



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO:

EVALUACIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO EN EL
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DESDE ENERO DE 2008 HASTA DICIEMBRE DE 2018

TESIS PARA ALCANZAR EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. María Mónica Baquero Hoyos

Médico Residente de Otorrinolaringología Pediátrica

Tutor de Tesis

DR. JUAN GUTIERREZ BUTANDA

Profesor titular del curso de subespecialidad de otorrinolaringología pediátrica

Tutor de tesis

Asesores Metodológicos

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANTA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO



Instituto
Nacional
de Pediatría

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



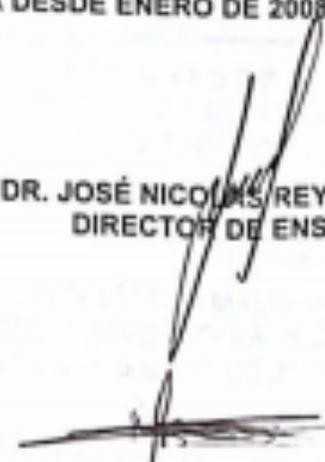
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**EVALUACIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO EN EL
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DESDE ENERO DE 2008 HASTA DICIEMBRE DE 2018**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JUAN GUTIERREZ BUTANDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. JUAN GUTIERREZ BUTANDA
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES	6
Linfomas	7
Rabdomiosarcoma.....	17
Carcinoma nasofaríngeo	26
Tumores de glándulas salivares.....	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	42
JUSTIFICACIÓN.....	43
OBJETIVOS	43
OBJETIVO GENERAL	43
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
MATERIAL Y MÉTODOS	44
CRITERIOS DE SELECCIÓN	44
Criterios de inclusión	44
Criterios de exclusión	44
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
RESULTADOS.....	49
DISCUSIÓN.....	71
CONCLUSIONES	82
BIBLIOGRAFÍA.....	83
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	86

RESUMEN DEL PROTOCOLO PARA EL COMITÉ DE ENSEÑANZA

TÍTULO: Evaluación de los Tumores Malignos de Cabeza y Cuello en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018.

AUTOR: Dra. Maria Mónica Baquero Hoyos **TUTOR:** Dr. Juan Gutiérrez Butanda

INTRODUCCIÓN:

El cáncer infantil es la segunda causa de mortalidad entre los 5-14 años de edad en México. Los tipos más comunes son las leucemias y linfomas. El 12% de los tumores malignos se presentan en la cabeza y el cuello. De esta región, los más frecuentes son los linfomas, rhabdomyosarcomas, cáncer de tiroides, carcinoma nasofaríngeo, y cáncer de glándulas salivares. Cada uno se manifiesta de una manera diferente, y dado la baja incidencia de algunos, no se conoce a fondo cómo debe ser su abordaje diagnóstico ni terapéutico, afectando la sobrevivencia de estos niños.

JUSTIFICACIÓN:

Debido a que la mortalidad del cáncer infantil cambia según el momento del diagnóstico e inicio de tratamiento, es fundamental generar conocimiento sobre la presentación clínica de estos tumores para poder realizar una detección oportuna y así poder cambiar el pronóstico de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer infantil en cabeza y cuello es poco frecuente, pero la mortalidad por los tumores malignos es mayor en países en desarrollo. Se pueden manifestar con hallazgos clínicos similares a patologías benignas, pero hay signos de alarma que se deben identificar tempranamente. Conociendo las características de la población de nuestra institución, podremos tener un conocimiento del estado de la enfermedad en una región de México, permitiendo a los médicos, no sólo otorrinolaringólogos, detectar estos tumores oportunamente y cambiar el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS:

Evaluar las manifestaciones de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello del Instituto Nacional de Pediatría desde enero del 2008 hasta diciembre del 2018, con la finalidad de contar con información que permita realizar un diagnóstico temprano y oportuno. Identificar características sugestivas de malignidad y determinar el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas, el diagnóstico.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo y descriptivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Se incluyen pacientes menores de 18 años, con tumores de cabeza y cuello con confirmación histopatológica de enfermedad maligna, que hayan sido valorados al menos una vez por el servicio de otorrinolaringología. Se excluyen pacientes con tumores de glándula tiroides, neuroblastomas, tumores del sistema nervioso central o que tengan datos relevantes de la historia clínica incompletos como síntomas y hallazgos al examen físico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Métodos de estadística descriptiva, medidas de tendencia central y medidas de dispersión, media, desviación estándar, mediana, rango intercuartil y porcentaje.

1. TÍTULO

Evaluación de los Tumores Malignos de Cabeza y Cuello en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018.

2. AUTORES

Alumna:

Dra. Maria Mónica Baquero Hoyos

Tutor:

Dr. Juan Gutiérrez Butanda

Asesores Metodológicos:

Dra. Patricia Cravioto Q.

Fís. Mat. Fernando Galván C.

3. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El cáncer infantil es una prioridad en salud pública a nivel nacional y mundial ya que ocupa la segunda causa de mortalidad en niños mayores de 5 años; y comprometen la cabeza y el cuello en un 12% de los casos, según datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos ⁽¹⁻³⁾. Según la secretaría de Salud de México y Rivera - Luna et al. es la principal causa de muerte por enfermedad entre 5 y 14 años de edad, con una mortalidad de 2,000 pacientes al año (4). Se estiman 5.000 a 7.000 casos nuevos de cáncer al año en menores de 18 años, principalmente leucemias que corresponden al 52% de todos los casos. La sobrevida estimada es del 51%, sin embargo, varía según el tipo de tumor. Entre los tumores más frecuentes en cabeza y cuello en los niños, está el linfoma no-Hodgkin, el linfoma Hodgkin, rabdomiosarcomas, cáncer de tiroides, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de glándulas salivares y neuroblastomas^(1, 3, 5-7). En México, los tumores más frecuentes son las leucemias, seguido de los linfomas, neoplasias intracraneales y tumores de células germinales, afectando principalmente a la población masculina (55%); teniendo una tasa global de incidencia de 145.5/millón/año y una tasa global de mortalidad de tumores de 5.4/100.000/año en el 2010⁽⁴⁾. En países industrializados la tasa de mortalidad es de 22-30/1.000.000⁽⁸⁾.

LINFOMAS

Los linfomas son los tumores más comunes de la cabeza y el cuello en la edad pediátrica ^(3, 9, 10). Los linfomas Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) constituyen entre el 10-15% de todos los tumores malignos de la infancia en países desarrollados. El linfoma Hodgkin es uno de los tumores más comunes en niños y adolescentes en Estados Unidos, correspondiendo al 4% de todos los tipos de cáncer invasivos entre los 0-14 años y el 12% entre los 15 y 30 años ⁽⁵⁾. En África ecuatorial, aproximadamente 50% de los pacientes con neoplasias pediátricas son diagnosticados con linfoma ^(6, 10). Los niños de países desarrollados adquieren el LH a menor edad que los de países en desarrollo, y suelen presentar secuencias genómicas del virus del Epstein-Barr (VEB) en las células de Reed-Sternberg. Existe una alta asociación entre el virus del Epstein-Barr (40-50%) y el LH, identificada por historia previa de mononucleosis y estudios serológicos⁽⁵⁾. En los países industrializados hay dos picos de presentación, a los 20 y después de los 50 años. Es más común en los hombres caucásicos, que, en las mujeres, y esto es más notorio en niños menores de 10 años, mientras que en la adolescencia la incidencia por género es relativamente igual ^(1, 5, 9, 11). Es un tumor muy raro en menores de 5 años ⁽⁵⁾. Hay estudios que sugieren susceptibilidad genética o exposición a un agente etiológico en común, también asociación a un antígeno específico de HLA, sin embargo, la etiología no está clara.

Los ***linfomas Hodgkin*** tienen una incidencia en niños y adolescentes de 50/1.000.000 y de ellos 5% ocurre en menores de 10 años ⁽¹⁾. Se clasifican según Rye en:

- **Predominio linfocítico**, que afecta el 10-15% y es más común en hombres jóvenes y se suele presentar con enfermedad localizada.

- Celularidad mixta, que ocurre en el 30% de los casos, es más común en menores de 10 años y frecuentemente se presenta en estados avanzado con compromiso extranodal.
- Depleción linfocítica, la cual es rara en niños, pero común en infección por VIH.
- Esclerosis nodular que es el tipo más frecuente afectando el 40% de los niños y 70% de los adolescentes ⁽⁵⁾.

El **linfoma no Hodgkin**, tiene una incidencia aproximada de 30/1.000.000, la cual aumenta con la edad y ocurre predominantemente en hombres caucásicos, se presenta en la cabeza y el cuello en 5-10% de los casos ⁽¹⁾.

Se clasifica en tres subgrupos:

- Linfoma maduro de células B (B-LNH) el cual incluye el linfoma de Burkitt (LB), linfoma difuso de células B grandes y linfoma primario mediastinal de células B grandes.
- Linfoma linfoblástico (LBL, por sus siglas en inglés) o precursor de células B o T.
- Linfoma anaplásico de célula grande (ALCL, por sus siglas en inglés).

La incidencia de estos tumores varía según los países en donde se presentan ⁽⁵⁾. Estas variedades histológicas se dividen entre bajo, intermedio y alto grado y la mayoría de las que ocurren en niños son de alto grado ⁽¹⁾.

El B-LNH suele presentarse en estados avanzados por su alta tasa de proliferación. El LB se considera endémico del África dado su alta incidencia en esta región, y se denomina esporádico en otras partes del mundo. Se desconoce la causa, pero se cree que hay factores ambientales involucrados. Se ha identificado la translocación cromosomal t(8;14)(q24;q32) que sirve como factor pronóstico durante el tratamiento y permite hacer detección de enfermedad residual en médula ósea o sangre ⁽⁵⁾.

El ALCL en niños rara vez se asocia a VEB, pero casi siempre está presente en pacientes con infección por VIH. Este tipo de linfoma tiene una translocación típica que es la t(2;5)(p23;q35) que también permite detectar enfermedad residual ⁽⁵⁾.

La mayoría de los LBL tienen proliferación de células T. Tiene una alta incidencia a los 9 años y entre los 15 y 30 años. Es más común en hombres con una razón hombre mujer de 2:1 a 3:1. Suele presentarse como una masa mediastinal y puede involucrar la médula ósea en 25% de los casos, tendiendo a presentarse en estados avanzados de la enfermedad ⁽⁵⁾.

La *manifestación principal* en cabeza y cuello son las adenopatías tanto para los LH como LNH y ocurren en un 42-60% de los pacientes ^(1, 3, 5, 6). En general, al evaluarlas se debe establecer el tiempo de evolución, si son agudas o crónicas y ante la sospecha clínica se debe realizar un diagnóstico temprano.

Los ganglios linfáticos se describen como *localización primaria*, los cuales presentan diferentes frecuencias de presentación (33-66%) ⁽⁵⁾.

La *localización extranodal*, como el anillo de Waldeyer, incluye tumores en las amígdalas palatinas, nasofaringe y base de lengua. El LNH es el tumor maligno más común del anillo de Waldeyer, ocurre hasta en un 80% en los casos en las amígdalas palatinas, y de estos el linfoma Burkitt es el más común ^(6, 7, 10-12).

La presentación clásica a nivel de amígdalas palatinas, es el aumento rápidamente progresivo de una amígdala o de ambas (menos de 6 semanas), lesión o cambios de la amígdala, disfagia, obstrucción nasal, rinolalia y ronquido, pérdida de peso o síntomas constitucionales ^(5, 6, 9-11, 13, 14).

Janz et al, encontraron que los tumores malignos en amígdalas en niños son más frecuentes en hombres (67.4%) alrededor de los 9.9 años de edad y generalmente unilaterales (82.3%) ⁽⁹⁾.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por Carvalho et al, encontró que, en la población menor a 5 años con linfoma, la asimetría amigdalina se presentó en un 72% de los pacientes y ronquido en 33.3%; siendo síntomas infrecuentes en este rango poblacional la disfagia (16.7%), fiebre (11.1%), pérdida de peso (5.5%) y linfadenopatía (5.5%). En los pacientes entre los 6 años de edad y 10 años, se evidenció un predominio en hombres con diagnóstico de linfoma (91%). En este grupo, la asimetría amigdalina se encontró en un 68.2% de los casos, y linfadenopatías en un 45.5% y fueron síntomas menos frecuentes el ronquido y la

disfagia con un 13.6% cada uno, pérdida de peso (9.1%) y fiebre (4.5%). Finalmente, en los pacientes entre los 11 y 18 años el 61.5% fueron hombres y la asimetría amigdalina se presentó en 73.5% de los casos y la linfadenopatía no estuvo presente en ningún caso. La disfagia ocurrió en 46.2% de los casos, y tampoco hubo reportes de pérdida de peso o fiebre. El linfoma de Burkitt fue el más común entre todos los grupos. En menores de 5 años ocurrió en 55.6% de los casos, en la población de 6-10 años en 54.5%, y entre los 11-18 años en 69.2%, seguido en todos los grupos por el linfoma de células B. En todos los grupos etarios se reportaron cambios en la apariencia de las amígdalas, principalmente en los menores de 5 años ⁽⁶⁾.

Por su parte, Guimarães et al, encontraron asimetría amigdalina en 73.2% de los casos de linfoma y un índice de probabilidad de 43.5 para niños con asimetría amigdalina, y de 8,938.4 si además de la asimetría tienen algún otro signo sospechoso de malignidad ⁽¹⁰⁾.

No siempre la asimetría amigdalina indica patología maligna, en algunas ocasiones la asimetría está dada por la profundidad de la fosa amigdalina ^(9, 10, 15), incluso el 1.7% de los niños entre los 4-17 años pueden tener asimetría sin patología ⁽¹⁰⁾.

Los linfomas de *localización extralinfática* corresponden a casos de LNH. Pueden presentarse en los senos paranasales, la órbita, base de cráneo, mandíbula, maxilar, glándulas salivares, glándula tiroides, espacio parafaríngeo, laringe, sistema nervioso central ^(1, 5). El LB con frecuencia afecta la cavidad oral en población africana ⁽⁵⁾.

En cuanto a los *signos clínicos* del linfoma, diferentes variables han sido estudiadas. El tamaño de las adenopatías ha sido ampliamente estudiado sin resultados universales, encontrando sospecha de malignidad en 2-3 cm; teniendo en cuenta que 5% de los menores de 1 cm tienen linfoma ⁽⁵⁾. Todos los autores justifican la toma de biopsia de una adenopatía que dura más de 4 semanas ⁽⁵⁾.

Una adenopatía es considerada localizada cuando una sola región anatómica está comprometida, limitada cuando 2-3 áreas confinadas están comprometidas, o

extendido si es más de lo previamente descrito ⁽⁵⁾. Ante la sospecha clínica de un linfoma, se debe realizar una biopsia de la adenopatía más grande y accesible o en el caso de presentación a nivel de amígdalas palatinas, una amigdalectomía.

La *evaluación histológica* de rutina posterior a adenoamigdalectomía puede ser cuestionable desde el punto de vista costo-beneficio dado que la asimetría no siempre indica presencia de enfermedad. Sin embargo, se debe abordar con cautela en caso de crecimiento de una amígdala en un corto periodo de tiempo, diferencia significativa entre una amígdala y otra, alteraciones macroscópicas del parénquima, presencia de adenopatías cervicales, síntomas B o hepatoesplenomegalia ^(1, 5). Lifshitz et al. publicaron la cohorte más larga de pacientes con adenoamigdalectomía y su correlación histopatológica, encontrando que la incidencia de neoplasias en amígdalas en Israel es baja con respecto a la literatura; 8 casos de linfoma encontrados en 152,352 cirugías realizadas por cualquier indicación, para una incidencia de 0.0052%. Adicionalmente, 6 de los 8 pacientes con estudios histopatológicos positivos para malignidad, tenían signos y síntomas de alarma que hacían necesario la realización de estudios de patología ⁽⁷⁾.

Existen varios estudios que demuestran la baja incidencia de malignidad. Randall et al. encontraron 6 casos de malignidad en pacientes pediátricos en 13,547 (0.044%)⁽¹³⁾; Garavello et al, reportaron 2 casos de LNH en 1,123 amigdalectomías en pacientes menores de 16 años ⁽¹²⁾; Verma et al, no encontraron malignidad en 1017 niños llevados a amigdalectomía en un hospital pediátrico de tercer nivel ⁽¹⁵⁾; Jones et al reportaron los resultados histológicos de 168 pacientes con edad promedio de 8 años, sin evidencia de patología maligna ⁽¹⁴⁾.

El *diagnóstico* temprano permite iniciar manejo oportuno en los estadios iniciales de la enfermedad y aumentar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total ⁽¹⁰⁾. El abordaje diagnóstico del linfoma incluye varios estudios de extensión. En cuanto a los estudios de hematología se debe solicitar hemograma completo, velocidad de sedimentación eritrocitaria, deshidrogenasa láctica, niveles de hierro en sangre,

ferritina, proteína C reactiva asociados a aspirado de médula ósea o biopsia y análisis de líquido cefalorraquídeo en caso de LNH ⁽⁵⁾.

La ultrasonografía tiene un papel fundamental en el abordaje diagnóstico dado que es un estudio rápido, no invasivo y bien tolerado por los pacientes. La radiografía de tórax se debe realizar para descartar lesiones mediastinales. El uso de tomografía con o sin contraste, la resonancia magnética y la tomografía con emisión de positrones (PET), ha permitido tener mayor precisión en la estadificación y seguimiento de los linfomas ⁽⁵⁾.

La biopsia por aspiración con aguja fina no es muy útil en el estudio de adenopatías dado que no permite el estudio de la estructura del ganglio ni permite determinar el diagnóstico del LH y LNH y sus diferentes subtipos. La *biopsia abierta excisional* del ganglio linfático es el patrón de oro para el diagnóstico ^(1, 3). Sin embargo, la biopsia por aspiración es útil para hacer diagnósticos diferenciales de masas cervicales y definir la necesidad de realizar una biopsia abierta ⁽⁵⁾. Los tejidos de la biopsia deben ser enviados frescos a patología para poder realizar citometría de flujo, coloración inmunohistoquímica, microscopía electrónica y pruebas de genética molecular ^(1, 3). Realizar algún otro tipo de cirugía adicional a la biopsia en el manejo del linfoma tiene una utilidad limitada^(3, 5, 9).

La *estadificación* de los LH se realiza usando la clasificación de Ann Arbor (Tabla 1). Cada estadio se subclasifica en A, si son asintomáticos, o B si presentan alguno de los siguientes síntomas: pérdida inexplicada de más del 10% de su peso corporal en los últimos 6 meses antes del diagnóstico, fiebre inexplicada (>38°C por más de 3 días) o diaforesis nocturna.

Tabla 1

Clasificación de estadificación de Ann Arbor para Linfoma Hodgkin

Estadío I	Compromiso de una sola región de ganglios (I) o de un único órgano extralinfático o sitio (IE).
Estadío II	Compromiso de dos o más regiones de ganglios en el mismo lado del diafragma (II) o compromiso localizado de un órgano extralinfático o sitio y uno o más regiones de ganglios en el mismo lado del diafragma.
Estadío III	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III), que se pueden acompañar de compromiso localizado de un órgano extralinfático o sitio (IIIE) o por compromiso del bazo (HIS) o los dos (HISE).
Estadío IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos con o aumento de los ganglios linfático.

