con braquiterapia ⁽⁴⁸⁾. La quimioterapia permite obtener respuestas, que en la mayoría de los casos son menores, con un impacto positivo sobre la calidad de vida en quienes las presentan.

La cirugía puede emplearse, aunque en pocos casos, en el tratamiento de rescate. Algunos equipos asiáticos tienen una experiencia considerable en términos de nasofaringectomía, aunque obliga a una doble vía otorrinolaringológica y neuroquirúrgica ⁽⁴⁸⁾. También puede estar indicada para un vaciamiento conservador o radical en caso de resto ganglionar cervical tras el tratamiento, o en las recidivas ganglionares aisladas confirmadas por un estudio de extensión a distancia negativo (radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea).

4. OJETIVO

Describir y analizar los resultados obtenidos en el manejo de los pacientes con Tumores de Nasofaringe en el período comprendido de 2009 al 2014 en el servicio de Oncología del Hospital General de México.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los tipos más frecuentes de tumores de nasofaringe en nuestra población
- Conocer la relación mujer:hombre
- Conocer la edad de presentación
- Conocer la presentación clínica
- Conocer la clasificación anatomopatológica más común de los tumores de nasofaringe en nuestra población
- Conocer el riesgo de sangrado quirúrgico.

5. JUSTIFICACIÓN

Si bien los tumores de nasofaringe son tumores poco frecuentes, no se cuenta con la experiencia reportada en el servicio de Oncología del Hospital General de México, como centro de referencia, por lo que este estudio pretende observar la incidencia y evolución en el manejo de dichos pacientes.

6. DISEÑO

6.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo.

6.2 GRUPO PROBLEMA:

Pacientes con diagnóstico de algún tumor de nasofaringe tratados en un período comprendido de enero del 2009 a junio del 2014, en la Unidad de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

6.2.1. GRUPO TESTIGO:

Ninguno

6.2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

15 pacientes con diagnóstico de tumor de nasofaringe y tratados en la Unidad de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

6.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Los pacientes diagnosticados y tratados en la unidad de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital General de México de enero del 2009 a diciembre del 2014 con diagnóstico de tumor de nasofaringe.

6.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de tumor de nasofaringe tratados fuera de la unidad y que se encontraban únicamente con seguimiento en la unidad de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital General de México

6.2.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Ninguno

6.3 CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

6.3.1. Definición de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento a la actualidad	Reportada en expediente	Años	Cuantitativa
Genero	Distinción básica basada en el tipo de gametos producidos por el individuo o categoría en la que encajan según dicho criterio	La plasmada en expediente clasificando al paciente como género masculino y femenino	Masculino y femenino	Nominal dicotómica
Presentación Clínica	Síntomas y signos clínicos	Tomado del expediente clínico	Padecimiento actual	Cualitativa
Tiempo de evolucion	Tiempo desde inicio de sintomatología hasta que acude a la consulta	Tomado del expediente clínico	Padecimiento actual	Cuantitativa
RHP	Reporte histopatológico definitivo	Tomado del expediente clínico	Angiofibroma, carcinoma, cordoma	Cualitativo
Tratamiento	Tratamiento otorgado	Reportado en el expediente clínico	Cirugía, radioterapia, quimioterapia con radioterapia	Cualitativo
Seguimiento	Tiempo el cual el paciente continua asistiendo a consultas	Tomado del expediente clínico	Asistencia a citas del servicio	Cualitativa

6.4 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se localizó el expediente de todos los pacientes del servicio de Oncología del Hospital General de México con diagnóstico de Tumor de Nasofaringe en un período comprendido de entre enero del 2009 a diciembre del 2014.

6.5 CALENDARIO DE ACTIVIDADES:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
	2014	2015	2015	2015	2015	2015	2015	2015
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión Bibliográfica	■							
Búsqueda de pacientes		■						
Revisión de expedientes			■					
Recopilación datos				■				
Resultados					■			
Análisis						■		
Resultados y Conclusión							■	
Revisión								■

6.6 ANÁLISIS DE DATOS

Se capturarán los resultados en base de datos y se realiza análisis estadístico relación de variables y creación de graficas con el programa SPSS.

6.7 MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS.

- Porcentajes
- Promedios

7. RECURSOS

7.1 HUMANOS.

Personal médico y administrativo del servicio de Oncología y Patólogo del Hospital General de México.

7.2 FÍSICOS

Expediente clínico

Equipo de cómputo.

8. COSTO DE LA INVESTIGACIÓN

Ninguno

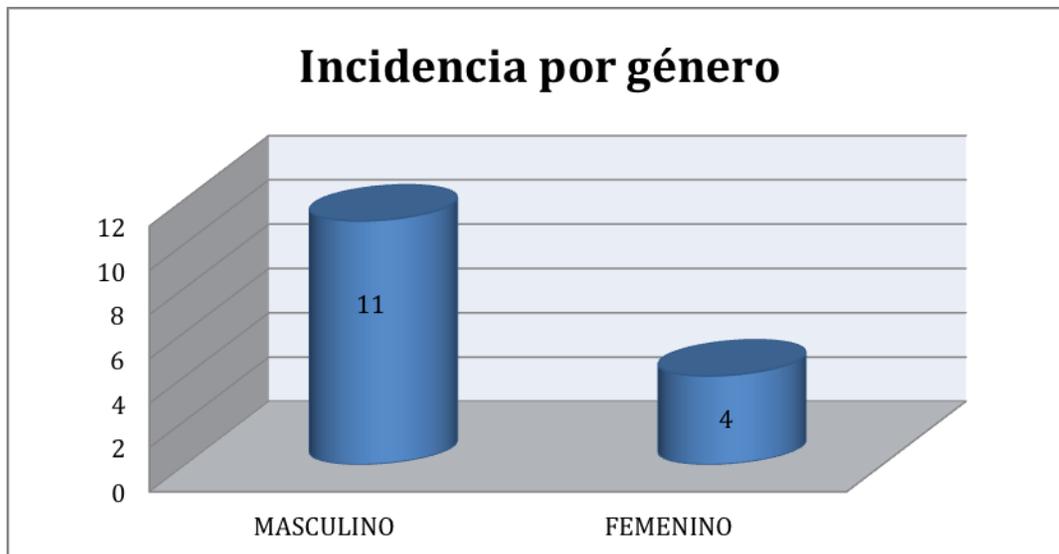
9. ASPECTOS ÉTICOS

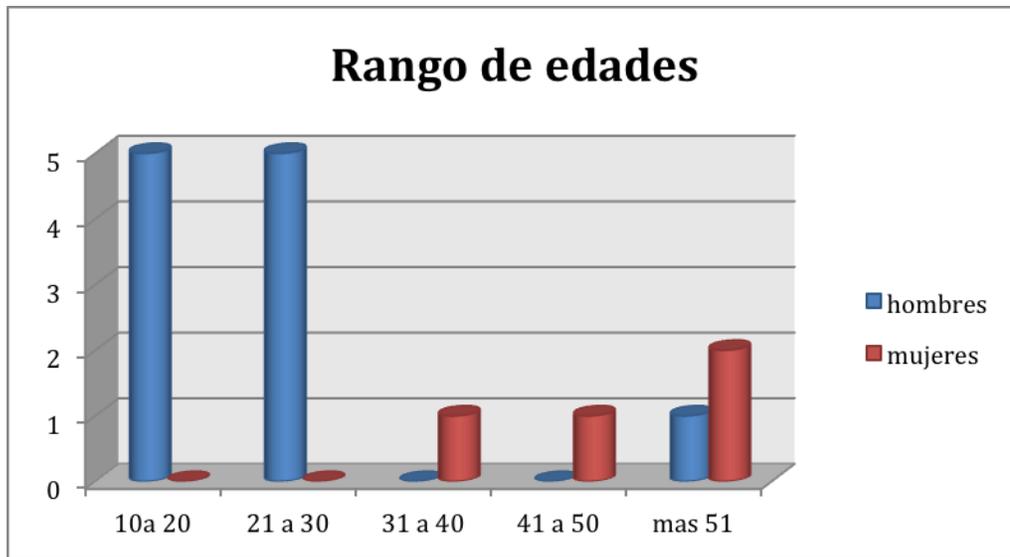
No necesarios puesto que se trata de un estudio descriptivo observacional.