Referencia: Gaini et al. Lymphomas of head and neck in pediatric patients. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 73S (2009) S65-70

Los pacientes con LNH se estadifican según la clasificación realizada por el St. Jude Children's Research Hospital, basado en la clasificación de Ann Arbor (Tabla 2).

Tabla 2

Clasificación de St. Jude para el linfoma no-Hodgkin.

Estadio I	Un tumor (extranodal) o un área anatómica única (nodal) excluyendo mediastino o abdomen.
Estadio II	Un tumor (extranodal) con compromiso nodal regional. Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos tumores (extranodales) con o sin compromiso ganglionar regional en el mismo lado del diafragma. Un tumor primario del tracto gastrointestinal, usualmente del área ileocecal, con o sin compromiso ganglionar mesentérico, resecado completamente macroscópicamente.
Estadio III	Dos tumores (extranodales) en lados opuestos del diafragma. Dos o más áreas ganglionares por arriba y por debajo del diafragma. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastinales pleurales, tímicos). Toda enfermedad intra-abdominal extensa primaria, irresecable. Todos los tumores paraespinales o epidurales, independiente de otros sitios de tumor.
Estadio IV	Cualquier de los anteriores con inicio en el sistema nervioso central y/o compromiso de médula ósea.

Referencia: Gaini et al. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 73S (2009) S65-70

El LH es una enfermedad con un *pronóstico* muy favorable y una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 80-95% según la estadificación. Los signos que son de mal pronóstico son la presencia de síntomas B, linfadenopatías bultosas de mediastino, extensión extranodal de la enfermedad y estadios avanzados (III y IV)⁽⁵⁾.

El *tratamiento del LH* suele realizarse con quimioterapia y radioterapia según si es bajo o alto grado. Los medicamentos de elección son ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), un régimen que se usa para tratar enfermedad localizada, reduciendo los efectos secundarios relacionados a otros agentes usados en el esquema COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), especialmente infertilidad y leucemia secundaria ⁽⁵⁾. Los pacientes con LH de predominio linfocítico nodular, requieren un esquema diferente dado que son tumores bajo grado y de buen pronóstico.

El tratamiento de la recaída incluye altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea, seguido de radioterapia si está indicada ⁽⁵⁾. Los pacientes con LH de predominio linfocítico pueden tratarse con radioterapia sola o en ocasiones manejo quirúrgico y observación ⁽¹⁾.

El *tratamiento del LNH* depende del subtipo histológico. El B-LNH se caracteriza por una alta tasa de proliferación celular y duplicación en corto tiempo, por lo que el tratamiento se enfoca en mantener concentraciones de medicamento citotóxico activo durante el ciclo celular utilizando diferentes medicamentos dados a diferentes pulsos. El tratamiento dura pocos meses y consiste en quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y citarabina, doxorubicina, vincristina, etopósido, ifosfamida y corticoides. La profilaxis del sistema nervioso central es fundamental y se logra con el uso de metotrexato, citarabina y corticoides intratecales ⁽⁵⁾.

Hasta el momento no se han identificado beneficios en niños con el uso de Rituximab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína CD20 de la superficie de los linfocitos⁽⁵⁾.

Para el manejo de LBL varios grupos usan el tratamiento del protocolo de la leucemia linfocítica aguda, que incluye cuatro fases: inducción, consolidación, reintensificación y mantenimiento. Los medicamentos que se utilizan son corticoides, vincristina, ciclofosfamida, metotrexate, citarabina, antraciclina, 6-mercaptopurina, tioguanina, y L-asparaginasa ⁽⁵⁾. Los pacientes sin compromiso de sistema nervioso central, no requieren radioterapia en cráneo, únicamente quimioterapia intratecal ^(1, 5). El tratamiento puede durar entre 18-24 meses según el riesgo en la estratificación, y la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años sube de 60% a 80% incluso en pacientes con estadio avanzado ⁽⁵⁾.

Para los pacientes con ALCL, dado que es menos frecuente en niños, se han adoptado diferentes ensayos incluyendo altas dosis de terapia en tiempo corto, y protocolos de leucemia linfocítica aguda. Se han descrito tasas de sobrevida libre de enfermedad a 5 años con diferentes tratamientos de 65-75%. El tratamiento de la recaída consiste en dosis intensivas de quimioterapia seguido de trasplante de médula ósea, pero la sobrevida posterior a la falla en el tratamiento de primera línea es pobre ⁽⁵⁾.

Los pacientes con LNH tienen una sobrevida libre de enfermedad por encima del 80% y los pacientes con LH de más del 95%⁽¹⁾.

Janz et al. reportaron una tasa de mortalidad en pacientes con tumores en amígdalas palatinas de 9.2% en una cohorte pediátrica desde 1973 hasta 2014. Así como una tasa de sobrevida específica para la enfermedad de >90% para cohortes diagnosticadas desde 1984 -1993, 1994-2003 y 2004-2014, comparado con 64% de pacientes diagnosticados entre 1973 y 1983 (p=0.01). Esto lo atribuyen al desarrollo de anticuerpos monoclonales como el Rituximab, mejoras en el cuidado del cáncer y ensayos clínicos. La mayoría de estos tumores correspondieron a Linfoma Burkitt

(32.6%) y linfoma difuso de células B larga (27%)⁽⁹⁾. Estos resultados asociados al uso de Rituximab, son contradictorios con reportes de otros autores (14).

RABDOMIOSARCOMAS

El rhabdomyosarcoma es uno de los sarcomas más frecuentes en pacientes pediátricos, siendo el 4.5% de los tumores malignos en niños, y es el sarcoma más común de la cabeza y el cuello ^(1, 3, 16-18). El 35-40% de los sarcomas pediátricos se manifestarán en la cabeza y el cuello, pero al ser una patología poco frecuente (115 casos/año en Estados Unidos) no es posible realizar estudios de la enfermedad en una sola institución^(16, 19, 20). Los rhabdomyosarcomas de órbita son los más comunes en esta región (25%), seguido por senos paranasales y nasofaringe ^(18, 21).

Gerth et al. reportaron una frecuencia del 47% de rhabdomyosarcomas en pacientes pediátricos con tumores malignos de cavidad nasosinusal, con una incidencia de 0.021/100.000 al año ⁽²²⁾.

En los niños, los sarcomas son el tumor maligno más frecuente que se presenta en el oído y el hueso temporal, siendo el rhabdomyosarcoma el más comúnmente encontrado, sin embargo, es menos del 5% de todos los rhabdomyosarcomas de cabeza y cuello ⁽²¹⁾. Tiene dos picos de incidencia, entre los 2-6 años y entre los 10-18 años ^(1, 3). Es un tumor maligno de origen mesenquimal y hace parte de la categoría de los tumores pequeños de células redondas, de los cuales hace parte el neuroblastoma y los tumores neuroectodérmicos primitivos ^(1, 3, 17). El diagnóstico temprano de la enfermedad y el inicio oportuno de tratamiento mejoran la supervivencia ⁽²³⁾.

La mayoría de los casos resultan de mutaciones esporádicas, pero hay casos asociados a síndromes como Beckwith-Wiedemann, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Noonan, o síndrome cardiofaciocutáneo ⁽¹⁸⁾.

Clinicamente los sarcomas se presentan como masas submucosas no dolorosas, lo que retrasa el diagnóstico (1, 3, 16, 20). Algunos signos tempranos de la enfermedad son dolor facial, congestión nasosinusal, epistaxis, otalgia, lo que puede asemejar patologías benignas y retrasar el diagnóstico (16, 24). La presencia de alteración en los pares craneales en los niños es un signo de alarma para pensar en patología maligna y debe por lo tanto ser valorado lo antes posible por un especialista (16, 18).

Se debe tener alta sospecha clínica de **rabdomiosarcoma del hueso temporal** en pacientes que presenta infecciones otológicas que no responden al tratamiento convencional (durante 2 semanas consecutivas), si presentan pólipos aurales, y especialmente si hay compromiso de pares craneales asociados. En casos en donde hay alteración visual, diplopía, proptosis y quemosis se debe sospechar compromiso del seno cavernoso y ápex temporal (21). Si únicamente presenta hipoestesis en la región de la rama mandibular del V par, se debe sospechar compromiso de la base de cráneo lateral en la fosa infratemporal (21). Si el paciente presenta insuficiencia glótica disfagia, debilidad en los hombros o en la lengua, el tumor podría estar invadiendo el foramen yugular o el canal del hipogloso (21). Otros síntomas de lesiones malignas del hueso temporal son trismus o dolor durante la masticación por compromiso de la articulación temporomandibular o músculos de la masticación, vértigo por invasión al laberinto o nervio vestibular, cefalea o incluso edema cerebral por compromiso del seno sigmoide o bulbo de la yugular (21). Tienden a comprometer tempranamente el canal de Falopio con extensión intracraneal y diseminación perineural por el conducto auditivo interno, o extensión intracraneal directamente por erosión del tegmen tympani y mastoideo, o compromiso de otros pares craneales y del foramen yugular o fosa infratemporal (21).

El diagnóstico diferencial en estos casos es con colesteatoma o con otros tumores malignos como linfomas y carcinoma escamocelular o con la histiocitosis de Langerhans (21, 23). En estos casos es importante realizar estudios audiológicos

complementarios prequirúrgicos, siempre y cuando sea factible realizarlos rápidamente y no retrasen el diagnóstico histológico ⁽²³⁾.

Histológicamente se divide en 2 o 3 subtipos^(16, 17, 21):

- Embrionario: más común al nacimiento. (70-80% de los casos)⁽¹⁹⁾
 - Botroide
 - Célula Fusiforme
- Alveolar: 20-30% de los casos ⁽¹⁹⁾
- Anaplásico o pleomórfico: muy raro en niños

El **rabdomiosarcoma embrionario** es más común a menor edad, y su incidencia disminuye con la edad. Tiene un mejor pronóstico en general. De todos los tipos es el más común, siendo el 75% de los casos de cabeza y cuello y el subtipo botroide tiene mejor pronóstico ^(1, 3, 16, 17, 20, 21).

El **rabdomiosarcoma alveolar** tiene un pico de presentación en la infancia y adolescencia ^(1, 3, 16). Tiene peores tasas de sobrevida asociados al gen de fusión PAX3-FOXO1 que resulta de la translocación del cromosoma 2 y 13. Esta translocación podría estar relacionada con el curso más agresivo de la enfermedad, asociado con la activación de proliferación y la invasión tumoral ^(16, 20). El PAX3-FOXO1 se ha encontrado en el 60% de los casos de rabdomiosarcoma alveolar ⁽¹⁶⁾.

El Soft Tissue Sarcoma Committe del Children’s Oncology Group estableció el proceso de estadificación del rabdomiosarcoma. Se realiza en 3 pasos: 1) el TNM en el momento del diagnóstico, 2) asignación de un grupo posterior a la cirugía (si se realiza) dependiendo de la extensión y tejido residual y 3) asignación de clasificación del riesgo determinado por el estadio, el grupo y el subtipo histológico. (Tabla 3A y tabla 3B).

Tabla 3A

Estadificación pretratamiento de rabdomiosarcoma

Estadio	Sitio	T	Tamaño	Ganglios	Metástasis
---------	-------	---	--------	----------	------------

1	No parameningeo	T1 o T2	a o b	N0 o N1 o Nx	M0
2	Parameningeo	T1 o T2	a	N0 o Nx	M0
3	Parameningeo	T1 o T2	a b	N1 N0 o N1 o Nx	M0
4	Cualquiera	T1 o T2	a o b	No o N1 o Nx	M1

T1: Confinado al sitio anatómico de origen.

T2: Extensión y/o fijación a los tejidos adyacentes.

Tamaño: a <5 cm diámetro, b >5 cm diámetro.

Ganglios: N0: no compromiso ganglionar regional, N1: compromiso regional, Nx: compromiso desconocido.

Metástasis: M0: no metástasis a distancia, M1: metástasis presentes (incluye citología de líquido cefalorraquídeo positiva)

Referencia: Reilly et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: Review and Update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(9):1477-83

Tabla 3B

Estratificación del riesgo para rhabdomyosarcoma

Riesgo	% Sobrevida sin falla a 5 años	Estadío	Grupo	Histología
Bajo 1	90	1 o 2	I o II	Embrionario
Bajo 2	87	1 3	III no orbitario I o II	Embrionario Embrionario
Intermedio	65-73	2 o 3 1, 2 o 3	III I, II o III	Embrionario Alveolar
Alto	<30	4	IV	Embrionario O Alveolar

Grupo I: Enfermedad localizada que se reseca completamente con márgenes libres de tumor.

Grupo II: Resección total macroscópica, con enfermedad residual microscópica en los márgenes, o presencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos, o ambas.

Grupo III: Enfermedad localizada, con residuo tumoral macroscópico posterior a resección parcial o toma de biopsia.

Grupo IV: Metástasis a distancia desde que se presenta

Referencia: Reilly et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: Review and Update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(9):1477-83

Los grupos de oncología pediátrica se basan en esta estadificación para estimar el pronóstico y dirigir la intensidad de la quimioterapia y radioterapia ^(16, 21). Los pacientes con rhabdomyosarcoma embrionario y del grupo I tienen mejor pronóstico que los rhabdomyosarcomas alveolares y del grupo IV ⁽¹⁶⁾. El grupo alveolar se puede subclasificar en los que tienen o no tienen gen de fusión PAX3-FOXO1⁽¹⁶⁾. Los pacientes de alto riesgo suelen tener un pronóstico pobre ⁽¹⁶⁾.

El pronóstico también se ve alterado según la localización en la cabeza y el cuello y si el tumor es parameningeo o no parameningeo.

Los **tumores parameningeos** incluyen las siguientes *localizaciones*: nasofaringe, cavidad nasal, senos paranasales, fosa infratemporal y pterigopalatina y el oído medio ^(16-18, 20). De los tumores malignos de la región nasosinusal, el rhabdomyosarcoma es el más común (50.5%), especialmente en menores de 3 años de edad (76%) ⁽²⁴⁾.

Los **tumores no parameningeos** comprenden otros sitios de la cabeza y cuello como la cavidad oral, mejillas, laringe, parótida, cuero cabelludo, tiroides y tejidos blandos del cuello y son el sitio primario en 9-16% de las veces ^(17, 19, 20). Tienen un pronóstico más favorable (con una supervivencia de más del 70%) y en teoría podrían tener una resección quirúrgica más completa, con respecto a los parameningeos ^(16, 19). Reilly et al, reportaron 17 casos en la cual la mayoría fueron parameningeos, con compromiso de nervio óptico principalmente, nervio facial, trigémino y octavo par ⁽¹⁶⁾.

El lugar más común de *metástasis* es el pulmón (40-50%), menos de 25% de los casos se manifiestan con una metástasis. Otros sitios de metástasis son la médula

ósea (20-30%), el hueso (10%) y ganglios linfáticos (hasta el 20% según la localización del tumor primario) ^(17, 20).

Para el estudio inicial del rhabdomioma se debe incluir la toma de hemograma, función renal y hepática, electrolitos séricos, ácido úrico, tiempos de coagulación. Para realizar el diagnóstico se solicitan imágenes (tomografía, resonancia magnética), biopsia de la lesión ya sea por tru-cut o excisional, estudio de FISH para evaluar presencia o no de translocaciones (t(1;13) o t(2;13)). Y para estadificar el tumor, tomografía de tórax, gammagrafía ósea, aspirado de médula ósea bilateral, punción lumbar, PET-CT ⁽¹⁷⁾.

Realizar *imágenes* en los pacientes con rhabdomiomas es útil. La resonancia magnética permite evaluar mejor los tejidos blandos y determinar la extensión total del tumor, así como invasión de la duramadre, compromiso de estructuras orbitarias, invasión perineural y de médula ósea ⁽¹⁶⁾. El rhabdomioma es un tumor que tiene una imagen característica en resonancia magnética, con múltiples anillos que realzan dentro del tumor, que asemejan un racimo de uvas, que se denomina signo botroide ⁽²⁵⁾. En información T1, es una masa homogénea, o mínimamente hiperintensa relativa al músculo y en T2 es relativamente hiperintensa al músculo y la grasa. Es una lesión que realza posterior a la aplicación del medio de contraste ⁽²³⁾. En casos de sospecha de compromiso intra-espinal o meníngeo, se debe solicitar una resonancia craneoespinal ⁽¹⁷⁾.

La tomografía permite valorar detalles óseos y por lo tanto erosión de la cortical ⁽¹⁶⁾. El uso de PET (Positron Emission Tomography) para estadificación inicial es útil para determinar la extensión de enfermedad metastásica ⁽¹⁶⁾. El ¹⁸FDG-PET (PET con fluorodesoxiglucosa) se puede utilizar para evaluar la enfermedad residual posterior a resección quirúrgica y quimiorradiación, y determinar la necesidad de hacer una cirugía revisional ⁽¹⁶⁾.

El *tratamiento* siempre es multimodal y se debe realizar en una institución con equipo multidisciplinario ⁽¹⁷⁾. El tratamiento incluye siempre quimioterapia para todos

los pacientes, y se adiciona tratamiento local, ya sea con cirugía y/o radioterapia individualizando las necesidades de cada paciente, maximizando así el control tumoral ^(1, 16, 17).

Para los pacientes de bajo, medio y alto riesgo se inicia manejo con esquema VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida). Hay otros esquemas, pero el VAC ha demostrado ser el más fácil de aplicar con los mismos resultados. Los pacientes de alto riesgo también son manejados con esquema VAC sin embargo el pronóstico es malo ⁽¹⁷⁾.

Generalmente se usa radioterapia en pacientes con enfermedad residual macroscópica y pacientes desde el grupo II en adelante. No es necesario hacer radioterapia profiláctica cuando las imágenes descartan compromiso ganglionar cervical ⁽³⁾. En los pacientes menores a 36 meses de edad es un reto debido a la morbilidad que genera en estos pacientes, pero si no es posible realizar resección quirúrgica completa, la radioterapia es la elección ⁽¹⁷⁾. En los pacientes con tumores parameningeos no es necesario hacer radioterapia craneal completa, a no ser que en el líquido cefalorraquídeo haya presencia de células tumorales en el momento del diagnóstico. La radioterapia se hace con un margen de 1.5 cm ⁽¹⁷⁾.

Todos los tratamientos pueden generar en ocasiones efectos adversos importantes. La quimioterapia puede generar bacteremia, hipoacusia neurosensorial, cardiotoxicidad, pérdida de peso, trombocitopenia, hemorragia intracraneal, neutropenia, neuropatía periférica, mucositis. La radioterapia puede ocasionar cataratas, hemangioma cavernoso, sinusitis crónica, xerostomía, alteraciones en el crecimiento de la cara, disfunción hipofisaria-hipotalámica, alteración del crecimiento, hipoacusia neurosensorial, hipotiroidismo, osteomielitis o segundos primarios ^(1, 16, 18).