10. RESULTADOS

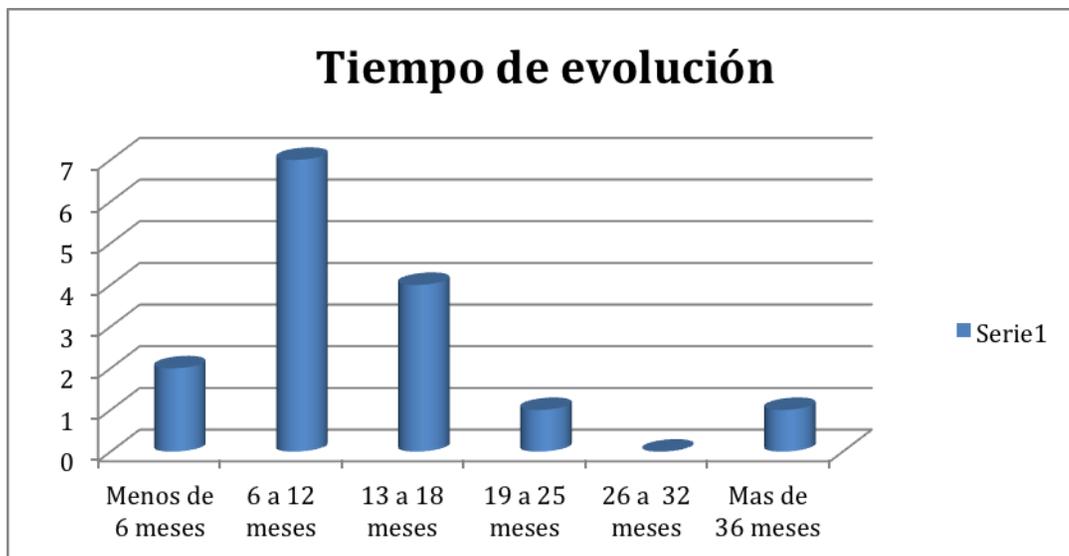
De enero del 2009 a diciembre del 2014 se trataron 15 pacientes con algún tumor de nasofaringe, los cuales representaron sólo el 0.25% de la consulta de primera vez.

Se presentó una relación 2:1, con 4 casos en mujeres y 11 en hombres. **(Gráfica 1)**. El rango de edad fue de los 14 a 70 años con predominio entre la 2ª y 3ª décadas de la vida. **(Gráfica 2)**





El tiempo de evolución al momento del diagnóstico iba de entre 3 hasta 72 meses siendo mas frecuente de 6 a 12 meses. **(Gráfica 3)**



Las manifestaciones clinicas fueron: Obstruccion nasal (17%), Epistaxis (11%), Cefalea (11%), Dolor (9%), Hipoacusia (9%), Rinorrea (8%) Perdida de agudeza visual (6%), Disfonia (6%), Diplopia (6%), Otros como disestesia de paladar blando, perestesia de mejilla, proptosis, hiposmia, anosmia, fotofobia, aumento de volumen cervical, tumoracion frontal (17%) . **(Gráfica 4)**

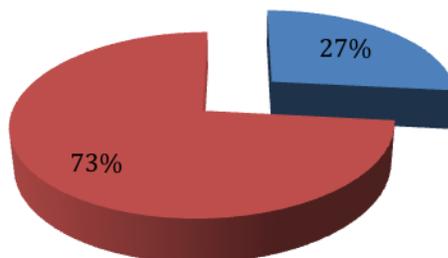


De los 15 pacientes con tumores de nasofaringe al (93%) se le realizó exploración física y al (7%) no se realizó exploración física (**Grafica 5**). De los pacientes a los cuales se les realizó exploración física se encontraron datos físicos presentes en un (73%) y datos físicos ausentes en un (27%) (**Grafica 6**)



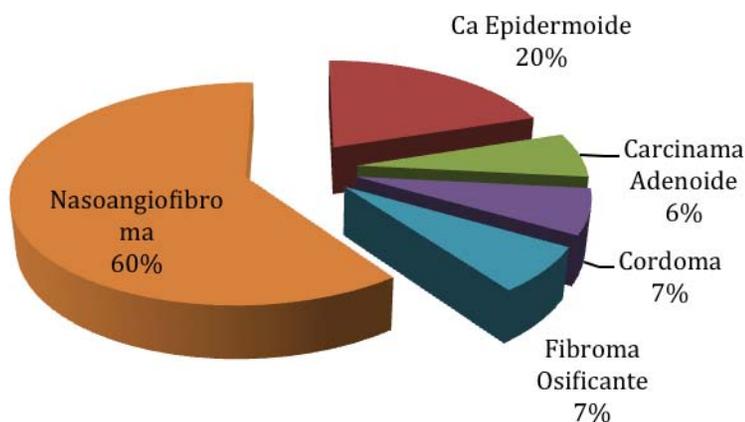
Datos presentes a la exploración física

■ EF Negativa ■ EF Positiva



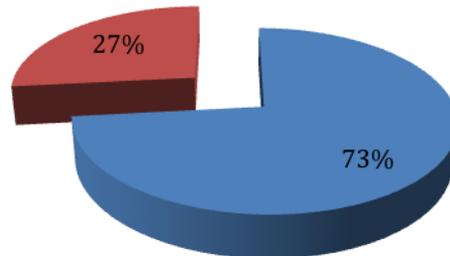
Del total de resultados histopatológicos de los tumores de nasofaringe tratados en el servicio de Cabeza y Cuello el (60%) correspondió a nasofibrofibroma, (20%) Carcinoma epidermoide, (7%) Carcinoma adenoide, (7%) Fibroma osificante, (7%) Cordoma (**Grafica 7**). Correspondiendo un (73%) a tumores benignos y (27%) a tumores malignos. (**Grafica 8**), de estos el Carcinoma epidermoide correspondió al (75%) y el carcinoma adenoideo al (25%) (**Grafica 9**)