El tratamiento ideal es con resección completa y márgenes negativos, dado que el resultado quirúrgico determinará en parte la asignación de grupo y por lo tanto afectará la clasificación del paciente y su pronóstico ^(18, 21). Siempre que un paciente no tenga metástasis se debe intentar realizar resección tumoral lo más completo

posible, pues esto cambia su asignación del riesgo ⁽²¹⁾. La *resección quirúrgica* de los tumores no parameningeos es el tratamiento ideal de los sarcomas, dado que teniendo un resultado negativo de los márgenes se puede evitar la radioterapia adyuvante ^(1, 3, 16, 18). Sin embargo, dado que en los casos de los tumores parameningeos la presentación de la enfermedad suele ser avanzada, la resección completa no siempre es posible y la intervención quirúrgica tiene una utilidad únicamente de biopsia. También se puede realizar manejo quirúrgico primario tardío (posterior a la quimioterapia de inducción) para disminuir las dosis de radiación, o como una segunda revisión durante o posterior al tratamiento ⁽¹⁶⁾. Siempre que se considere que la resección quirúrgica total sea posible se debe realizar antes de la quimioterapia, teniendo en cuenta las posibles comorbilidades y secuelas del procedimiento ^(16, 17). Aún no está claro la pertinencia de realizar la segunda revisión, debido que se desconoce el potencial biológico de las masas evidenciadas radiológicamente posterior al tratamiento y realizar la segunda revisión no mejora los resultados. Sin embargo, la toma de muestra de estas lesiones si permite demostrar si hay tumor viable presente, lo que disminuye la sobrevida libre de falla ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente se debe considerar la morbilidad de una resección extensa de cabeza y cuello al realizar una nueva intervención quirúrgica ^(1, 3).

La *sobrevida* varía según el tipo histológico y su localización. Se ha reportado una sobrevida mayor al 70% para los rhabdiosarcomas no parameningeos tanto por el Children's Oncology Group como por Affinita et al ⁽¹⁹⁾. La sobrevida global reportada por Reilly et al. es de 75%, para los rhabdiosarcomas parameningeos es de 66.7% y de 100% para los tumores no parameningeos. La sobrevida de pacientes con rhabdiosarcoma embrionario vs alveolar es de 90% vs 50% respectivamente ⁽¹⁶⁾. El mismo estudio reportó que los pacientes con histología alveolar con translocación PAX3/FOXO1 tienen peor pronóstico, con una sobrevida de 0% comparado con 90.91% con los que no tienen la translocación ⁽¹⁶⁾. Hay otros estudios que reportan una sobrevida a 5 años para rhabdiosarcoma alveolar con PAX3-FOXO1 de 54-67% y del embrionario de 77-97%^(1, 16). Algunos estudios demuestran que la presencia o no del gen de fusión es un mejor predictor de

resultados que la clasificación histológica ⁽¹⁷⁾. Affinita et al. encontraron dos factores pronósticos alto riesgo de falla aislados: los menores de 1 año y los pacientes que no recibieron radioterapia en su tratamiento inicial ⁽¹⁹⁾. El mal pronóstico en los más pequeños se debe a la falta de tratamiento local agresivo de los tumores por la predecible morbilidad que esto implica ^(17, 19). Otro caso, es el de los adolescentes, quienes suelen presentar características menos favorables, como histología alveolar, compromiso ganglionar y enfermedad metastásica ⁽¹⁷⁾.

Los niños con enfermedad metastásica tienen una sobrevida libre de evento del 25% a 3 años. El resultado depende de la histología del primario, el sitio y número de metástasis (3 o más sitios). Si el compromiso metastásico es únicamente pulmonar, es de mejor pronóstico comparado con otros sitios⁽¹⁷⁾. Los niños con enfermedad ganglionar tienen peor pronóstico que los pacientes sin compromiso ganglionar ⁽¹⁷⁾.

Los pacientes con tumor macroscópico posterior a resección primaria tienen un peor pronóstico, con una sobrevida global del 70%, comparado con los que tienen residuo tumoral microscópico, con una sobrevida global del 80% y con los que no tienen patología residual, los cuales presentan una sobrevida global del 90% ⁽¹⁷⁾.

Cuando hay recaídas, el pronóstico es más favorable en niños que inicialmente presentaron estadio I/grupo I, histología embrionaria y la recurrencia es locoregional. Aún no se ha establecido la utilidad de tratamiento en estos casos con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea. En esta etapa de la enfermedad se usan regímenes de salvamento como carboplatino/etopósido, ifosfamida/carboplatino/etopósido, vincristina/irinotecan, ciclofosfamida/tepotecan, vinorelbina/ciclofosfamida ⁽¹⁷⁾.

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) en niños es una patología poco frecuente y se asocia principalmente a infecciones por virus del Epstein-Barr (VEB) y casi siempre se diagnostica en estadíos avanzados con compromiso ganglionar hasta en un 90% de los pacientes ^(26, 27). Es uno de los pocos tumores en niños que se origina en las células epiteliales y ocurre a nivel de la nasofaringe y la cavidad retronasal alrededor de la fosa de Rosenmüller ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Es un tumor endémico del sureste asiático y China, raro en Estados Unidos, Europa y Japón, comprometiendo el 1-2% de todos los tumores malignos ^(1, 26-29). Tiene una distribución bimodal entre los 10-20 años y entre los 40-60 años, aunque en los países endémicos no respeta la presentación bimodal ⁽²⁶⁻³⁰⁾. El CNF en niños representa <1% de todas las patologías malignas en niños, con una incidencia de 1/100.000 personas al año en países de baja incidencia, pero en otros puede llegar a 20/100.000 ^(26, 28). Es responsable del 20-50% de todos los tumores primarios malignos de la nasofaringe, después del rhabdomiosarcoma y el linfoma no-Hodgkin ^(26, 29). La edad de presentación cambia según el país en donde se estudie este tipo de tumor ⁽²⁶⁾. Es una patología que se reporta con mayor frecuencia en hombres, sin embargo, en algunas series se ha detectado una incidencia igual en hombres y mujeres^(1, 26, 29).

La organización mundial de la salud ha *clasificado* el CNF en tres subtipos ^(26, 28):

- Tipo I: Carcinoma escamocelular queratinizante: caracterizado por la producción de queratina.
- Tipo II: Carcinoma epidermoide no queratinizante: células con núcleo ovalado o fusiforme y escaso citoplasma.
- Tipo III: Carcinoma indiferenciado:

- IIIa: Infiltración linfoide no maligna, y células tumorales indiferenciadas con nucléolo largo y citoplasma eosinofílico.
- IIIb: Infiltración linfoide no maligna, y células tumorales indiferenciadas con nucléolo largo y citoplasma basofílico.

El tipo III fue llamado previamente linfoepitelioma o tumor de Schminke ⁽²⁶⁾.

La mayoría de los tumores en pacientes pediátricos son del tipo indiferenciado (>90% en niños menores de 16 años) ⁽²⁶⁾.

Existen *factores etiológicos* diversos para este tipo de tumor: factores virales, genéticos y medioambientales.

En cuanto a los **factores virales**, el CNF indiferenciado se asocia con frecuencia al VEB dado que usualmente se encuentra DNA viral circulante en el suero de los pacientes, y generalmente esto le confiere un peor pronóstico ^(3, 26-29). También se detectan anticuerpos de inmunoglobulina G y A contra el antígeno temprano y cápside viral ^(26, 27). Adicionalmente se encuentran proteínas virales en las células del CNF, como son la EBNA1, LMP2 y LMP1 por inmunohistoquímica, y RNAs viral por hibridación in situ ^(26, 27).

El DNA del VEB tiene un valor pronóstico importante, dado que se encuentra 8 veces más alto en suero en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad con respecto a los pacientes en estadios tempranos ⁽²⁶⁾. Así mismo, su disminución durante y posterior al tratamiento puede ser útil para predecir resultados del tratamiento y sirve como factor pronóstico de sobrevida global y sobrevida libre de recaída en adultos ^(26, 27). Se ha detectado que los pacientes que presentan una disminución más rápida del nivel del DNA VEB posterior a la radioterapia, tienen una mejor sobrevida que aquellos pacientes con un descenso más lento ⁽²⁶⁾. Lo mismo se puede aplicar para el IgA e IgG para el antígeno temprano y cápside viral ⁽²⁶⁾.

En cuanto a los **factores genéticos**, se han identificado alteraciones que son esenciales para la oncogénesis del CNF, como por ejemplo tipos específicos de antígenos leucocitarios asociados a un alto riesgo de CNF como el antígeno

leucocitario humano A2 Bsin2 haplótido, Aw19, Bw46 y B17⁽²⁶⁾. También se han encontrado deleciones cromosomales somáticas como 3p, 9p, 11q, 13q y 14q sugestivo que genes localizados en estas regiones podrían promover cierto tipo de malignidad por mecanismos de haploinsuficiencia⁽²⁶⁾. Otros reportes incluyen la inactivación del p53, rearrreglos del RB2 y polimorfismos genéticos del gen CYP2E1 y en la presentación juvenil, la detección del C-kit es más frecuente⁽²⁶⁾. No se han descrito síndromes que predispongan a presentar CNF⁽²⁶⁾.

Varios **factores medioambientales** se han asociado a la aparición de CNF, como la ingesta de pescado al estilo cantonés durante la infancia en zonas endémicas, así como comidas tradicionales del sur de China que contienen nitrosaminas volátiles, y algunas plantas herbales chinas⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Clínicamente se presenta más frecuente en hombres (razón hombre/mujer 1.8:1) a una edad promedio de 13 años^(26, 28, 30). Debido a que nace en regiones profundas de la nasofaringe, puede permanecer indetectada durante varios meses. Usualmente se detecta por la presencia de adenopatías bultosas (75.8%) y en ocasiones dolorosas, unilaterales o bilaterales a nivel del área yugular^(3, 26-28). Los signos más tempranos de la enfermedad pueden ser nasales (73.4%) como epistaxis y obstrucción nasal, auditivos (62.4%) como otitis media serosa por obstrucción de la trompa de Eustaquio (y esto generar otalgia y tinnitus), cefalea (34.8%) o trismus (30%)⁽²⁶⁻³⁰⁾. Con el tiempo, puede haber invasión del a base del cráneo y compromiso de pares craneales (20%), especialmente del V y VI par⁽²⁶⁻²⁸⁾. Otros síntomas pueden ser cefalea, diplopía, dolor facial y parestesias⁽²⁷⁾.

Las *metástasis* a distancia son raras y se presentan en el momento del diagnóstico en <10% de los casos, e incluyen compromiso a hueso (67%), hígado (30%), médula ósea (23%), pulmón (20%) y mediastino.^(26, 27)

El *proceso diagnóstico* incluye una *evaluación endoscópica* nasal para visualizar el tumor, evaluar complicaciones como sangrado y realización de toma de biopsia⁽²⁶⁾. Se podría también tomar la biopsia de una adenopatía^(26, 29).

Imágenes, como resonancia magnética son fundamentales para evaluar la extensión del tumor, el compromiso de la base del cráneo y metástasis ganglionares ⁽²⁶⁾. El carcinoma nasofaríngeo suele estar diagnosticado tardíamente debido al aumento de tejidos blandos en la nasofaringe dado por las adenoides. La RM es más sensible que la endoscopia para su diagnóstico. Típicamente es una masa que realza al medio de contraste en la pared posterolateral de la nasofaringe ⁽²⁵⁾.

La tomografía se solicita para evaluar erosión cortical y se pide craneocervical ⁽²⁶⁾. En los niños se desconoce el valor del FDG PET/CT, aunque en adultos es muy útil, especialmente en casos con tumores de alto riesgo (T y N alto, o niveles de VEB altos)⁽²⁶⁾.

El CNF se estadifica según el American Joint Committee of Cancer (AJCC) de la siguiente forma: Tabla 4.

Tabla 4

Estadificación según la 7 edición del American Joint Committee of Cancer

VARIABLES	DEFINICIÓN
CLASIFICACIÓN DEL TUMOR	
T1	Nasofaringe, orofaringe o cavidad nasal, sin extensión parafaríngea
T2	Extensión parafaríngea
T3	Estructuras de la base del cráneo y/o senos paranasales
T4	Intracraneal, pares craneales, hipofaringe, órbita, fosa infratemporal/espacio masticador
GÁNGLIOS	
N0	Sin metástasis ganglionar regional
N1	Cervical unilateral, retrofaríngeo unilateral o bilateral, por encima de la fosa supraclavicular, < 6 cm

N2	Cervical bilateral por encima de la fosa supraclavicular, < 6 cm
N3a	>6 cm
N3b	Fosa supraclavicular
METÁSTASIS	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
ESTADÍO I	T1N0
ESTADÍO II	T1N1, T2N0, T2N1
ESTADÍO III	T1N2, T2N2, T3N0, T3N1, T3N2
ESTADÍO IVA	T4N0, T4N1, T4N2
ESTADÍO IVB	Cualquier T, N3
ESTADÍO IVC	Cualquier T, cualquier N, M1

Referencia: Dourthe et al. Childhood Nasopharyngeal Carcinoma: State-of-the-Art, and Questions for the Future. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40:85-92

Más del 80% de los niños se diagnostican con estadio IV, con enfermedad localmente avanzada, con compromiso ganglionar local hasta del 90% (más frecuente que en adultos), pero pocos con metástasis a distancia ^(26, 29).

Para la estadificación del tumor se debe tomar un PET/CT, tomografía de tórax, y resonancia de abdomen para estudio de metástasis y en caso de sospechar compromiso óseo, una gammagrafía con tecnecio. También se debe solicitar serología para VEB y PCR para VEB ⁽²⁷⁾.

El *tratamiento* se basa en la combinación de quimioterapia de inducción, concomitante o post-radiación, basado en cisplatinos ^(26, 28). El interferón beta (IFN-BETA) se puede usar como tratamiento de mantenimiento ⁽²⁶⁾. En los niños se ha visto que la quimioterapia de inducción limita las dosis de radiación y por lo tanto limita la toxicidad relacionada al tratamiento a largo plazo ⁽²⁶⁾.

El carcinoma nasofaríngeo es *radiosensible* y es el pilar del tratamiento, pero requiere altas dosis de tratamiento (66-70Gy) a nivel tumoral, y dosis profilácticas (45-60 Gy) a nivel ganglionar bilateral incluyendo áreas supraclaviculares, lo que genera esclerosis de la mucosa, xerostomía, desórdenes endocrinos, hipoacusia, trastornos de la deglución, necrosis del lóbulo temporal, secuelas estéticas y segundos tumores malignos ^(26-28, 30). La radioterapia se da fraccionada a 1.8 Gy al día al tumor primario y a los ganglios linfáticos regionales. El objetivo clínico incluye el volumen del tumor, la nasofaringe, el espacio parafaríngeo superior, la base del cráneo, las láminas pterigoides y músculos, los niveles ganglionares Ib, II, III, IV, V y VII. El nivel Ib puede omitirse si el paciente está estadificado como N0 ⁽²⁶⁾. El tratamiento único con radioterapia tiene malos resultados en pacientes pediátricos con una sobrevida a 5 años entre 20-40% ⁽²⁹⁾.

El tratamiento con *quimioterapia* varía según como se indique, de inducción, concomitante o posterior a la radioterapia, y el patrón de oro actualmente está basado en cisplatino ⁽²⁶⁾. El tratamiento de inducción se usa para mejorar la respuesta tumoral y reducir la dosis y campos de radiación, evitando así toxicidad a largo plazo ⁽²⁶⁾. Más del 80% de los pacientes tienen una tasa de respuesta de más del 50% posterior a la quimioterapia de inducción ⁽²⁶⁾. La quimioterapia concomitante se administra para sensibilizar el tumor y la adyuvante para mantenimiento y puede controlar la enfermedad residual mínima ⁽²⁶⁾.

Con la *terapia multimodal* actual (quimioterapia neoadyuvante con 5-fluoracilo y cisplatino, seguido de quimio-radioterapia concomitante y luego terapia de mantenimiento con INF-BETA) el pronóstico es muy bueno y la sobrevida global es mayor al 85%⁽²⁶⁻²⁸⁾. Sin embargo hay reportes de toxicidad frecuentes, por lo que se han adaptado medidas de radioterapia de intensidad modulada y de radiación adaptado a la respuesta a la quimioterapia para disminuir este problema ⁽²⁶⁾. Hasta la fecha se desconoce si es posible desescalonar el tratamiento de los pacientes de bajo riesgo o los que presentan buena respuesta a la quimioterapia de inducción con el fin de reducir los efectos tardíos, y tampoco se sabe si un tratamiento de

mantenimiento inmunológico mejore el pronóstico en pacientes con carcinoma nasofaríngeo de alto riesgo⁽²⁶⁾.

El carcinoma nasofaríngeo se considera quirúrgicamente irresecable dado su localización anatómica y por lo tanto cualquier abordaje quirúrgico es únicamente para toma de la biopsia diagnóstica. Sin embargo, se pueden realizar disecciones radicales de cuello en caso que el tumor primario esté controlado y persista con adenopatías cervicales post-radiación, o exista una recurrencia aislada en cuello⁽²⁸⁾.

Los resultados no son favorables para los pacientes con enfermedad metastásica o recaídas que no tienen un tratamiento de primera línea bien definido⁽²⁶⁾. La mayoría de las recaídas ocurren los primeros 2 años (en promedio 8 meses) y más del 50% de los pacientes con recaídas tienen metástasis a distancia⁽²⁸⁾.

La sobrevida para los pacientes con enfermedad metastásica a 5 años es menor al 20%⁽²⁷⁾. Usualmente responde a quimioterapia inicialmente, asociado a radioterapia del tumor primario, ganglios loco-regionales y del sitio de metástasis si es posible. El tratamiento de células T citotóxicas específicas para VEB es seguro y tiene una actividad antitumoral para CNF refractario y recurrente y se ha visto mejoría en sobrevida en los pacientes con enfermedad metastásica⁽²⁷⁾.

El seguimiento del CNF se realiza con resonancia magnética y serología para VEB⁽²⁷⁾.

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVARES

Los tumores de glándulas salivares son extremadamente raros en la población general y representan entre el 1 y 3% de todos los tumores malignos de la cabeza y el cuello, y en niños es menos del 5% de todos los tumores malignos de glándulas salivares ⁽³¹⁻³⁵⁾. Corresponden al 8-10% de todos los tumores malignos de cabeza y el cuello en niños ⁽³⁴⁾. Tiene una incidencia anual de menos de 1 por millón ^(34, 36, 37). El 40-60% de las masas en las glándulas salivares en niños son malignas, siendo más frecuente la malignidad en niños que en adultos ⁽³³⁾. Cuando se excluyen las lesiones vasculares de las glándulas salivares, aproximadamente la mitad de las neoplasias en niños son malignas ⁽¹⁾. Son muy raros en menores de 10 años, y más comunes en mujeres, pacientes de raza negra, y adolescentes ^(31-33, 36). Al ser tan poco frecuentes, son tumores que no han podido ser estudiados ampliamente ⁽³³⁾. Adicionalmente los cambios en la clasificación histológica durante los últimos 50 años hace que analizar estudios previos y determinar la incidencia de ciertos tumores sea más difícil ⁽³³⁾.

En un estudio realizado por Radomski et al. se encontró que la mayoría de las lesiones neoplásicas malignas en pacientes pediátricos se presentaron en niñas (59%), en población no hispana (82%) y blanca (74%), con una edad promedio al momento de diagnóstico de 14.5 años y el 92% de los pacientes al momento de diagnóstico tenían más de 10 años ⁽³¹⁾.

Se desconoce la *etiología* de estos tumores tanto en adultos como en niños, pero se ha reportado una asociación con el virus del Epstein-Barr (VEB) con los

carcinomas indiferenciados, con alta incidencia en la población Inuit y carcinomas linfoepiteliales de las glándulas salivares ^(33, 34).

Otro factor etiológico en niños es la exposición a radiación o quimioterapia para otro tipo de tumores malignos de la infancia, generando un secundario inducido en las glándulas salivares ^(33, 34).

No se ha encontrado asociación con el consumo de alcohol y cigarrillo ⁽³⁴⁾. La exposición a asbesto, níquel, sílice, caucho y algunos materiales para trabajar la madera se han asociado con un aumento relativo en el riesgo ⁽³⁴⁾.

En general tienen un buen pronóstico con una sobrevida a 5 años de >80% ^(1, 33, 34). Los adolescentes tienen un peor pronóstico que los niños menores de 15 años ^(31, 32), sin embargo, hay otros reportes que indican que en niños menores de 10 años, hay mayor probabilidad de tener un tumor de alto grado y esto se asocia a un peor pronóstico ⁽³⁴⁾. Los tumores varían significativamente en su subtipo histológico, sitio de origen y comportamiento clínico ⁽³¹⁾.

La mayoría de tumores de las glándulas salivares son tumores de la glándula parótida, que corresponden aproximadamente al 85% de los tumores ^(1, 31, 33).

El 76% se presentan con enfermedad localizada ⁽³²⁾. Otras glándulas que se comprometen en menor frecuencia, son la glándula submandibular y glándulas salivares menores de la cavidad oral, y muy ocasionalmente la glándula sublingual ^(1, 31, 34). En contraste con los adultos, los tumores de glándulas salivares menores y de la glándula submandibular suelen ser benignos en niños ^(1, 31). Aunque la mayoría de los tumores de la parótida son benignos, un tumor que se origine por fuera de la parótida es más propenso a ser maligno, especialmente en niños ⁽³¹⁾.

La mayoría de los pacientes se presentan entre los 10 y 16 años edad, con un edema palpable de la glándula salival y su región adyacente. Usualmente se presenta una masa asintomática, de crecimiento lento, entre 12-24 meses ^(34, 37). La mitad de los pacientes podrán presentar dolor en la ausencia de infección o cambios inflamatorios ⁽³⁴⁾. Rara vez, hay compromiso de pares craneales o de la piel ⁽³⁴⁾. Al

examen físico es frecuente encontrar una masa firme, móvil, no dolorosa entre 2-3 cm en su mayor dimensión ⁽³⁴⁾.

El *subtipo histológico* más común es el **carcinoma mucoepidermoide** (45-50%), seguido del **carcinoma de células acinares** (25-35%) y el **carcinoma adenoide quístico** (5-10%) ^(1, 31-34).

Existen casos raros reportados de carcinoma mioepitelial, carcinoma indiferenciado, carcinoma escamocelular primario y carcinoma ex adenoma pleomórfico ⁽³⁴⁾.

Estos tumores se clasifican en 3 grados: **bajo, intermedio y alto**, y este permite predecir el comportamiento tumoral ⁽³⁴⁾.

El **carcinoma mucoepidermoide** con mayor frecuencia se presenta en la parótida. Existen diferentes variantes histológicas de este tumor. Se establece el grado histológico basado en la presencia de componente quístico, atipia nuclear, invasión perineural y angiolinfática, actividad mitótica y patrón de infiltración ⁽³⁴⁾. Suele ser de bajo grado y casi nunca fatal. El carcinoma mucoepidermoide también es el tumor radioinducido más frecuente de las glándulas salivares en niños ^(1, 34).

El **carcinoma de células acinares**, es una neoplasia epitelial con heterogeneidad histológica y típicamente se presenta en la glándula parótida ⁽³⁴⁾. Se subcategoriza según su patrón histológico en: sólido, microquístico, quístico-papilar, y folicular ⁽³⁴⁾. El inmunoperfil de este tumor cambia en cada paciente y esto puede hacer que el diagnóstico sea difícil en ciertos casos ⁽³⁴⁾. Suele ser un tumor de bajo grado y tiene un pronóstico relativamente bueno a pesar de la tendencia a la recurrencia tardía ⁽³⁴⁾. Cuando el tumor contiene una transformación de alto grado, el curso clínico de la enfermedad es agresivo ⁽³⁴⁾.

El **carcinoma adenoide quístico** con frecuencia afecta la glándula parótida, submandibular y glándulas salivares menores, y es uno de los tumores epiteliales más comunes de las glándulas salivares menores ⁽³⁴⁾. Tiene diferentes patrones histológicos: tubular, cribiforme y sólido. El crecimiento predominantemente sólido

está asociado a un peor pronóstico⁽³⁴⁾. Se conoce que invariablemente este tumor hace invasión perineural, con altas tasas de recurrencia, recurrencia tardía y tiene una sobrevida relativamente mala⁽³⁴⁾. A pesar de esto, su curso clínico suele ser asintomático, a excepción de los casos en donde hay transformación histológica de alto grado⁽³⁴⁾.

De los tumores mesenquimales, el más frecuente en las glándulas salivares es el rhabdomiosarcoma, con una edad de presentación promedio de 7 años⁽³⁵⁾.

Radomski et al., encontraron que los tumores con mayor frecuencia se localizan en la glándula parótida, siendo el carcinoma mucoepidermoide el subtipo histológico más frecuente (50%), seguido de la glándula submandibular⁽³¹⁾. El 85.9% de los tumores estaban bien diferenciados o moderadamente diferenciados y sólo el 2.5% de los pacientes tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y el 70% de los casos diagnosticado como estadio I o II⁽³¹⁾. En la glándula submandibular, el subtipo histológico más común fue el carcinoma epidermoide (44%) seguido del carcinoma de células acinares (12%) y el carcinoma adenoide quístico (12%)⁽³¹⁾. El 76.5% de los pacientes tenían tumores bien o moderadamente diferenciados, sin compromiso ganglionar el 95.7%, y solían diagnosticarse con mayor frecuencia en estadio III (42.9%) que en I o II (42.8%)⁽³¹⁾.

El *diagnóstico* en adultos se hace de rutina con biopsia por aspiración con aguja fina, pero en los niños existen pocos datos sobre la importancia del rol de esta prueba en el diagnóstico⁽³⁴⁾. La citología en algunos casos no logra discriminar entre tumores benignos y malignos y no influye en el abordaje quirúrgico⁽³⁷⁾.

El ultrasonido es un estudio que es tolerable para los pacientes pediátricos, portable y no emite radiación, permite distinguir lesiones quísticas de sólidas, dar una aproximación al tamaño tumoral y evaluar presencia de extensión de la enfermedad⁽³⁴⁾. Se puede realizar tomografía computarizada o resonancia magnética en casos que se requiere evaluar compromiso ganglionar, invasión ósea o caracterizar mejor la infiltración tumoral de tejidos blandos adyacentes⁽³⁴⁾. La resonancia se prefiere

en los casos en los que hay compromiso de algún par craneal dado que permite evaluar adecuadamente la relación del tumor con el nervio facial ^(34, 37).

Una vez se tenga la sospecha clínica, el diagnóstico se hace con una resección local y estudio histopatológico del tejido. La biopsia incisional no está indicada para lesiones en la parótida ni glándula submandibular por el riesgo de lesión de los nervios o infiltración (derrame) tumoral ^(34, 37). Se pueden enviar biopsias por congelación para determinar los márgenes quirúrgicos, los márgenes del nervio en caso de ser sacrificado, y muestras de ganglios cervicales ⁽³⁴⁾.

La *cirugía* con márgenes de resección negativos es el patrón de oro de tratamiento para patología maligna de glándulas salivares ^(31, 33-36). Los resultados pobres de las terapias de rescate sugieren que el mejor momento para tener un control a largo plazo, es el tratamiento inicial adecuado ⁽³⁴⁾. Se han desarrollado técnicas como disección con microbipolar y disección extracapsular con monitorización intraquirúrgica del nervio facial para realizar parotidectomías parciales y preservar la función del nervio cuando el tumor no lo esté comprometiendo ^(1, 34). La parotidectomía parcial se indica en tumores lateralmente localizados y la parotidectomía total en tumores del lóbulo profundo o parafaríngeos, tumores sospechoso o confirmados de alto grado, tumores que debutan con parálisis facial, múltiples masas intraparotideas o metástasis cervical ⁽³⁵⁾. La resección del nervio facial se recomienda cuando hay evidencia macroscópica de compromiso tumoral ⁽³⁵⁾. En caso de lesión del nervio facial no intencional, se puede realizar reconstrucción intraoperatoria ^(35, 37). El grado de extensión de la cirugía se debe considerar para que sea oncológicamente suficiente, pero que no se exceda, con el fin de evitar secuelas cosméticas y funcionales innecesarias ⁽³⁴⁾.

Para los tumores de la glándula parótida la cirugía más común es la parotidectomía total, con diferentes grados de preservación del nervio facial (38%) ⁽³¹⁾. Los pacientes con carcinoma adenoide quístico en parótida requieren sacrificio el nervio facial en un 57% de los casos dado la frecuente invasión perineural que presenta

este subtipo histológico, y se debe sacrificar en 23% de los pacientes con carcinoma mucoepidermoide ⁽³¹⁾.

Los pacientes con neoplasias en la glándula submandibular, tienen indicación de resección de la glándula y vaciamiento ganglionar en la región submandibular, así como de tejidos adyacentes que presenten invasión local ^(34, 35).

Los tumores de la glándula sublingual o glándulas salivares menores requieren resección quirúrgica completa del tumor e intentar preservar la función ⁽³⁴⁾. El tratamiento puede incluir mandibulectomía parcial en casos de invasión del periostio ⁽³⁵⁾.

Dado que no es común que se presenten con compromiso ganglionar, el vaciamiento electivo no suele realizarse. Se realiza de manera programada en casos de alto riesgo de enfermedad metastásica ganglionar como en tumores de alto grado o estadíos avanzados ^(34, 35).

El beneficio del *tratamiento combinado* con cirugía y radioterapia adyuvante para tumores malignos de las glándulas salivares está bien caracterizado en los adultos, pero los efectos de este tratamiento en los niños no se han evaluado por completo, en parte por la baja incidencia de la enfermedad que no permite realizar estudios comparando esquemas de tratamiento ^(31, 34). En los adultos se usa radioterapia adyuvante en casos de tumores de alto grado, márgenes quirúrgicos positivos o compromiso de ganglios cervicales en múltiples niveles ^(31, 34). En los niños se debe personalizar el tratamiento y usar la terapia combinada en caso de tumores de alto riesgo dado por estadíos avanzados, márgenes positivos posterior a la resección, alto grado histológico, extensión extraglandular, compromiso ganglionar o invasión vascular ^(33, 34, 36).

Un estudio del 2009 reporta un mejor pronóstico en los pacientes con tumores de glándula parótida posterior a resección quirúrgica, pero los efectos de la radioterapia no fueron claros ^(31, 32). Se han reportado efectos negativos en la masa ósea, alteración en el crecimiento facial, osteoradionecrosis, fracturas, aumento del riesgo de segundos tumores malignos asociados al uso de radioterapia en niños, así como

mucositis, xerostomía, disgeusia, odinofagia, alopecia, fatiga, fibrosis, trismus, hipoacusia, alteraciones visuales, hipotiroidismo, alteraciones intelectuales, y recuentos bajos en el hemograma durante meses o años post tratamiento ^(31, 33, 34, 37). Uno de los factores que hace que la radioterapia se use menos en niños, es que los tumores no suelen ser de alto grado ni diagnosticarse en estadíos avanzados ⁽³³⁾.

El tratamiento con quimioterapia también es controversial, y se utiliza principalmente en casos de tumores irsecables o recurrentes que no se benefician de manejo quirúrgico o radioterapia, y para casos con metástasis a distancia como medida paliativa ^(34, 37).

El tratamiento de los tumores malignos de glándulas salivares menores está menos estudiado, dado que la frecuencia de éstos es mucho menor ⁽³³⁾. Se recomienda resección quirúrgica con bordes negativos y así se obtienen excelentes resultados con los tumores de grado bajo e intermedio y en tumores en estadíos iniciales ⁽³³⁾. La sobrevida global a 5 años es de 89.35% y la sobrevida específica de enfermedad a 5 años es de 88.4% ⁽³³⁾.

Existe controversia sobre el manejo de los pacientes con carcinoma mucoepidermoide de bajo grado e intermedio que se presentan a nivel del paladar, con respecto a la necesidad de reseca el hueso en los pacientes que no tienen evidencia de invasión clínica ni radiológica ⁽³³⁾.

El *seguimiento* se hace dependiendo de los márgenes de resección del tumor, el subtipo histológico y la facilidad de evaluación clínica por medio de la palpación ⁽¹⁾. Una resonancia magnética se debe realizar como base una vez se logre la recuperación postquirúrgica, con seguimientos seriados con resonancia magnética, similar a los adultos ⁽¹⁾. En paciente con carcinoma de células acinares, se deben realizar radiografías de tórax seriadas ⁽¹⁾. En caso de recurrencias se debe realizar nueva intervención quirúrgica y dejar la radioterapia para casos seleccionados de malignidad agresiva, en vista del alto riesgo de complicaciones asociadas a este tipo de tratamiento ⁽¹⁾.

La *sobrevida* es difícil de calcular debido a la baja incidencia de la enfermedad y los pocos estudios que se pueden hacer a largo plazo. Es mejor en los niños que en los adultos debido a que los tumores se suelen presentar como lesiones de bajo grado o intermedio y usualmente se diagnostican en estadíos tempranos con enfermedad localizada y con menos probabilidad de tener enfermedad regional ⁽³³⁾. A pesar de esto, los pacientes menores de 10 años parecen tener un peor pronóstico con una sobrevida relativa a 5 años del 50%, en pacientes de 1-4 años, y podría deberse a la presencia de patología de alto grado en esta edad ^(33, 35).

El *pronóstico* parece depender principalmente del tipo histológico ⁽³⁴⁾. El grado histológico parece ser el indicador más importante de sobrevida en niños con carcinoma mucoepidermoide, con una sobrevida global a 5 años del 100% en pacientes con tumores de grado bajo e intermedio, comparado con una sobrevida del 50% en tumores de alto grado ⁽³³⁾. Según diferentes estudios la sobrevida a 5 años puede variar en 81.6% a 95%⁽³⁴⁾.

Los pacientes con tumores menos frecuentes como el carcinoma adenoide quístico o un adenocarcinoma tienen peores resultados ⁽³⁴⁾. La recurrencia es más común en el carcinoma adenoide quístico, seguido del carcinoma mucoepidermoide y luego el carcinoma de células acinares ⁽³⁴⁾. Se han reportado metástasis ganglionares y a distancia. El estadío, el grado histológico, el grado de resección son factores asociados a recurrencia⁽³⁴⁾.

Según Sultan et al. posterior a la revisión de la base de datos SEER para tumores malignos de glándulas salivares mayores en niños, encontraron que 88% de los niños y adolescentes fueron llevado a cirugía oncológica para patología parotídea. El 13% recibieron biopsia excisional, 41% parotidectomía subtotal y 40% parotidectomía total o radical. De los 74 pacientes, 21 no recibieron disección cervical, a 19 pacientes le removieron 1-3 ganglios y 24 pacientes al menos 4 ganglios (36.5%). El 27% de los pacientes recibió radioterapia adyuvante, mientras que los adultos el 51% recibieron radioterapia ($p < 0.001$). La sobrevida global a 5 años fue de 95% \pm 1.5% en niños y adolescentes, y en los adultos del 59%, con un

$p < 0.001$. Los factores que los autores consideran que contribuyen a esta ventaja en la supervivencia en población pediátrica son: tumores más localizados, con menor extensión local o metástasis regional (76% vs. 50%, $p < 0.001$); tumores bien o moderadamente diferenciados (88% vs 49%, $p < 0.001$); aunque para niños y adultos el tumor más frecuente fue el carcinoma mucoepidermoide, el porcentaje de otros tipos histológicos fue diferente (niños: carcinoma mucoepidermoide y carcinoma de células acinares 83.6% - adultos 35.4%)⁽³⁶⁾.

Radomski et al. encontraron que la edad no se asocia con mayor mortalidad, pero sí la raza negra (15.8% vs. 4.6% raza blanca, $P = 0.026$ m log-rank test), así como los que recibieron manejo adyuvante con radioterapia vs. los que no la recibieron (15.73% vs. 3.2% $P = 0.021$, log-rank test). Se cree que la mortalidad asociada a la radioterapia puede estar dada por sesgo de selección para los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, dado que tienen tumores más agresivos⁽³¹⁾.

Otros factores de riesgo de mal pronóstico descritos son el grado del tumor, los márgenes de la resección y el compromiso neural, por lo que para estos casos algunos autores recomiendan radioterapia para control locoregional de la enfermedad⁽³³⁾.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores malignos de cabeza y cuello en población pediátrica son lesiones que llegan con poca frecuencia a la consulta de otorrinolaringología, pero tienen un alto impacto en la mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes con este tipo de enfermedad, tienen una mayor mortalidad en los países en desarrollo que en los países desarrollados; es por esto que en México es la segunda causa de mortalidad en niños entre los 5-14 años de edad. Según el tipo de tumor, pueden afectar más a niños o a niñas y en rangos diferentes de edad. Suelen manifestarse con síntomas similares a patologías benignas en oído, nariz, garganta y cuello, pero hay datos claves y signos de alarma que deben alertar sobre una posible neoplasia. El no conocer los síntomas y signos clínicos de estas patologías conlleva a retardo en el diagnóstico, tratamientos innecesarios y eventualmente aumento de la mortalidad asociada a la enfermedad. El diagnóstico y tratamiento temprano cambia el pronóstico, la calidad de vida y la sobrevivencia de muchos de estos tumores por lo que la detección oportuna le brinda una oportunidad de vivir a los pacientes libres de enfermedad.

Esta tesis permitirá que no sólo los especialistas de otorrinolaringología, sino también médicos generales de I y II nivel puedan tener herramientas clínicas para obtener un diagnóstico oportuno. Proporcionará información relevante sobre las características clínicas y signos al examen físico que se deben tener en cuenta al evaluar pacientes con patología tumoral de cabeza y cuello, y poder diferenciarlos de patología benigna.

Dado la alta mortalidad reportada, para el otorrinolaringólogo es fundamental conocer, y responder las siguientes preguntas de investigación: ¿cuáles son los tumores malignos más frecuentes de cabeza y cuello que se ven en la consulta de otorrinolaringología pediátrica del INP en el periodo 2008 a 2018? y ¿cuáles son las principales manifestaciones clínicas?

5. JUSTIFICACIÓN

La importancia de determinar cuáles son los tumores malignos más frecuentes de cabeza y cuello en la consulta de otorrinolaringología es que a pesar de ser una enfermedad poco frecuente, tiene una alta mortalidad en los pacientes entre 5 y 14 años y ésta puede ser modificada si se realiza un diagnóstico temprano.

Adicionalmente es importante comparar los resultados de la literatura con los hallazgos encontrados en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, el cual es un centro de referencia de III nivel, para conocer nuestras estadísticas con el fin de poder brindar un manejo integral y oportuno. De la misma manera, al realizar este estudio se podrá ampliar la literatura y el conocimiento sobre ciertos tumores, como los de glándulas salivares, que son muy poco frecuentes.

En México se conocen las estadísticas globales del cáncer infantil, sin embargo, no se ha realizado previamente un estudio institucional dirigido a las patologías de cabeza y cuello que permitan tomar decisiones dirigidas en estos pacientes.

6. OBJETIVOS

a. Objetivo general

- i. Evaluar las manifestaciones otorrinolaringológicas de los pacientes pediátricos con tumores malignos que afectan la cabeza y el cuello, valorados en el servicio de otorrinolaringología del Instituto Nacional de Pediatría desde enero del 2008 hasta diciembre del 2018, con la finalidad de contar con información que permita realizar un diagnóstico temprano y oportuno.

b. Objetivos específicos.