Diagnosticos histopatologicos



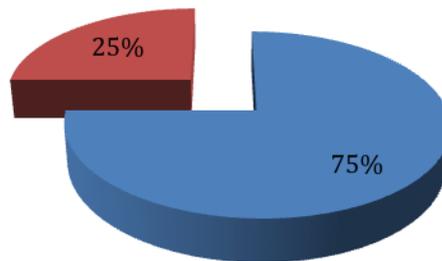
Tumores benignos vs malignos

■ TUMORES BENIGNOS ■ TUMORES MALIGNOS



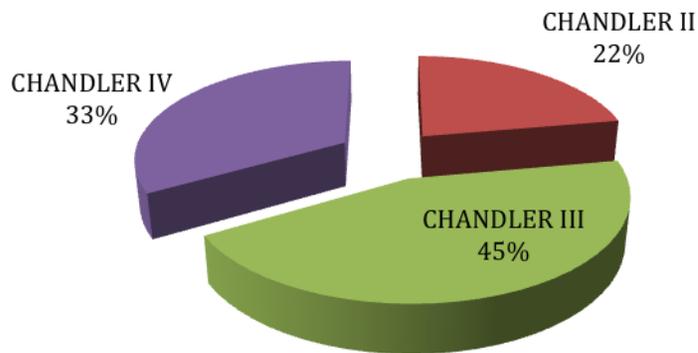
Estirpe neoplásica

■ Ca Epidermoide ■ Carcinoma Adenoide

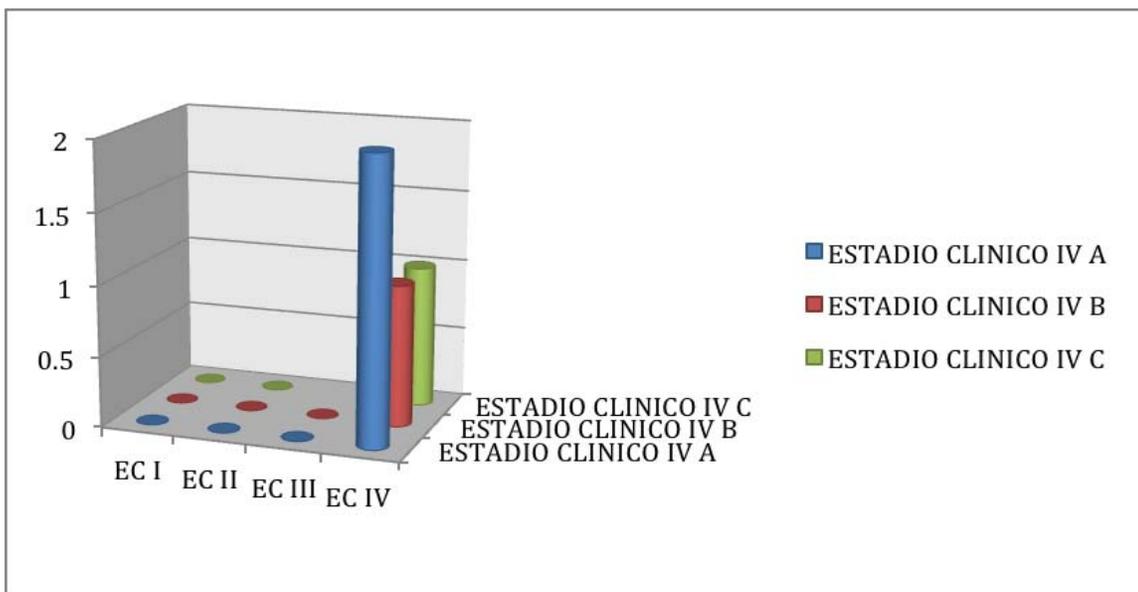


De los pacientes con diagnóstico de NAF se encontró que en base a la clasificación de Chandler el más común fueron NAF Chandler III con un (45%), seguido de Chandler IV con un (33%) y por último Chandler II (22%) (**Grafica 10**)

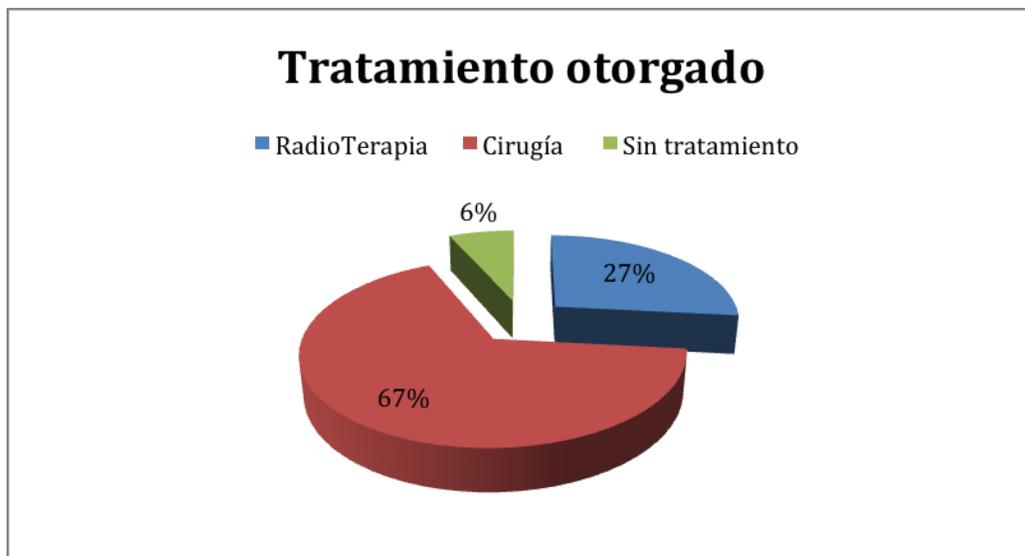
Distribucion de NAF en base a calificacion anatomopatologica



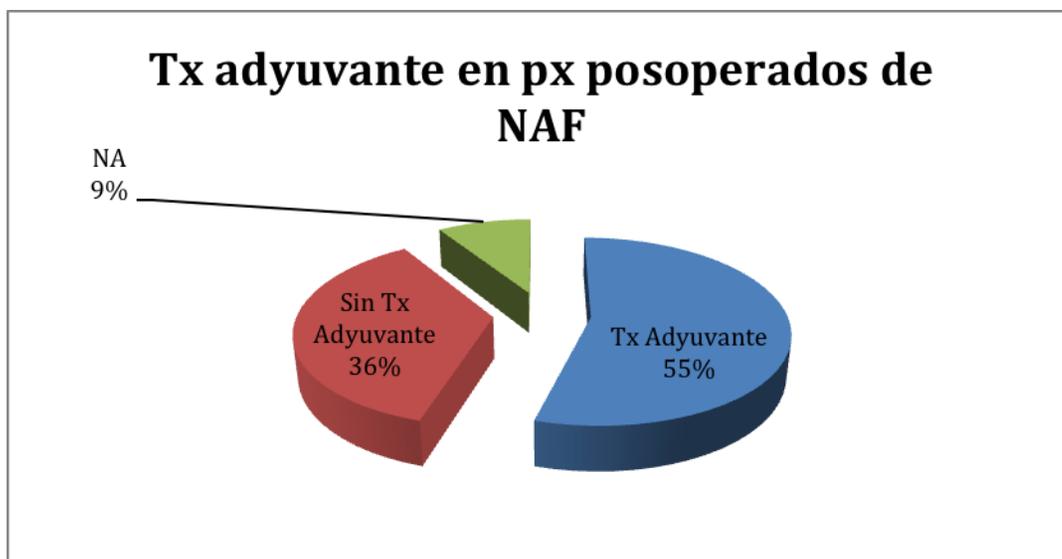
El 100% de los pacientes que presentaron diagnostico de Ca de nasofaringe fueron estadios clinicos (EC) avanzados. Siendo 2 (50%) pacientes EC IVA, 1 (25%) paciente EC IVB, 1 (25%) EC IVC. (**Grafica 11**)