- i. Identificar las patologías más frecuentes a las cuales se encuentra enfrentado el otorrinolaringólogo en el momento de evaluar pacientes con diferentes tumores malignos.

- ii. Caracterizar socio-demográficamente la población en estudio.
- iii. Determinar las características clínicas de la población de estudio que permitan generar sospecha de malignidad y por lo tanto un diagnóstico más temprano.
- iv. Determinar el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico del tumor.

7. **HIPÓTESIS:** No aplica

8. **MATERIALES Y MÉTODOS**

El proyecto intenta caracterizar los tumores malignos de cabeza y cuello que se presentan con mayor frecuencia en la consulta de otorrinolaringología pediátrica. Se realizará una descripción sociodemográfica de la población, así como la descripción clínica de los hallazgos al examen físico y resultados paraclínicos de los pacientes, que sean relevantes para la consulta de la especialidad. Se hará una búsqueda de los expedientes desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018 de los pacientes que hayan sido valorados por el servicio de otorrinolaringología con diagnóstico de patología tumoral maligna.

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo y descriptivo.

Población:

- A) Pacientes menores de 18 años evaluados en el servicio de otorrinolaringología pediátrica con diagnóstico de patología maligna de cabeza y cuello, en el Instituto Nacional de Pediatría, entre enero de 2008 y diciembre de 2018.
- B) Criterios de inclusión
 - o Pacientes menores de 18 años.
 - o Pacientes con tumores de cabeza y cuello con confirmación histopatológica de enfermedad maligna.
 - o Pacientes que hayan sido valorados al menos una vez por el servicio de otorrinolaringología para el abordaje del tumor.
- Criterios de exclusión
 - o Pacientes con tumores de glándula tiroides.
 - o Pacientes con neuroblastomas.
 - o Pacientes con tumores del sistema nervioso central.
 - o Pacientes que tengan datos relevantes de la historia clínica incompletos como síntomas y hallazgos al examen físico.
- C) Selección de los pacientes: Se realiza una búsqueda en los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría con los diagnósticos de:

Linfoma, Tumor nasofaríngeo, Rabdomiosarcoma y Tumor maligno de glándulas salivares, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018. Se seleccionarán de estos casos, los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

- D) **TABLA 5. TABLA DE VARIABLES**

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Es importante dado que se debe determinar la frecuencia de aparición según la edad.	Intervalo	Años
Género	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Localización de los síntomas	Es el sitio anatómico en el cual se presenta el síntoma principal. Es importante para caracterizar la lesión.	Nominal	1. Oído 2. Nariz 3. Cavidad oral 4. Orofaringe 5. Cuello 6. Cara 7. Órbita
Tipo de síntoma	Corresponde a las quejas principales del paciente que lo motivaron a consultar.	Nominal	1. Adenopatía 2. Masa 3. Dolor 4. Secreción 5. Sangrado 6. Obstrucción nasal

			<ol style="list-style-type: none"> 7. Dificultad respiratoria 8. Trastornos de alimentación 9. Lesión en piel 10. Fiebre 11. Lesión orbitaria 12. Cefalea 13. Astenia/Adinamia 14. Tos 15. Pérdida de peso 16. Diaforesis nocturna 17. Disfonía 18. Parestesias 19. Epífora 20. Edema
Examen físico	Corresponde a los hallazgos en la exploración física durante la primera valoración.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edema 2. Adenopatía 3. Masa no adherida a planos profundos 4. Masa adherida a planos profundos 5. Secreción 6. Hipertrofia amigdalina 7. Proptosis 8. Limitación para movimientos oculares 9. Limitación de apertura palpebral 10. Edema 11. Eritema 12. Parálisis facial 13. Úlcera 14. Descarga retranasal 15. Necrosis 16. Mácula 17. Rinorrea 18. Epistaxis 19. Limitación para apertura oral

Reporte de patología	Es el resultado final posterior a la biopsia. Importante para determinar características de buen y mal pronóstico.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma Hodgkin: predominio linfocítico 2. Linfoma Hodgkin: celularidad mixta 3. Linfoma Hodgkin: depleción linfocítica 4. Linfoma Hodgkin: esclerosis nodular 5. Linfoma no Hodgkin: Linfoma maduro de célula grande 6. Linfoma no Hodgkin: Linfoblástico 7. Linfoma no Hodgkin: anaplásico de célula grande 8. Rabdomiosarcoma embrionario 9. Rabdomiosarcoma alveolar 10. Rabdomiosarcoma anaplásico o pleomórfico 11. Carcinoma escamocelular queratinizante 12. Carcinoma epidermoide no queratinizante 13. Carcinoma indiferenciado 14. Carcinoma mucoepidermoide 15. Carcinoma de células acinares 16. Carcinoma adenoide quístico 17. Linfoma no Hodgkin zona gris 18. Linfoma NK
Imágenes diagnósticas	Corresponde al uso de	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tomografía computarizada

	imágenes radiológicas para complementar el estudio de la patología del paciente.		<ol style="list-style-type: none"> 2. Resonancia magnética 3. Ultrasonografía 4. Gammagrafía 5. Tomografía por emisión de positrones (PET)
Oportunidad diagnóstica	Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos de imagen y de laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oportuno 2. Tardío
Oportunidad de tratamiento	Es el procedimiento por el cual se inicia el manejo del paciente para curar o aliviar su enfermedad.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oportuno 2. Tardío
Estadío	Corresponde al método de estadificación de los tumores al momento del diagnóstico.	Ordinal	Según el tipo de tumor. Ver anexos

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Es un muestreo por conveniencia de los expedientes de enero de 2008 a diciembre de 2018.

10. ANÁLISIS O PLAN ESTADÍSTICO

Se usarán métodos de estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y medidas de dispersión, media, desviación estándar, mediana, rango intercuartil y porcentaje. Adicionalmente, se realizará un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier.

11. RESULTADOS

Descripción de toda la población

A continuación, se presenta el descriptivo de toda la población de pacientes con diagnóstico realizado para el período evaluado, cada una de las características es descrita de acuerdo con la patología establecida (Tabla 6).

El 87% de los pacientes presentaron diagnóstico definitivo de linfoma, seguido de rhabdomyosarcoma (9.3%). Únicamente se encontró un paciente con diagnóstico de tumor de glándula salival y un paciente con carcinoma nasofaríngeo, cada uno correspondiente a 1.9% del total de casos.

El 72.3% de los pacientes con linfomas se presentaron entre los 2-10 años, seguido de 6,4% en pacientes menores de 1 año, siendo más común en pacientes masculinos (72.3%).

El 60% de los pacientes con rhabdomyosarcoma, se presentaron entre los 2-10 años, siendo más común en pacientes de género femenino (80%).

El único paciente que presentó tumor de glándula salival corresponde a un paciente masculino de 7 años, y el único paciente con carcinoma nasofaríngeo tenía 12 años, de género masculino.

El 59.3% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello fueron diagnosticados por cirugía oncológica, mientras que el 22.2% de los mismos fueron diagnosticados por otorrinolaringología. En menor proporción dermatología, oftalmología y cirugía maxilofacial realizaron el diagnóstico (5.6%, 3.7%, 1.9%, respectivamente). El 7.4% de los casos no tenían datos en la historia clínica sobre quién realizó el diagnóstico.

Tabla 6. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados

Característica	PATOLOGÍA				Total n= 54 (100%)	Valor p
	Linfomas n=47 (87%)	Rabdomiosarcoma n=5 (9,3%)	Glándula Salival n=1 (1,9%)	Carcinoma Nasofaríngeo n=1 (1,9%)		
Rango de Edad						
Hasta 1 año	3 (6,4)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (7,4)	0,520
2 a 10 años	34 (72,3)	3 (60)	1 (100)	0 (0)	38 (70,4)	
11 a 18 años	10 (21,3)	1 (20)	0 (0)	1 (100)	12 (22,2)	
Sexo						
Femenino	13 (27,7)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	17 (31,5)	0,082
Masculino	34 (72,3)	1 (20)	1 (100)	1 (100)	37 (68,5)	
Estadio						
I	2 (4,7)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	3 (4,08)	0,271
II	15 (35,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (30,6)	
III	15 (35,7)	4 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (38,7)	
IV	10 (23,8)	(0)	1 (100)	1 (100)	12 (24,4)	
Especialidad que diagnosticó						
Cirugía Oncológica	32 (68,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	32 (59,3)	0.005
Otorrinolaringología	9 (19,1)	1 (20)	1 (100)	1 (100)	12 (22,2)	
Dermatología	3 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,6)	
Maxilofacial	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	
Oftalmología	1 (2,1)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	
No dato	2 (4,3)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	4 (7,4)	

Características de abordaje diagnóstico, tratamiento y desenlace de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello (Tabla 7)

Se evidenció el uso de imágenes diagnósticas en el 49,1% del total los pacientes evaluados. La mayoría de los pacientes con linfomas fueron estudiados con TC (36.1%), seguido de PET (10.6%). En cuanto a los pacientes con rabdomiosarcoma, el 40% fueron estudiados con TC (40%), sin embargo, en el 60% de los pacientes no se encontraron datos con respecto al uso de estudios imagenológicos en la historia clínica. El paciente con tumor de glándula salival fue estudiado con ultrasonografía y MRI, y el paciente con carcinoma nasofaríngeo con TC y MRI.

En cuanto al tratamiento, se encontró que el 92.5% de todos los pacientes con tumores de cabeza y cuello recibieron manejo con quimioterapia, siendo ésta usada en el 100% de los pacientes con rhabdomiosarcoma, tumor de glándula salival y carcinoma nasofaríngeo, y en el 91.4% de los pacientes con linfoma. El 48.1% de todos los tumores recibieron manejo con radioterapia y sólo el 37% de los pacientes fueron llevados a cirugía como parte del tratamiento. Todos los pacientes tuvieron una adecuada oportunidad de tratamiento, por encima de 97.8%.

Posterior al tratamiento el 7.4% de todos los pacientes fallecieron. El 20% de los rhabdomiosarcomas y el 6.3% de los linfomas presentaron este desenlace. Los pacientes con tumor de glándula salival y con carcinoma nasofaríngeo permanecían vivos al finalizar el periodo de estudio. El 22.2% de los pacientes presentaron recaídas durante el tratamiento. El único paciente con tumor de glándula salival presentó recaída, al igual que el 60% de los pacientes con rhabdomiosarcoma y el 17% de los pacientes con linfoma.

Tabla 7. Descripción de las características del abordaje diagnóstico (imágenes) y tratamiento de los pacientes diagnosticados

Característica	PATOLOGÍA				Total n= 54 (100%)	Valor p
	LINFOMAS n=47 (87%)	RABDOMIO SARCOMA n=5 (9,3%)	GLÁNDULA SALIVAL n=1 (1,9%)	CARCINOMA NASOFARÍNGEO n=1 (1,9%)		
Imágenes					26 (49.1)	
Tomografía	17 (36,1)	2 (40)	0 (0)	1 (100)	20 (37)	0,508
Resonancia	2 (4,2)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	4 (7,4)	0
Ultrasonografía	1 (2,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	2 (3,7)	0
PET	5 (10,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9,2)	0,845
Tratamiento						
Cirugía	17 (36,1)	2 (40)	1 (100)	0 (0)	20 (37)	0,508
Quimioterapia	43 (91,4)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	50 (92,5)	0,886
Radioterapia	19 (40,4)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	26 (48,1)	0,194
Oportunidad Tratamiento	46 (97,8)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	53 (98,1)	0,985
Eventos						
Recaídas/Progresión	8 (17)	3 (60)	1 (100)	0 (0)	12 (22,2)	0,034
Muerte	3 (6,3)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (7,4)	0,708

En cuanto al tiempo transcurrido en meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo por biopsia, en los pacientes con linfoma la mediana fue de 5.1 meses (RIQ 1.5- 7.5 meses). En los pacientes con rhabdomyosarcoma la mediana fue de 3 meses (RIQ 2.2- 6.8 meses) (Tabla 8).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de linfoma y rhabdomyosarcoma en cuanto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la biopsia para diagnóstico de la patología ($p=0.747$) (Tabla 8).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico para el paciente con tumor de glándula salival fue de 31 días, y para el paciente con carcinoma nasofaríngeo fue de 9 meses (Tabla 8).

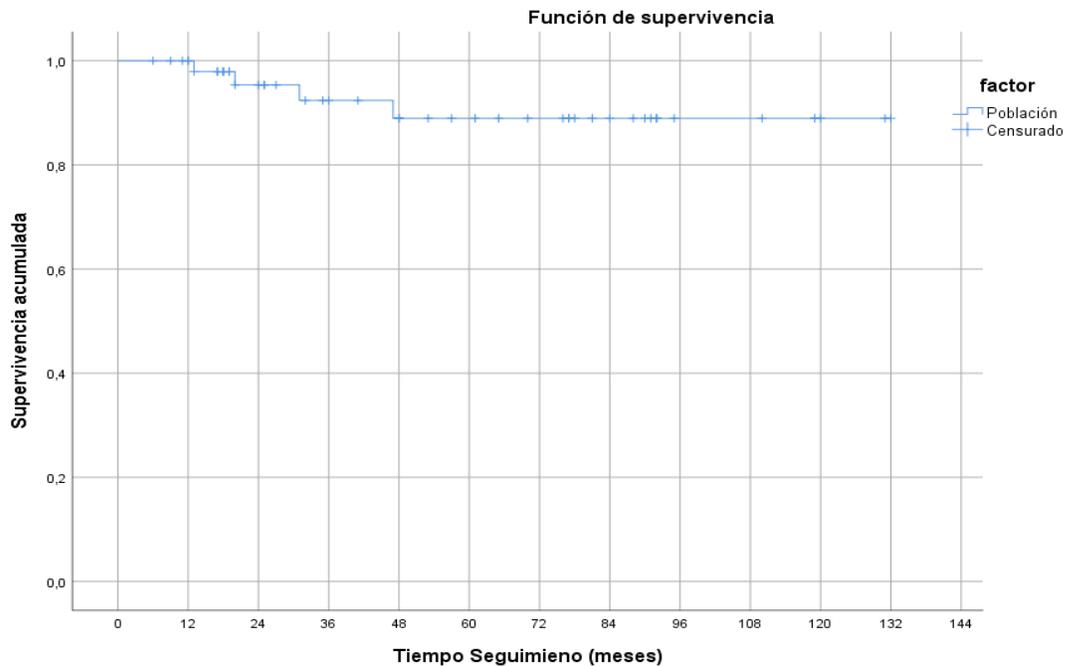
Tabla 8. Descriptivo del tiempo en meses transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico por biopsia

Descriptivo	LINFOMA	RABDOMIOSARCOMA
Media (IC95%)	6,8 (4,5 - 9,0)	4,2 (1,2 - 7,1)
Mediana	5,1	3
Desviación Estándar	7,7	2
Mínimo	0	2
Máximo	37,3	7
RIQ	1,5 - 7,5	2,2 - 6,8

Análisis de Supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia para el total de la población de pacientes diagnosticados en el periodo evaluado, hallando una supervivencia global media de 120,7 meses (IC: 110,2 – 131,2 meses) (Gráfica 1).

Gráfica 1. Supervivencia global de la población diagnosticada con tumores de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período 2008 - 2018



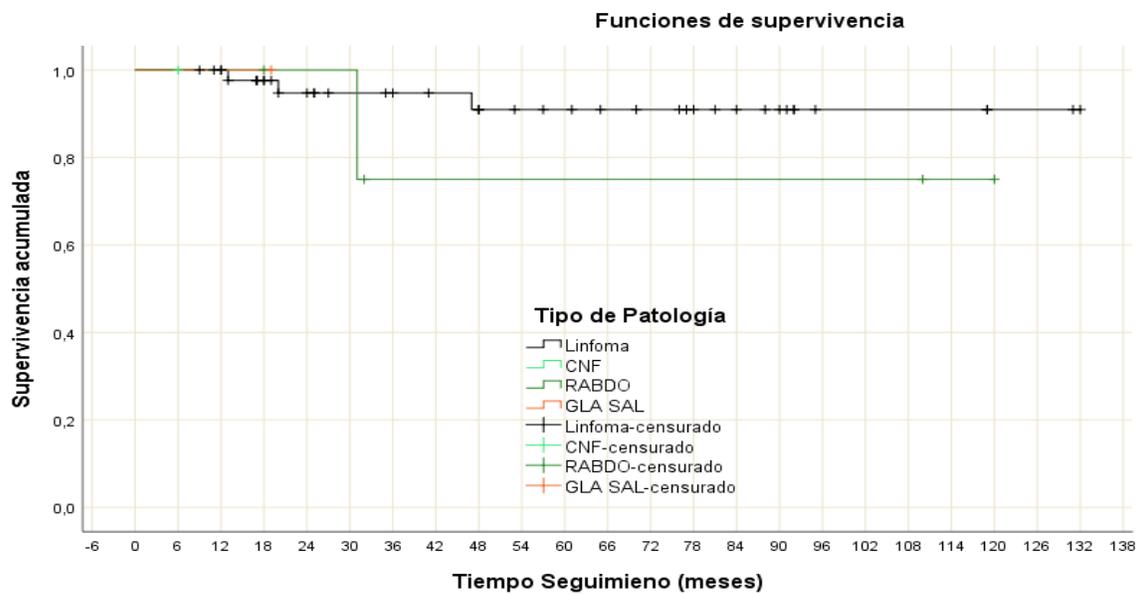
Al realizar un análisis de supervivencia de la población de pacientes, de acuerdo con el diagnóstico realizado durante el período evaluado, el carcinoma nasofaríngeo y los tumores de glándulas salivares presentaron una supervivencia del 100%, aunque cabe resaltar que la muestra se compone de un solo paciente en cada una de estas categorías; mientras que para los linfomas y los rhabdomiosarcomas la supervivencia fue de 91% y 75%, respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Probabilidad de supervivencia de acuerdo con la patología diagnosticada

Patología	Supervivencia	
	(%)	Intervalo de Confianza
Carcinoma Nasofaríngeo	100	-
Glándula Salival	100	-
Linfoma	91	74 - 97
Rabdomiosarcoma	75	12,8 - 96,0

Finalmente, al realizar un análisis de supervivencia en la población de pacientes comparando la supervivencia de los linfomas versus las demás patologías diagnosticadas, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con un HR =2.79 (IC: 0.28 – 27.1, p=0.4201) (Gráfica 2).

Gráfica 2. Supervivencia de la población según tipo de patología



LINFOMAS:

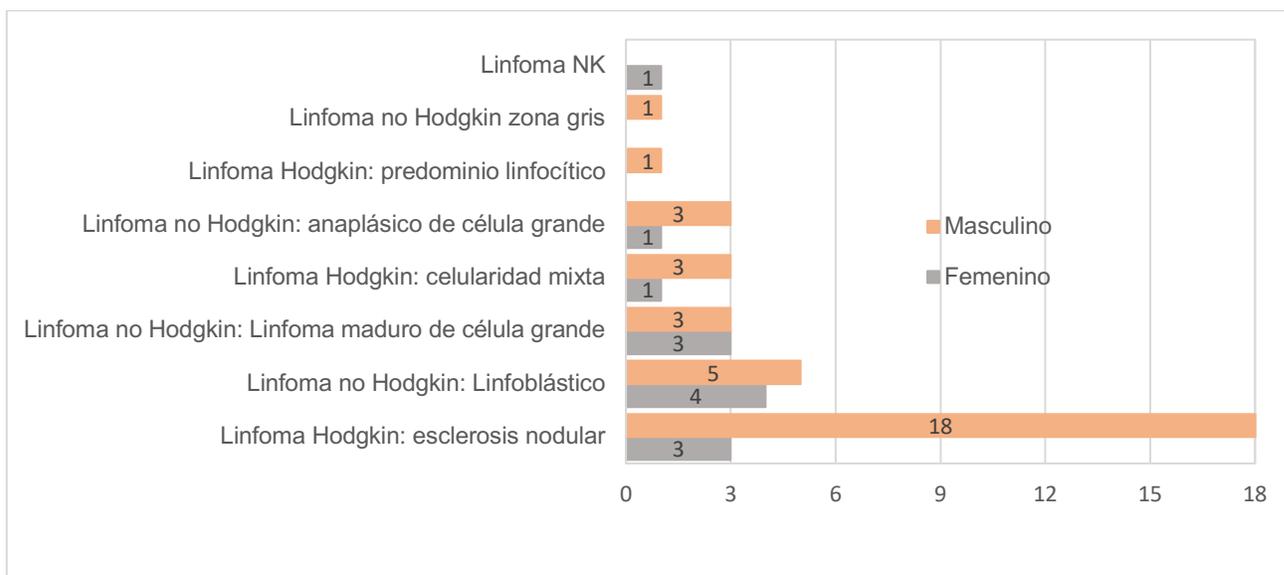
Características demográficas, estadíos y subtipos histológicos de los pacientes con linfoma

Durante el periodo estudiado de 10 años, se diagnosticaron 47 casos de linfoma de cabeza y cuello. Se encontró que la media de edad al momento del diagnóstico era de 7.4 años, con una edad mínima de 3 meses y máxima de 17 años. El 59.6% de los pacientes eran menores de 7 años. La edad media en los hombres era de 6.9 años y en las mujeres de 8.5 años

Los tipos de linfoma más frecuentemente diagnosticados fueron el linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular (44.7%), seguido del linfoma no Hodgkin linfoblástico (19.1%), y el linfoma no Hodgkin maduro de célula grande (12.8%). Los tipos menos comunes fueron el linfoma Hodgkin predominio linfocítico, el linfoma no Hodgkin de zona gris y el linfoma NK, con un 2.1% cada uno.

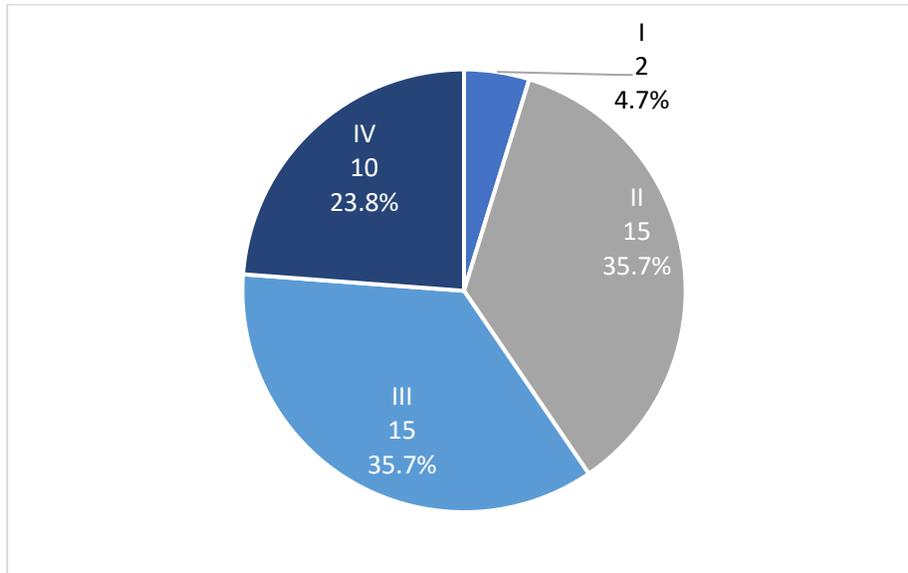
En los pacientes masculinos, el linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular fue el más común (52.9%), seguido por el linfoma no Hodgkin linfoblástico (14.7%). En las mujeres el más común fue el linfoma no Hodgkin linfoblástico (30.8%), seguido del linfoma no Hodgkin maduro de célula grande (23.1%) y el linfoma Hodgkin esclerosis nodular (23.1%). El único linfoma NK que se encontró durante el periodo del estudio fue en una paciente femenina (Gráfica 3).

Gráfica 3. Distribución de los tipos de diagnósticos según sexo de los pacientes



En cuanto a la estadificación de la patología, la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban con enfermedad en estadio II y III (35.7% cada uno), seguido de aquellos en estadio IV (23.8%) y, por último, en estadio I (4.7%) (Gráfica 4 y Tabla 6)

Gráfica 4. Estadificación de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico de Linfoma



En detalle, los dos pacientes que se diagnosticaron en estadio I (4.7%), correspondían a un linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular, y un linfoma no Hodgkin linfoblástico. En estadio II, se diagnosticaron 15 pacientes, con la mayor proporción (46.7%) correspondiente a linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular, seguido del linfoma no Hodgkin de célula grande (20.0%). Se diagnosticaron 15 pacientes en estadio III, el 60% correspondientes a linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular, seguido de linfoma no Hodgkin anaplásico y linfoma no Hodgkin anaplásico de célula grande con 13.3% cada uno. Finalmente, se diagnosticaron 10 pacientes con tumores en estadio IV, el 40% correspondiente a linfoma no Hodgkin linfoblástico, seguido de 30% de linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular. No hubo ningún paciente con linfoma Hodgkin predominio linfocítico, celularidad mixta o linfoma no Hodgkin de zona gris diagnosticado en estadio IV. (Tabla 10)

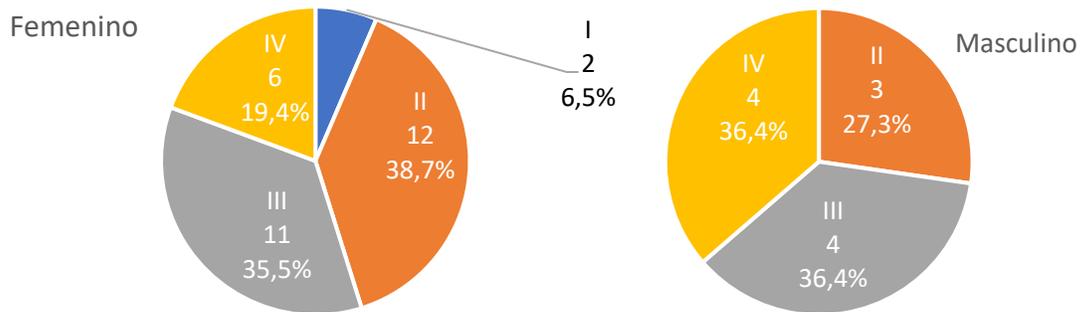
Tabla 10. Estadio al momento del diagnóstico de acuerdo con la patología

PATOLOGIA	ESTADIO				Total n= 42 (100%)
	I n=2 (4.8%)	II n=15 (35.7%)	III n=15 (35.7%)	IV n=10 (23.8%)	
Linfoma Hodgkin: predominio linfocítico	0	1 (6.7)	0	0	1 (2.4)
Linfoma Hodgkin: celularidad mixta	0	2 (13.3)	2 (13.3)	0	4 (9.5)
Linfoma Hodgkin: esclerosis nodular	1 (50%)	7 (46.7)	9 (60.0)	3 (30.0)	20 (46.7)
Linfoma no Hodgkin: Linfoma maduro de célula grande	0	3 (20.0)	0 (0)	2 (20.0)	5 (11.9)
Linfoma no Hodgkin: Linfoblástico	1 (50%)	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (40.0)	8 (19.0)
Linfoma no Hodgkin: anaplásico de célula grande	0	0	2 (13.3)	1 (10.0)	3 (7.1)
Linfoma no Hodgkin zona gris	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4%)

Se aplicó la prueba de chi-cuadrado para analizar los resultados anteriores y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.547$). *Adicionalmente, el 92.9% de los casos presentó una frecuencia esperada inferior a 5.* La prueba exacta de Fisher confirmó la ausencia de significancia estadística ($p=0.308$)

Se realizó un análisis por género encontrando que la mayoría de los hombres se encontraban en estadios II y III en el momento del diagnóstico (38.7% y 35.5% respectivamente), mientras que la mayoría de las mujeres se encontraban en estadios III y IV (36.4% en cada estadio) (Gráfica 5).

Gráfica 5. Estadificación de la enfermedad según sexo de los pacientes

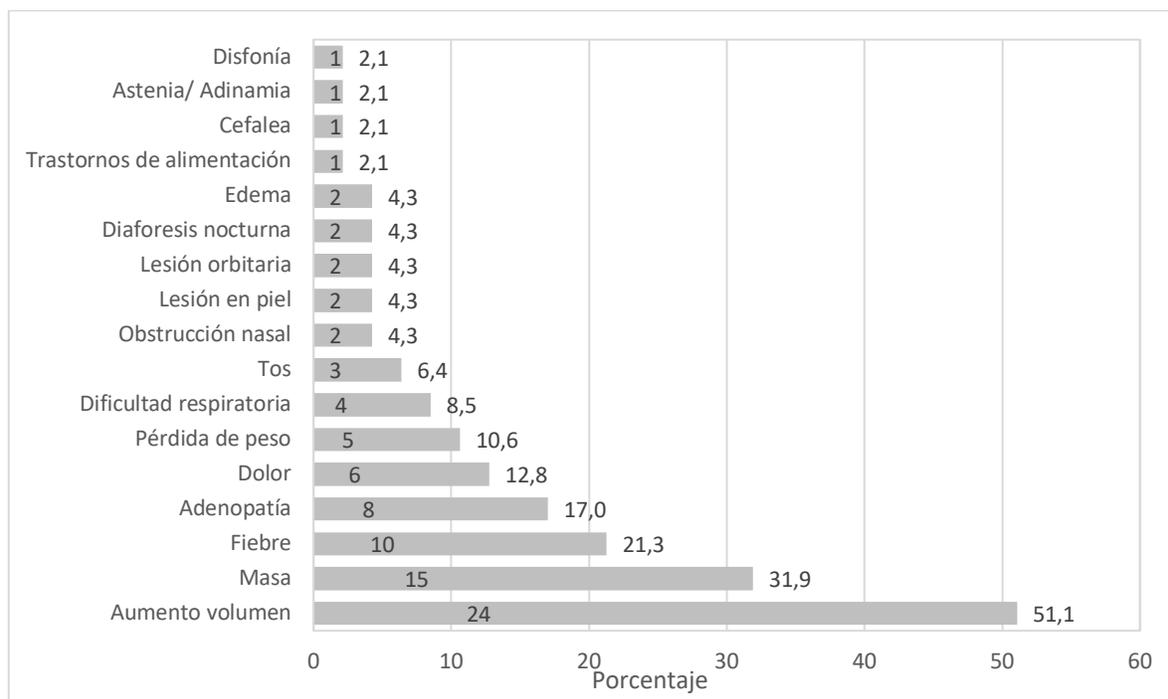


Debido a que el 62.5% de los casos presentó una frecuencia esperada menor a 5, se aplicó la prueba exacta de Fisher mediante la cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.864$).

Síntomas referidos por los pacientes al momento del diagnóstico del linfoma

En cuanto a los síntomas, la mayoría de los pacientes refirió un síntoma al diagnóstico (48.9%) y un paciente describió cinco síntomas en ese momento. Los síntomas más comúnmente descritos por los pacientes con linfomas fueron el aumento de volumen (51.1%), seguido de la sensación de masa o tumoración (31.9%), fiebre (21.3%) y la presencia de adenopatías (17%). Con menor frecuencia se presentó dolor (12.8%), pérdida de peso (10.6%), dificultad respiratoria (8.5%) y tos (6.4%) (Gráfica 6).

Gráfica 6. Síntomas referidos por los pacientes al momento del diagnóstico de linfoma



Del total de los pacientes con sensación de masa o tumoración, el 46.7% obtuvo como diagnóstico definitivo un linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular, seguido por linfoma no Hodgkin maduro de célula grande (20%). De los pacientes que describieron aumento de volumen, la mayoría fueron diagnosticados con Linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular (45.8%), seguido por linfoma no Hodgkin linfoblástico (20.8%).

De los pacientes con adenopatías, el 50% presentaron linfoma Hodgkin esclerosis nodular seguido de linfoma no Hodgkin anaplásico de celularidad mixta (25%).

El 69.3% de los pacientes con adenopatías consultó máximo a los 6 meses de presentación de los síntomas. Por otro lado, el 26.7% de los pacientes con sensación de masa consultó antes del primer mes, y otro 26.7% entre los 2 y 3 meses desde el inicio de los síntomas. El 33.3% de los pacientes que presentó dolor

consultó antes del primer mes, y el 50% entre los 2 y 6 meses. Entre los pacientes con fiebre, el 50% consultó durante el primer mes y el 30% refirió este síntoma entre el segundo y el tercer mes. El 80% de los pacientes con pérdida de peso consultó hasta los 3 meses del inicio de los síntomas y la consulta inicial en el INP.

Únicamente 3 pacientes (6.4%) presentaron dos de tres de los síntomas B (fiebre, pérdida de peso o diaforesis nocturna), y sólo 11 pacientes (23.4%) presentaron al menos uno de los síntomas previamente mencionados. Treinta y tres pacientes (70.2%) de los evaluados durante este periodo de tiempo no presentaron ninguno de los síntomas B.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la valoración en el INP fue, en promedio, de 39.2 semanas (5.6 meses), con un rango mínimo de 1 día y máximo de 156 semanas (36 meses), y una moda de 4 semanas. El 27.7% de los pacientes consultaron al INP antes del primer mes de síntomas, mientras que el 25.5% consultaron entre 2 y 3 meses de iniciados los síntomas. El 19.2% de los pacientes lo hizo entre los 4 y 6 meses, el 6.4% entre los 7 y 9 meses, 18% entre los 10 y los 12 meses y sólo el 4.2% de los pacientes consultó después de los 12 meses del inicio de los síntomas.

El 75% de los pacientes que consultaron antes del primer mes fueron diagnosticados en estadio II y III y ninguno en estadio I. De los pacientes que consultaron entre 2 y 3 meses de iniciados los síntomas, el 10% se diagnosticaron en estadio I, y el resto en estadios II, III y IV (30% en cada estadio). La mayoría de los pacientes que consultaron entre 4 y 6 meses de iniciados los síntomas, se encontraban en estadio II (55.6%), seguido por aquellos en estadios III (22.2%), I (11.1%) y IV (11.1%). El 66.7% de los pacientes que consultaron entre 7 y 9 meses, se diagnosticaron en estadio III, y el 33.3% restante en estadio IV. Entre los 10 y 12 meses de síntomas, el 50% se diagnosticaron en estadio II, 33.3% en estadio III y 16.7% en estadio IV. Finalmente, la mitad de los pacientes que consultaron después de 1 año de presentar síntomas fueron diagnosticados en estadio III y la otra mitad en estadio IV.

Se aplicó la prueba chi-cuadrado, con un 100% de frecuencia esperada inferior a 5 y un p valor de 0.648 que lo hace no estadísticamente significativo; de igual manera, la prueba exacta de Fisher 0.472 confirma que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Distribución de los pacientes con linfoma por género, tiempo de consulta y estadio

Al realizar un análisis por género se encontró que entre los hombres que se diagnosticaron antes del primer mes, el 40% estaba en estadio II y el 50% en estadio III. Entre 2 a 3 meses de síntomas, la mayoría fueron diagnosticados en estadios II (33.3%) y III (33.3%), seguidos de los estadios I y IV (16.7% cada uno). De 4 a 6 meses de síntomas, 50% se diagnosticaron en estadio II, 25% en estadio III, 12.5% en estadio I y 12.5% en estadio IV. Un paciente fue diagnosticado en estadio IV, entre 7-9 meses. Entre 10 y 12 meses, 40% se diagnosticaron en estadio II y estadio III cada uno, el 20% restante se diagnosticó en estadio IV. La totalidad de los pacientes que consultaron después de 12 meses de síntomas se encontraron en estadio IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estos hallazgos ($p= 0.537$).

Por otro lado, todas las mujeres que consultaron antes del primer mes fueron diagnosticadas en estadio IV. Entre 2 y 3 meses de síntomas, el 25% de los pacientes se diagnosticaron en estadio II, el 25% en estadio IV, y el 50% restante en estadio III. Todas las pacientes que consultaron entre 4 y 6 meses se encontraban en estadio II, mientras que todas las que consultaron entre 7 y 9 meses estaban en estadio III. La única paciente que consultó entre 10 y 12 meses se diagnosticó en estadio II. De igual manera, todas las pacientes que consultaron después de 12 meses de síntomas se diagnosticaron en estadio III. Al igual que en la población masculina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos hallazgos ($p=0.173$).

Al realizar análisis por género no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el momento de consulta de los síntomas y el estadio de la enfermedad, con p valor de 0.85 para los hombres y de 0.44 para las mujeres.

Distribución de los pacientes con linfoma por edad y estadio

El 50% de los pacientes menores de 1 año, fueron diagnosticados en estadio II y el 50% en estadio IV. El 38.7% de los pacientes de edades entre 1 año y 10 años, fueron diagnosticados en estadio III, el 32.3% en estadio II, el 22.6% en estadio IV y el 6.5% en estadio I. De los pacientes de 11 a 18 años, el 44.4% fueron diagnosticado en estadio II, el 33.3% en estadio III, el 22.2% estadio IV y ninguno en estadio I.

Hallazgos al examen físico en los pacientes con linfoma y correlación histopatológica

El hallazgo al examen físico más frecuente fue la presencia de adenopatía (48.9%), seguido de masas adheridas a planos profundos (27.7%), masas no adheridas a planos profundos (19.1%), y lesiones en piel (10.6%). Con menor frecuencia se hallaron úlceras (6.4%) y edema (4.3%), seguidos de hipertrofia amigdalina, secreción, parálisis facial y rinorrea (2.1% cada uno).

La masa encontrada al examen físico no estaba adherida a planos profundos en un 81.7% de los pacientes con linfoma Hodgkin esclerosis nodular, 77.8% de aquellos con linfoma no Hodgkin linfoblástico, 100% en linfomas no Hodgkin anaplásico, 75% de los diagnosticados con linfoma Hodgkin celularidad mixta, la totalidad de los pacientes con linfoma no Hodgkin de zona gris, y en ningún caso de linfoma Hodgkin de predominio linfocítico. Estos hallazgos no presentaron significancia estadística ($p=0.562$).

Por el contrario, la masa encontrada al examen físico si estaba adherida a planos profundos en 19% de los pacientes con linfoma Hodgkin esclerosis nodular, 55.6% de los pacientes con linfoma no Hodgkin linfoblástico, 50% de los linfomas no Hodgkin anaplásicos, 25% de aquellos con linfoma Hodgkin celularidad mixta, 16.7% de los pacientes con linfoma no Hodgkin maduro de célula grande, y en ningún caso de linfoma no Hodgkin de zona gris y linfoma Hodgkin de predominio linfocítico. De igual forma, no se encontró significancia estadística para estas variables ($p= 0.45$).