El tratamiento otorgado a los tumores de nasofaringe fue de Cirugia al (67%), Radioterapia al (27%), un solo paciente no acudio a su tratamiento indicado respesentando el (6%) **(Grafica 12)**



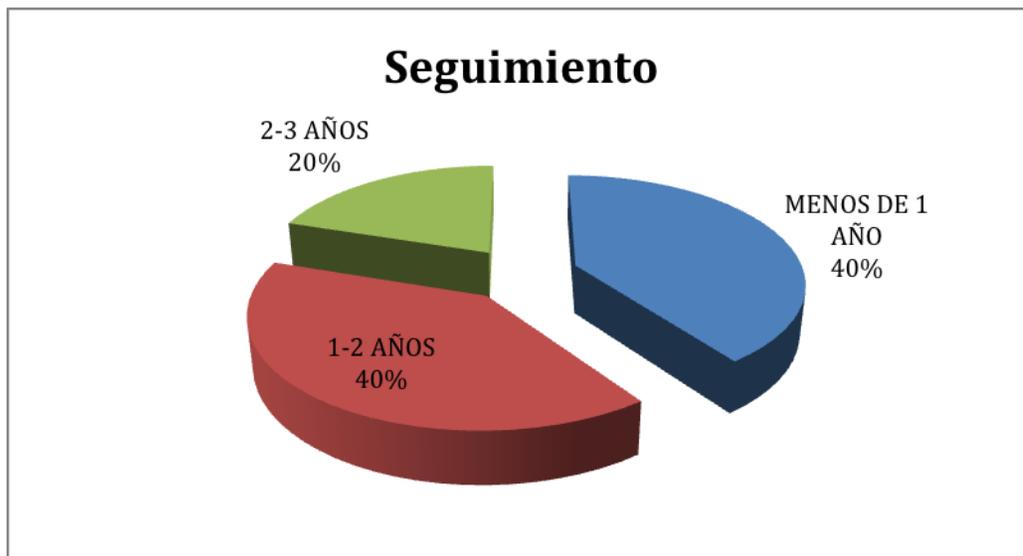
De los pacinetes con diagnostico de tumor de nasofaringe benigno sometidos a cirugia el (55%) recibio tratameitno adyuvante con radioterapia, (36%) no recibió tratamiento adyuvante y en el (9%) no aplicaba por haber recibido radioterapia previa a la cirugia **(Grafica 13)**



De los pacientes sometidos a cirugía el rango de sangrado fue de 700cc a 8,000cc. En la **(Tabla 1)** se describen los diagnosticos tipos de cirugía y cantidad de sangrado. Llama la atención que el paciente al cual se le realizó cirugía previa embolización tuvo un sangrado considerablemente menor.

REPORTE	CIRUGÍA	SANGRADO
NASOANGIOFIBROMA BX 0912047	ELA + LIGADURA DE CAROTIDA	8000
Fibroma Osificante BX 1110923	CRANEOTOMIA BIFRONTAL, RESECCION DE NEUROESTESIOBLASTOMA, PLASTIA DE PISO ANTERIOR, MAXILECTOMIA IZQ+ RESECCION TUMOR NASAL	3000
ANGIOFIBROMA NASAL BX 0906380	DETUMORIZACION X WEBBER FERGUSON, CONTROL DE CAROTIDA IZQ	2000
ANGIOFIBROMA NASAL BX 0911453	ELA TRANSPALATINA	NM
NASOANGIOFIBROMA	ELA POR WEBBWE FERGUSON	2500
ANGIOFIBROMA NASAL 6X4X0.5CM BX 09199068	ELA TRANSPALATINA	2000
NASOANGIOFIBROMA BX1011087	ABORDAJE CRANEAL (CRANEOTOMIA BIFRONTAL)	7500
NASOANGIOFIBROMA	ELA	1500
NASOANGIOFIBROMA BX 1217803	MAXILECTOMIA DE INFRAESTRUCTURA DER + DETUMORIZACION/ CRANEOTOMIA FRONTAL DER	8000
NASOANGIOFIBROMA JUVENIL BX 1415800	ELA POR ABORDAJE TRANSPALATINO PREVIA EMBOLIZACION	700

El seguimiento de los pacientes es pobre ya que al (40%) se dio seguimiento menos de 1 año, (40%) de 1-2 años, y (20%) de 2-3 años, esto no correspondiente a defunciones plasmadas en el expediente (**Grafica 12**)



11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que igual que como se encuentra reportado en la literatura internacional el tumor benigno más común de la nasofaringe es el angiofibroma presentándose con más frecuencia en el sexo masculino sin embargo se observó que la edad de presentación es mayor que la reportada en la literatura mundial siendo principalmente en la segunda y tercera décadas de la vida.

En cuanto se refiere a los tumores malignos el tipo histológico más frecuente se encontró que el carcinoma epidermoide o tipo 1 de la OMS es el que tuvo predominio en comparación a las zonas endémicas el cual es el carcinoma indiferenciado o tipo 3 de la OMS mas sin embargo fue similar al tipo histológico que se presenta en los países de occidente. La edad de presentación es similar a la reportada en la literatura internacional sin embargo la relación en cuanto al género fue de predominio en el sexo femenino con una relación 3:1.

En los pacientes con tumoraciones benignas los principales síntomas encontrados en nuestros pacientes fueron obstrucción nasal, cefalea, epistaxis y dolor semejándose a los de la literatura mundial no así en las tumoraciones malignas ya que nuestro principal dato clínico fue hipoacusia y obstrucción nasal.

Todos nuestros pacientes con diagnóstico de nasofibroangioma tratados de inicio en la unidad se les llevó a intervención quirúrgica y a ninguno se le dio tratamiento con radioterapia inicial, únicamente se utilizó esta modalidad de tratamiento como adyuvancia. A los pacientes sometidos a cirugía el sangrado fue abundante a excepción del paciente con embolización previa de la lesión.

Los pacientes con histologías de malignidad se les otorgó tratamiento con radioterapia al igual que lo mencionado en la literatura.

12. CONCLUSIÓN

Los tumores de la nasofaringe son poco frecuentes en el Servicio de Oncología del Hospital General de México al igual que en los países de occidente

La edad más común de presentación es la segunda y tercera década de la vida para los tumores benignos y la tercera a sexta década de la vida en tumoraciones malignas.

Las manifestaciones clínicas predominantes en tumoraciones benignas son obstrucción nasal, dolor y epistaxis. En tumoraciones malignas se difiere en nuestra población siendo hipoacusia y obstrucción nasal

Las principales estirpes histológicas son nasofibroangioma y carcinoma epidermoideal, predominando en porcentaje las tumoraciones benignas igual que lo demostrado en otras series

El tratamiento estándar de las tumoraciones benignas es la cirugía y para las tumoraciones malignas la radioterapia como pilar principal

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Ximena Montero P¹, Lisbeth Platzer M², Marcela Castillo F¹. **Actualizaciones en tumores de rinofaringe** Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2005; 65: 221-232
2. Víctor J. Hernández Alarcón, MD*; Santiago Hernández González, MD. **Nasoangiofibroma juvenil: una revisión actualizada del diagnóstico, clasificación y tratamiento.** Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello 39(3) 147-157, septiembre de 2011
3. Herman P, Lot G, Chapot R, et al. Long-term follow-up of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: analysis of recurrences. *Laryngoscope* 1999;109:140-7
4. Detruson K, Rodriguez-Catarino M, Petruson B, Finizia C. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: long-term results in preoperative embolized and non-embolized patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122:96-100
5. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; **365**:2041-54
6. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L, Benna F, et al. Carcinomes du nasopharynx. Données actuelles. *Pathol Biol* 2005;**53**:45-51.
7. Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. *Semin Oncol* 1994;**21**:382-97.
8. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002;**12**:421-9.
9. Martin H, Ehrlich H, *Annals Of Surgery*, Mar1948
10. Batsakis JG. Vasoformative tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2a ed. Baltimore: Williams y Wilkins, 1979; 296-300.
11. White M, Neel HB. Nasopharyngeal cancer. En: Bailey B, Healy G, Johnson J eds. Head and neck surgery otolaryngology. New York: Lip- pincott Co, 1993; cap. 116
12. Fritzpatrick PJ Et Al. The nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 234-6.
13. Makek MS ET AL. Malignant transformation of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1989; 99: 1088-92
14. Dohar JD, Duvall AJ. Spontaneous regressions of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 469-71
15. De Vicentiis ET AL. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in pediatric age. *J Ped Otol* 1980; 2: 99-122.
16. Girgis Y, Tolmy S. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Its histopathologic nature. *J Laryngol*

Otol 1973; 87: 1107-23.