Hallazgos al examen físico en pacientes con linfoma

La mayoría de los pacientes con hallazgo de masa adherida a planos profundos en el examen físico se encontraban en estadios II y III (38.5% en cada estadio), seguido de los que se encontraban en estadio IV (23.1%). De los pacientes con hallazgo de masa no adherida a planos profundos, 50% fueron diagnosticados en estadio II, 25% en estadio III, 12.5% en estadio I y 12.5% en estadio IV. Estos valores presentaron un p valor de 0.448, no estadísticamente significativo.

La totalidad de los pacientes con masas adheridas a planos profundos se encontraban vivos al final del periodo de seguimiento del estudio.

De los pacientes vivos al final del seguimiento, el 29.5% presentó masas adheridas a planos profundos en el examen físico y 18.2% masas no adheridas a planos profundos. Estos hallazgos tampoco fueron estadísticamente significativos ($p= 0.53$).

La localización principal de manifestación de los linfomas en cabeza y cuello fue a nivel cervical (61.7%), seguido de la cara y cavidad oral (10.6% cada uno). Con menor frecuencia los hallazgos se localizaron en la órbita (6.4%), el oído (4.3%), y en igual proporción en orofaringe y nariz (2.1%).

Estudios para abordaje diagnóstico en pacientes con linfoma

La tomografía fue el estudio de imagen más solicitado para el diagnóstico inicial en los pacientes con linfomas (36.1%), seguida del PET (10.6%) y la resonancia magnética (4.2%).

La mayoría de los pacientes con linfomas de cabeza y cuello fueron diagnosticados por el servicio de cirugía oncológica (68.1%), y en menor proporción por los servicios de otorrinolaringología (19.1%) y dermatología (6.4%).

Tratamiento realizado en pacientes con linfoma

El 91.4% de los pacientes con linfoma recibieron quimioterapia, y 40.4% radioterapia. El 36.1% de los pacientes con linfomas recibieron manejo quirúrgico. La oportunidad de tratamiento fue de 97.8%.

RABDOMIOSARCOMA

Durante el periodo de tiempo evaluado, se diagnosticaron 5 pacientes con rabdomiosarcoma de cabeza y cuello. De éstos, sólo un paciente de género masculino. El 40% de los pacientes se presentaron a los 2 años.

El 60% de los pacientes tuvieron un rabdomiosarcoma alveolar y el 40% rabdomiosarcoma embrionario. No se encontraron otros tipos de rabdomiosarcoma.

El 66.7% de los pacientes con rabdomiosarcoma alveolar, y el 100% de los pacientes con rabdomiosarcoma embrionario, fueron mujeres. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.36$).

En el momento del diagnóstico, el 80% de los pacientes se encontraban en estadio III y el 20% en estadio I. La totalidad de los rhabdomiomas alveolares fueron diagnosticados en estadio III, mientras que entre los rhabdomiomas embrionarios el 50% se encontraba en estadio I y el otro 50% en estadio III. Estos hallazgos tampoco fueron estadísticamente significativos ($p= 0.171$).

El único paciente masculino con rhabdomioma alveolar fue diagnosticado en estadio III. Todas las mujeres con rhabdomioma alveolar se diagnosticaron en estadio III, mientras que el 50% de las mujeres con rhabdomioma embrionario se encontraban en estadio II y el otro 50% en estadio III. Estos hallazgos con un p valor de 0.24, no significativo.

Estadio de la enfermedad por edad y género en pacientes con rhabdomioma

Al explorar los estadios de la enfermedad al momento del diagnóstico por edad, se encontró que la totalidad de los pacientes mayores de 10 años se encontraba en estadio III. Dentro del rango de 1 a 10 años, el 75% de los pacientes se diagnosticaron en estadio III y el 25% en estadio I. El 100% de los pacientes menores de 1 año fueron diagnosticados en estadio III. Estos resultados presentaron un p valor de 0.65, no estadísticamente significativo.

El 20% de los pacientes se encontraron en un grupo de riesgo bajo, 20% en riesgo intermedio, 40% en alto riesgo y para un 20% no fue posible establecer su riesgo.

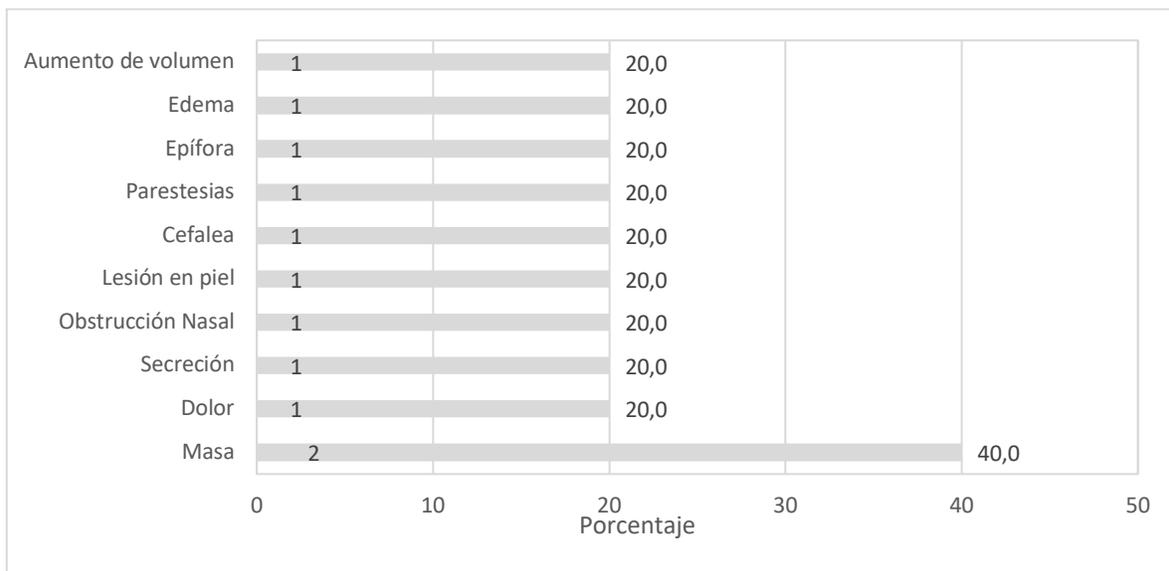
El 66.7% de los pacientes con rhabdomioma alveolar se estratificaron en riesgo alto y el 33.3% restante en riesgo intermedio. De los rhabdomiomas embrionarios, el 50% fueron clasificados en riesgo bajo y el otro 50% no fue posible establecer su riesgo. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.23$).

Todos los hombres fueron clasificados en riesgo intermedio. Por el contrario, el 25% de las mujeres se estratificaron en riesgo bajo, el 50% en riesgo alto y al 25% restante no se pudo establecer su riesgo. Hallazgos sin relevancia estadística, con p valor de 0.39.

Síntomas referidos por los pacientes al momento del diagnóstico de rabdomiosarcoma

Los 5 pacientes diagnosticados durante este periodo de tiempo presentaron síntomas diferentes, encontrando un 20% de presentación para cada uno de los siguientes: presencia de masa, secreción, lesión en piel, cefalea y edema (Gráfica 7).

Gráfica 7. Síntomas referidos por los pacientes al momento del diagnóstico de Rabdomiosarcoma



El 60% de los pacientes consultaron en los primeros 2 a 3 meses de aparición de los síntomas, mientras que el otro 40% consultaron entre los 4 a 6 primeros meses de inicio de los síntomas.

Tiempo de inicio de los síntomas y estadificación del riesgo para rhabdomyosarcoma

La mitad de los pacientes que consultaron entre 4 y 6 meses de inicio de los síntomas se clasificó en el grupo de riesgo intermedio y la otra mitad en riesgo alto. Por otro lado, los pacientes que consultaron entre los primeros 2 a 3 meses de inicio de los síntomas se clasificaron en partes iguales (33.3%) en el grupo de riesgo alto y en el grupo de riesgo bajo (33.3%), no pudiendo conocer el riesgo de la proporción restante. Algunos valores de estos hallazgos son nulos por lo cual el valor de p no se puede tomar para establecer estadísticas significativas.

Hallazgos al examen físico de los pacientes con rhabdomyosarcoma

El hallazgo más relevante al examen físico que se presentó con mayor frecuencia fue la presencia de masa adherida a planos profundos en un 60%, seguido de una masa no adherida a planos profundos en 20% de los pacientes y proptosis en otro 20% de los casos.

Hallazgos al examen físico y diagnóstico histológico

Al 100% de los pacientes con masas no adheridas a planos profundos se les diagnosticó rhabdomyosarcoma embrionario. Por el contrario, sólo el 35% de los pacientes con masas adheridas a planos profundos fueron diagnosticados de rhabdomyosarcoma embrionario, y el 75% tuvieron diagnóstico de rhabdomyosarcoma alveolar. Los anteriores resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0.17$).

El 50% de los pacientes con hallazgo de masa no adherida a planos profundos se encontraron en un riesgo alto según la estratificación. El 33.3% de los pacientes con masa adherida a planos profundos se encontraron en riesgo intermedio, el 33.3% en riesgo alto y para el restante 33.3% no fue posible conocer su riesgo. Algunos

valores de estos hallazgos son nulos por lo cual el valor de p no se puede tomar para establecer estadísticas significativas.

Abordaje diagnóstico de los pacientes con rhabdomiosarcoma

Dos de los cinco pacientes fueron estudiados con tomografía, los otros 3 pacientes no tenían datos en su expediente sobre si se realizaron estudios de imágenes.

No se encontraron datos acerca de la especialidad que realizó el diagnóstico del tumor en el 40% de los pacientes con rhabdomiosarcoma. Sin embargo, se confirmó que el 60% restante fueron diagnosticados por los servicios de otorrinolaringología, oftalmología y cirugía maxilofacial (20% cada especialidad).

Tratamiento realizado en los pacientes con rhabdomiosarcoma

El 60% de los pacientes no recibieron manejo quirúrgico adicional a la biopsia.

Todos los pacientes con hallazgo de masa no adherida a planos profundos requirieron manejo quirúrgico adicional a la biopsia inicial. En menor proporción, el 75% de los pacientes con masas adheridas a planos profundos no requirieron manejo quirúrgico adicional. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.17$).

Sólo los servicios de oncología quirúrgica y oftalmología realizaron manejo quirúrgico adicional a la toma de biopsia. Cada especialidad realizó una cirugía a un paciente diferente.

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

Durante los 10 años del estudio, únicamente se identificó un paciente masculino de 12 años con diagnóstico histopatológico de carcinoma mucoepidermoide, no queratinizante, indiferenciado en nasofaringe. Consultó a los 8 meses de iniciar los síntomas, los cuales consistían en epistaxis intermitente de predominio izquierdo, cefalea frontal, y pérdida de 6 kg en los últimos 2 meses. Al examen físico se encontró, mediante nasofibroendoscopia, una lesión de coloración rosada que se extendía hasta la región de coana derecha, de bordes regulares, con obstrucción del 90% de la luz. El servicio que realizó el diagnóstico fue otorrinolaringología y se solicitó tomografía y resonancia de senos paranasales, ambas con medio de contraste. En el momento del diagnóstico se encontraba en estadio IV. No requirió manejo quirúrgico. Se indicó tratamiento con quimioterapia y radioterapia, sin recaídas a los 15 meses.

GLÁNDULA SALIVAL

Se diagnosticó un solo paciente con rhabdomyosarcoma alveolar de glándula parótida izquierda durante el rango de tiempo de estudio, el cual corresponde a un paciente masculino de 7 años de edad. Consultó 1 mes posterior al inicio de los síntomas, los cuales consistían en limitación para la apertura oral, aumento de volumen en región mandíbulo-maxilar izquierda, inicialmente blanda, no dolorosa, la cual con el tiempo se torna de consistencia dura. El paciente fue estudiado con ultrasonografía y MRI. El diagnóstico fue realizado por otorrinolaringología, con reporte de rhabdomyosarcoma alveolar, estadio II. Recibió manejo con cirugía (parotidectomía superficial), quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, posterior a lo cual presentó recaída.

DISCUSIÓN

Los tumores de cabeza y cuello en niños son entidades poco frecuentes.

El diagnóstico y tratamiento integral de estas enfermedades debe ser multidisciplinario (17). En nuestros pacientes el 59.3% de los tumores fueron diagnosticados por cirugía oncológica, y el 22.2% por otorrinolaringología. Sin embargo, muchos de estos pacientes consultaron inicialmente a urgencias, por lo que es fundamental que los pediatras y otras especialidades conozcan los datos clínicos que deben generar sospecha de malignidad.

La mayoría de los tumores requieren estudios de imagen para el abordaje diagnóstico y estadificación, sin embargo, en nuestros pacientes encontramos que hasta el 60% de los casos, no tienen reportado en la historia clínica la realización de imágenes durante esta etapa de la enfermedad.

Existen diferentes opciones de tratamiento para los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello, pero la gran mayoría de ellos incluye un procedimiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia. Generalmente, los linfomas son tratados con quimioterapia y radioterapia según su subtipo histológico, y en muy raras ocasiones con cirugía (1, 5). En nuestros pacientes, encontramos que el 91.4% recibieron quimioterapia.

Para los pacientes con rhabdomiomas se ha establecido manejo con quimioterapia para todos los casos, y en ocasiones acompañado de radioterapia y/o cirugía (1, 16, 17). En nuestros pacientes con rhabdomiomas, todos recibieron manejo con radioterapia y quimioterapia, y sólo el 40% recibió manejo quirúrgico. Los carcinomas nasofaríngeos, suelen recibir tratamiento con quimioterapia y radioterapia, y casi nunca manejo quirúrgico debido a que son considerados tumores irresecables por su localización. Sin embargo, si presentan lesiones a nivel cervical post-tratamiento, se puede realizar disección radical de cuello (28). El único paciente que se diagnosticó con carcinoma nasofaríngeo en los 10 años evaluados, recibió manejo con quimioterapia y radioterapia. Por otro lado, los tumores de

glándulas salivares son manejados quirúrgicamente (idealmente con márgenes de resección negativos), siendo éste el patrón de oro de tratamiento (31, 33-36). Estos tumores en los adultos pueden ser tratados con radioterapia adyuvante, sin embargo, en los niños se desconocen los efectos de la terapia combinada dada la bajo incidencia de la enfermedad y adicionalmente no suelen ser diagnosticados en estadios avanzados (31, 34). El único paciente diagnosticado con un tumor maligno de parótida recibió manejo con cirugía, radioterapia y quimioterapia. En general, sólo el 37% de todos los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello fueron llevados a cirugía como parte del tratamiento.

Posterior a tratamiento, el 22.2% del total de pacientes presentaron recaídas durante el tratamiento y la mortalidad global de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello fue del 7.4%.

Linfomas

Se ha descrito dentro de la literatura, que los linfomas son los tumores más comunes en cabeza y cuello en la edad pediátrica (3, 9, 10). El 87% de los tumores de cabeza y cuello en niños durante el periodo de tiempo evaluado correspondieron a linfomas. La mayoría de los pacientes (72.3%) se presentaron entre los 2 y de 10 años de edad, con una edad promedio de 7.4 años; y el 6.4% de los casos se presentaron en menores de un año. Estos casos ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes masculinos (72.3%) lo cual concuerda con lo reportado por Giani et al (5).

Encontramos que el tipo de linfoma Hodgkin más frecuentemente diagnosticado en nuestra institución es el de variante esclerosis nodular en un 44.7%, lo cual se asemeja los resultados de Giani et al (5), quienes describen una presentación de este tipo de tumor de 40% en niños y 70% en adolescentes. El linfoma no Hodgkin linfoblástico se presentó en 19.1% de nuestros pacientes, siendo el más frecuente de los linfomas no Hodgkin. Los tipos menos comunes fueron el linfoma Hodgkin

predominio linfocítico, el linfoma no Hodgkin de zona gris y el linfoma NK, con un 2.1% cada uno.

Se ha encontrado que los linfomas en general ocurren con mayor frecuencia en los hombres menores de 10 años, mientras que en la adolescencia ocurre en hombres y mujeres por igual (1, 5, 9, 11) Encontramos que en los pacientes masculinos, el linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular fue el más común (52.9%), seguido por el linfoma no Hodgkin linfoblástico (14.7%). En las mujeres el más común fue el linfoma no Hodgkin linfoblástico (30.8%), seguido del linfoma no Hodgkin maduro de célula grande (23.1%).

Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin principalmente se manifiestan por adenopatías hasta en un 60% de los casos (1, 3, 5, 6). En nuestros pacientes, encontramos que las adenopatías se presentaron como un síntoma en un 17% de los pacientes. Sin embargo, el 51.1% refirieron aumento de volumen y otro 31.9% refirieron sensación de masa, lo cual podría corresponder a conglomerados ganglionares. Al ser datos tomados de manera retrospectiva, no es posible establecer cuántos de estos últimos dos síntomas, corresponden a adenopatías. Entre los pacientes con adenopatías, la mitad (50%) tuvieron diagnóstico final de linfoma Hodgkin variantes esclerosis nodular. Así mismo, de los pacientes con sensación de masa o aumento de volumen, casi la mitad (46.7% y 45.8% respectivamente) tuvieron diagnóstico de linfoma Hodgkin variante esclerosis nodular.

Solo el 21.3% de los pacientes presentaron fiebre. El 10.6% de los pacientes presentaron pérdida de peso y 4.3% presentó diaforesis nocturna. El 70.2% de los pacientes diagnosticados durante el tiempo evaluado, no presentaron ninguno de los síntomas B, lo cual indicaría un buen pronóstico de la enfermedad (5).

La mayoría de los pacientes con adenopatías, consultaron máximo a los 6 meses de inicio de los síntomas (69.3%). El dolor fue un síntoma que hizo consultar a un tercio (33.3%) de los pacientes durante el primer mes, sin embargo, la mitad (50%) lo hicieron entre los 2 y 6 meses del inicio. La mitad de los pacientes con fiebre

(50%) consultaron durante el primer mes. La mayoría de los pacientes con pérdida de peso (80%), consultaron a los 3 meses del inicio de los síntomas.

En los hallazgos al examen físico, lo más frecuentemente encontrado fue la presencia de adenopatías (48.9%), lo cual llama la atención, dado que sólo el 17% de los pacientes lo refirieron como un síntoma durante la consulta inicial. Este 48.9% se acerca un poco más, con lo reportado por otros autores en donde encuentran adenopatías hasta en un 60% de los casos (1, 3, 5, 6). El tamaño de las adenopatías ha sido ampliamente estudiado sin resultados universales, encontrando sospecha de malignidad en 2-3 cm; teniendo en cuenta que 5% de los menores de 1 cm tienen linfoma (5). En nuestros pacientes, no fue posible establecer la correlación entre el tamaño y el diagnóstico final dado que en muchas historias clínicas no se encontraba la información.

La localización principal de manifestación de los linfomas en cabeza y cuello fue a nivel cervical (61.7%), lo cual es concordante con lo reportado en la literatura, debido a que la mayoría de los pacientes se van a manifestar como adenopatías cervicales (1, 3, 5, 6). Los LNH son de localización extralinfática y por lo tanto se presentan en senos paranasales, órbita, base de cráneo, mandíbula, maxila, glándula salivares, espacio parafaríngeo, laringe o sistema nervioso central (1, 5). Nuestros pacientes presentaron otros lugares de presentación como la cara y cavidad oral (10.6% cada uno); y con menor frecuencia en la órbita (6.4%), el oído (4.3%), y en igual proporción en orofaringe y nariz (2.1%).