17. Schiff M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A theory of pathogenesis. *Laryngoscope* 1959; 69: 981-1016.
18. Farag MM, Ghanimal SE, Ragaie A et al. Hormonal receptors in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1987; 97: 2011.1
19. Nagai MA, Butugan O, Logullo A Et al. Expression of growth factors, protooncogenes and p53 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1996; 106: 190-5.
20. Fish U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope* 1983; 93: 33-44.
21. Sarria R ET AL. Endoscopic surgery of nasopharyngeal angiofibroma by double embolization. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 259-62. 13.
22. Tranbahuy P ET AL. Direct intratumoral embolization of juvenile angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 429-35
23. Chandler JR, Goulding R, Moskowitz L, Quencer RM. Nasopharyngeal angiofibromas: staging and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:322-329.
24. Sessions RB, Bryan RN, Naclerio RM, Alford BR. Radiographic staging of juvenile angiofibroma. *Head Neck Surg* 1981;3:279-283
25. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope*. Jan 1983;93(1):36-44
26. Andrews JC, Fisch U, Valavanis A, et al. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope* 1989; 99:429-437
27. Mann WJ, Jecker P, Amedee RG. Juvenile angiofibromas: Changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope* 2004; 114: 291-3
28. Gustavson R, Neel HB. Cyst and tumors of the nasopharynx. EN: Paparella MM Ed. *Tratado de Otorrinolaringología* 2a Ed. Editorial Médica Panamericana, 1998; 2189-9
29. Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; **132**:3003-8
30. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Chua DT, Zee BC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**:1107-16
31. Parkin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. *Lyon: IARC* 1997; **143**: 814-5.

32. Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004;**31**:784-801
33. Jmal A, Boussen H, Gara S, Ghanem A, Abaza H, Gara S, et al. Le cancer du nasopharynx de l'enfant en Tunisie : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique à propos de 48 cas. *Bull Cancer* 2005;**92**:977-81
34. Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus- targeting strategies. *Trends Microbiol* 2004;**12**:356-60
35. Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Drira MM, Laplanche A, et al. Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. *Cancer Detec Prev* 2003;**27**:250-5.
36. Zhang X, Uthaisang W, Hu L, Ernberg IT, Fadeel B. Epstein- Barr virus–encoded latent membrane protein 1 promotes stress-induced apoptosis upstream of caspase-2-dependant mitochondrial perturbation. *Int J Cancer* 2005;**113**:397-405.
37. Stewart S, Dawson CW, Takada K, Curnow J, Moody CA, Sixbey JW, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A regulates viral and cellular gene expression by modulation of the NF-Kappa B transcription factor pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:15730-5
38. Decaussin G, Sbih-Lammali F, De Turenne-Tessier M. Expression of BARF1 gene encoded by Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma biopsies. *Cancer Res* 2000;**60**: 5584-8.
39. Poirier S, Bouvier G, Malaveille C, Ohshima H, Shao YM, Hubert A, et al. Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after nitrosation. *Int J Cancer* 1989;**44**: 1088-94
40. Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging* 2005;**29**:128-33.
41. Chan KH, Gu YL, Ng F, Ng PS, Seto WH, Sham JS, et al. EBV specific antibody-based and DNA-based assays in serologic diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2003;**105**:706-9.
42. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2-year follow-up of a prospective randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**63**:985-90
43. Lin JC, Chen KY, Jan JS, Hsu CY. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**36**:1127-36.
44. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radiotherapy: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**60**:1440-50.
45. Prasad U, Wahid MI, Jalaludin MA, Abdullah BJ, Paramsothy M, Abdul-Kareem S. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with adjuvant chemotherapy

subsequent to conventional radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**:648-5

46. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Leung SF, Lee WY, Yeo W, et al. A prospective randomized study of adjunctive to definitive to radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**:569-77
47. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;**23**:6730-8.
48. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, Hui EP, Liu TW, Millward MJ, et al. Multicenter phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;**20**:3568-76