Los siguientes hallazgos al examen físico más comúnmente encontrados fueron masas adheridas a planos profundos (27.7%) y masas no adheridas a planos profundos (19.1%); las cuales, al ser datos retrospectivos, no podemos determinar si corresponden a conglomerados ganglionares, lo que aumentaría la frecuencia de este hallazgo al examen físico. La adherencia o no a planos profundos con el diagnóstico definitivo no presentó significancia estadística en nuestros pacientes ($p=0.45$ y $p=0.562$ respectivamente). Tampoco encontramos diferencia

estadísticamente significativa entre la presencia de masas adheridas o no planos profundos en el momento del diagnóstico con el estadio de la enfermedad (p valor de 0.448). En nuestros pacientes con masas adheridas a planos profundos, la totalidad de los pacientes estuvieron vivos al final de seguimiento, por lo que no consideramos que este hallazgo este relacionado al pronóstico de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con linfoma fueron diagnosticados por cirugía oncológica (68.1%), seguido por otorrinolaringología (19.1%), y en menor proporción por dermatología (6.4%). Esto muestra la importancia de conocer las características clínicas de los tumores de cabeza y cuello, debido a que casi uno de cada 4 pacientes, será valorado y estudiado por una especialidad no oncológica. El tiempo de duración promedio de síntomas previo al diagnóstico fue de 5.1 meses en nuestros pacientes.

Únicamente el 4.7% de los pacientes con linfomas fueron diagnosticados en estadio I. La mayoría se encontraban estadio II y III (35.7% cada uno) y en estadio IV un 23.8%. Se ha descrito como un signo de mal pronóstico tener una enfermedad en estadio avanzado en el momento del diagnóstico (III y IV) (5). Más del 80% de los niños se diagnostican con estadio IV, con enfermedad localmente avanzada, con compromiso ganglionar local hasta del 90% (más frecuente que en adultos), pero pocos con metástasis a distancia ^(26, 29). Se realizó un análisis por género encontrando que la mayoría de los hombres se encontraban en estadios II y III en el momento del diagnóstico (38.7% y 35.5% respectivamente), mientras que la mayoría de las mujeres se encontraban en estadios III y IV, (36.4% en cada estadio). Al realizar análisis por género no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el momento de consulta de los síntomas y el estadio de la enfermedad, con p valor de 0.85 para los hombres y de 0.44 para las mujeres. En nuestros pacientes menores de 1 año, el 50% fueron diagnosticados en estadio IV.

El 91.4% de los pacientes con linfoma recibieron quimioterapia, y 40.4% radioterapia. La radioterapia se indica según si el grado del tumor es alto (5). El

36.1% de los pacientes con linfomas recibieron manejo quirúrgico. Posterior al tratamiento, el 17% de los pacientes con linfoma presentaron recaída.

El 6.3% de los pacientes con linfomas fallecieron, sin embargo, se presentó una sobrevida del 91% durante el tiempo evaluado. El LH es una enfermedad con un pronóstico muy favorable y una tasa de sobrevida libre de enfermedad del 80-95% según la estadificación (5). Los pacientes con LNH tienen una sobrevida libre de enfermedad por encima del 80% y los pacientes con LH de más del 95%⁽¹⁾

Rabdomiosarcoma

Durante los 10 años evaluados en nuestra institución, se encontró que el segundo tumor maligno más frecuente de cabeza y cuello en niños fue el rabdomiosarcoma (9.3%). Esto ha sido reportado por varios autores, siendo el sarcoma más común de la cabeza y el cuello (1, 3, 16-18). Se han descrito dos picos de presentación entre los 2-6 años y entre los 10-18 años (1, 3). El 60% de los pacientes con rabdomiosarcoma en el INP, se presentaron entre los 2-10 años de edad, siendo más común en pacientes de género femenino (80%).

El 60% de los pacientes tuvieron un rabdomiosarcoma alveolar y el 40% rabdomiosarcoma embrionario. Estos resultados se contrastan con lo reportado, dado que el rabdomiosarcoma embrionario es más común que el rabdomiosarcoma alveolar (1, 3, 16, 17, 20, 21). Sin embargo, debido al pequeño número de la muestra, no se puede asegurar que sea más común el rabdomiosarcoma alveolar en nuestra población. El único paciente masculino de la muestra tuvo diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar, mientras que todos los pacientes con rabdomiosarcoma embrionario fueron mujeres (Estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.36$)).

Los sarcomas se presentan con múltiples síntomas según la localización de la lesión, pero típicamente se presentan como masas submucosas no dolorosas, lo que retrasa el diagnóstico (1, 3, 16, 20). En nuestra población, encontramos que la

presencia de una masa adherida a planos profundos estuvo presente en el 60% de los casos, seguido de una masa no adherida a planos profundos en el 20% de los casos, así como proptosis en otro 20% de los casos. No encontramos una relación estadísticamente significativa entre la adherencia a planos profundos de la masa y el subtipo histológico. ($p=0.17$) ni entre la adherencia a planos profundos de la masa y el riesgo ($p=0.082$). El tiempo promedio que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 3 meses.

Los síntomas de los rhabdomiomas varían según la localización y extensión de la lesión. En nuestros pacientes, cada uno presentó síntomas diferentes, tales como presencia de masa, secreción, lesión en piel, cefalea y edema.

La mayoría de los casos resultan de mutaciones esporádicas y ninguno de nuestros pacientes presentó síndromes como Beckwith-Wiedemann, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Noonan, o síndrome cardiofaciocutáneo, lo que se correlaciona con lo descrito por Häußler et al ⁽¹⁸⁾.

Otorrinolaringología, oftalmología y cirugía maxilofacial, cada uno diagnosticó un 20% de los casos (no entramos datos en 40% de la muestra, sobre quién realizó el diagnóstico). Esto nos indica que el abordaje de estos pacientes es multidisciplinario y se debe tener sospecha clínica para referir de manera apropiada y oportuna al paciente.

En el momento del diagnóstico, el 80% de los pacientes se encontraban en estadio III y el 20% en estadio I. La totalidad de los rhabdomiomas alveolares fueron diagnosticados en estadio III, mientras que entre los rhabdomiomas embrionarios el 50% se encontraba en estadio I y el otro 50% en estadio III.

El tratamiento incluye siempre quimioterapia para todos los pacientes, y se adiciona tratamiento local, ya sea con cirugía y/o radioterapia individualizando las necesidades de cada paciente, maximizando así el control tumoral ^(1, 16, 17). El tratamiento ideal es con resección completa y márgenes negativos, dado que el

resultado quirúrgico determinará en parte la asignación de grupo y por lo tanto afectará la clasificación del paciente y su pronóstico ^(18, 21) El 60% de nuestros pacientes no recibieron manejo quirúrgico adicional a la biopsia.

Los tumores parameníngeos la presentación de la enfermedad suele ser avanzada, la resección completa no siempre es posible y la intervención quirúrgica tiene una utilidad únicamente de biopsia.

También se puede realizar manejo quirúrgico primario tardío (posterior a la quimioterapia de inducción) para disminuir las dosis de radiación, o como una segunda revisión durante o posterior al tratamiento ⁽¹⁶⁾. Siempre que se considere que la resección quirúrgica total sea posible se debe realizar antes de la quimioterapia, teniendo en cuenta las posibles comorbilidades y secuelas del procedimiento ^(16, 17).

Todos nuestros pacientes con hallazgo de masa no adherida a planos profundos y el 75% de los pacientes con masas adheridas a planos profundos recibieron manejo quirúrgico adicional a la biopsia inicial. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.17$).

Los pacientes con rabdomiosarcoma embrionario y del grupo I tienen mejor pronóstico que los rabdomiosarcomas alveolares y del grupo IV ⁽¹⁶⁾. Se encontró que la totalidad de los pacientes mayores de 10 años y menores de 1 año se encontraba en estadio III. Dentro del rango de 1 a 10 años, el 75% de los pacientes se diagnosticaron en estadio III y el 25% en estadio I. El 20% de los pacientes se encontraron en un grupo de riesgo bajo, el 20% en riesgo intermedio y el otro 40% en alto riesgo. Un 20% no tuvieron datos para definir el riesgo. El 66.7% de los pacientes con rabdomiosarcoma alveolar se estadificaron en riesgo alto y el 33.3% restante en riesgo intermedio. De los rabdomiosarcomas embrionarios, el 50% fueron clasificados en riesgo bajo y el otro 50% no fue posible establecerlo, por ausencia de datos en la historia clínica. Estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.23$).

Todos los hombres fueron clasificados en riesgo intermedio. Por el contrario, el 25% de las mujeres se estratificaron en riesgo bajo, el 50% en riesgo alto y al 25%

restante no se puede establecer su riesgo. Hallazgos sin relevancia estadística, con p valor de 0.39.

El 60% de los pacientes con rhabdomioma presentaron recaída de la enfermedad posterior al tratamiento inicial. Cuando hay recaídas, el pronóstico es más favorable en niños que inicialmente presentaron estadio I/grupo I, histología embrionaria y la recurrencia es locoregional⁽¹⁷⁾.

Se ha reportado una supervivencia mayor al 70% para los rhabdomiomas no parameningeos tanto por el Children's Oncology Group como por Affinita et al ⁽¹⁹⁾. La supervivencia global reportada por Reilly et al. es de 75%, para los rhabdomiomas parameningeos es de 66.7% y de 100% para los tumores no parameningeos. La supervivencia de pacientes con rhabdomioma embrionario vs alveolar es de 90% vs 50% respectivamente ⁽¹⁶⁾. En nuestros pacientes se presentó una supervivencia global de 75%, en donde únicamente falleció un paciente con rhabdomioma alveolar. Este paciente que falleció no tiene estudio de PAX3-FOXO1 el cual se ha descrito como una translocación asociada a peor pronóstico, con una supervivencia de 0% comparado con 90.91% con los que no tienen la translocación ⁽¹⁶⁾.

Tumor de glándula salival

Durante los 10 años evaluados, se diagnosticó un solo paciente masculino de 7 años con tumor de glándula parótida, lo que corresponde al 1.9% de todos los casos. La localización más común de los tumores malignos en glándulas salivales en niños es la parótida, lo cual ocurre en el 85% de los casos (1, 31, 33). Se ha descrito que un tumor de glándula salival en pacientes menores de 10 años es muy raro, y en algunas ocasiones se asocia a un tumor de alto grado y por lo tanto de peor pronóstico (31-34, 36).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas (limitación para la apertura oral, aumento de volumen en región mandíbulo-maxilar izquierda, inicialmente blanda, luego dura, no dolorosa) y el diagnóstico del paciente fue de 31 días, y usualmente estas lesiones aparecen como una masa de crecimiento lento de 12-24 meses de evolución (34,37). Según Walterhouse et al. el 76% de los pacientes se presentaron con una masa en región parotídea sin presencia de alteración de disfunción del nervio facial (38).

Este paciente tuvo un diagnóstico de rhabdomioma alveolar estadio II de la glándula parótida el cual se presenta aparte de los otros rhabdomiomas, por la localización en la cual se encuentra, debido a que fue el único paciente en los 10 años que presentó un tumor de glándula salival. Hasta el momento existe controversia si este tipo de tumor nace de la glándula como un tumor primario, o si ocurre por una invasión secundaria de los tejidos adyacentes hacia la glándula salival (38). Al estar ubicado en la glándula parótida, corresponde a un rhabdomioma no parameningeo, el cual le da un pronóstico más favorable (con una supervivencia de más del 70%) y en teoría podrían tener una resección quirúrgica más completa, con respecto a los parameningeos (16, 19).

La resección quirúrgica de los tumores no parameningeos es el tratamiento ideal de los sarcomas, dado que teniendo un resultado negativo de los márgenes se puede evitar la radioterapia adyuvante (1, 3, 16, 18). En los tumores parotídeos, se puede realizar una resección primaria tratando de evitar un defecto cosmético o funcional (11)

Este paciente recibió manejo con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía (parotidectomía superficial), posterior a lo cual presentó recaída. Sin embargo, permanecía vivo a 20 meses de seguimiento. La mayoría de los rhabdomiomas extensos en la cabeza y cuello, reciben este tipo de tratamiento. La cirugía de rescate se reserva para pacientes con alta probabilidad

de persistencia de la lesión, aunque se deben evaluar diferentes aspectos en cada paciente, antes de someterlo a cirugía (39).

Carcinoma nasofaríngeo

Durante los 10 años evaluados, se diagnosticó un solo paciente masculino de 12 años de edad con carcinoma mucoepidermoide indiferenciado de nasofaringe, lo que corresponde al 1.9% de todos los casos. Esto se correlaciona con lo reportado a nivel mundial, en donde este tipo de tumor ocurre en menos del 1% de todas las patologías malignas en niños (26, 28). Este paciente se diagnosticó durante la edad usual de presentación bimodal (10-20 años y 40-60 años) de estos tumores en los países no endémicos (26-30).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas (epistaxis, cefalea, pérdida de peso) y el diagnóstico fue de 9 meses. Esta detección tardía ocurre con frecuencia debido a la localización profunda de la lesión (3, 26-28). Suelen detectarse por la presencia de adenopatías unilaterales o bilaterales a nivel yugular (3, 26-28), sin embargo, el único paciente diagnosticado en nuestra institución no presentaba adenopatías en el momento del diagnóstico.

En el momento del diagnóstico se encontraba en estadio IV sin enfermedad metastásica, lo cual se ha visto con frecuencia en este tipo de tumores, en donde más del 80% se diagnostican en este estadio (26, 27, 29). El paciente recibió manejo con quimioterapia (cisplatino y 5-fluoracilo) y radioterapia (63 Gy) debido a que se ha demostrado que es un tumor radiosensible (26-28, 30). Esta terapia multimodal ha demostrado un efecto positivo en el pronóstico y la supervivencia global de los pacientes (26-29). La cirugía está indicada únicamente para toma de biopsia, debido a que se considera un tumor irreseccable, dada su localización(28).

Este paciente posterior al tratamiento permanecía vivo y sin recaídas a los 15 meses de seguimiento, por lo que la supervivencia fue del 100%; aunque cabe resaltar que la muestra se compone de un solo paciente

CONCLUSIÓN

Los tumores de cabeza y cuello en los niños son una entidad que genera un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Son enfermedades de alto costo, con una morbi-mortalidad importante y por lo tanto el diagnóstico temprano de ellos es fundamental para cambiar en algunos casos el pronóstico de los pacientes. Cualquier médico que se enfrente a estos pacientes, debe tener claridad sobre los síntomas y hallazgos al examen físico que generan sospecha de una enfermedad maligna. El conocimiento de las características clínicas y demográficas de la población son esenciales para lograr este objetivo. En este trabajo queda evidencia que las patologías malignas de cabeza y cuello son prevalentes en la población del Instituto Nacional de Pediatría, y la presentación clínica, así como la distribución de la patología son comparables con lo reportado en la literatura. Esto sugiere que los factores étnicos y demográficos propios de la región no tienen un impacto importante sobre estas variables.

11. BIBLIOGRAFIA.

References

1. Chadha NK, Forte V. Pediatric head and neck malignancies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(6):471-6.
2. Albright JT, Topham AK, Reilly JS. Pediatric head and neck malignancies: US incidence and trends over 2 decades. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(6):655-9.
3. Qaisi M, Eid I. Pediatric Head and Neck Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(1):11-9.
4. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, Sánchez-Zubieta F, Cárdenas-Cardós R, Escamilla-Asian G, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer.* 2013;132(7):1646-50.
5. Gaini RM, Romagnoli M, Sala A, Garavello W. Lymphomas of head and neck in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73 Suppl 1:S65-70.
6. de Carvalho GM, Pauna HF, Crespo AN, Gusmão RJ, Guimarães AC. Tonsillar Lymphoma in Children According to Age Group: A Systematic Review. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2018;30(97):69-75.
7. Lifshitz G, Gruber M, Ronen O. Occult malignancy in pediatric tonsil and adenoid surgeries - A national survey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;117:171-4.
8. Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G, Pachuca-Vázquez A, Allende-López A, Fajardo-Yamamoto LM, Rendón-Macías ME. Cancer incidence and mortality in children in the Mexican Social Security Institute (1996-2013). *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):162-70.
9. Janz TA, Nagasubramanian R, Wei JL. A Survival Analysis of Pediatric Tonsillar Malignancies and Review of a Rare Case. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;118:160-4.
10. Guimarães AC, de Carvalho GM, Correa CR, Gusmão RJ. Association between unilateral tonsillar enlargement and lymphoma in children: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(3):304-11.
11. Adil EA, Medina G, Cunningham MJ. Pediatric Tonsil Cancer: A National and Institutional Perspective. *J Pediatr.* 2018;197:255-61.e1.
12. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Spreafico R, Gaini RM. Incidence of unexpected malignancies in routine tonsillectomy specimens in children. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1103-5.
13. Randall DA, Martin PJ, Thompson LD. Routine histologic examination is unnecessary for tonsillectomy or adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2007;117(9):1600-4.
14. Jones GH, Burnside G, McPartland J, Markey A, Fallon M, De S. Is tonsillectomy mandatory for asymmetric tonsils in children? A review of our diagnostic tonsillectomy practice and the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;110:57-60.
15. Verma SP, Stoddard T, Gonzalez-Gomez I, Koempel JA. Histologic analysis of pediatric tonsil and adenoid specimens: is it really necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(4):547-50.

16. Reilly BK, Kim A, Peña MT, Dong TA, Rossi C, Murnick JG, et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(9):1477-83.
17. Panda SP, Chinnaswamy G, Vora T, Prasad M, Bansal D, Kapoor G, et al. Diagnosis and Management of Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents: ICMR Consensus Document. *Indian J Pediatr.* 2017;84(5):393-402.
18. Häußler SM, Stromberger C, Olze H, Seifert G, Knopke S, Böttcher A. Head and neck rhabdomyosarcoma in children: a 20-year retrospective study at a tertiary referral center. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(2):371-9.
19. Affinita MC, Ferrari A, Milano GM, Scarzello G, De Leonardis F, Coccoli L, et al. Long-term results in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3).
20. Iatrou I, Theologie-Lygidakis N, Schoinohoriti O, Tzermpos F, Vessala AM. Rhabdomyosarcoma of the maxillofacial region in children and adolescents: Report of 9 cases and literature review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(6):831-8.
21. Gluth MB. Rhabdomyosarcoma and other pediatric temporal bone malignancies. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(2):375-90.
22. Gerth DJ, Tashiro J, Thaller SR. Pediatric sinonasal tumors in the United States: incidence and outcomes. *J Surg Res.* 2014;190(1):214-20.
23. Goldberg MJ. Pediatric temporal bone rhabdomyosarcoma. *JAAPA.* 2016;29(8):1-3.
24. Chung SY, Unsal AA, Kiliç S, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Pediatric sinonasal malignancies: A population-based analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;98:97-102.
25. Stern JS, Ginat DT, Nicholas JL, Ryan ME. Imaging of pediatric head and neck masses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(1):225-46.
26. Dourthe ME, Bolle S, Temam S, Jouin A, Claude L, Reguerre Y, et al. Childhood Nasopharyngeal Carcinoma: State-of-the-Art, and Questions for the Future. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(2):85-92.
27. Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bühlren M, Christiansen H, Delecluse H, et al. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr.* 2016;228(3):105-12.
28. Gioacchini FM, Tulli M, Kaleci S, Magliulo G, Re M. Prognostic aspects in the treatment of juvenile nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1205-14.
29. Nikitovic M, Popovic-Vukovic M, Stanic D, Bokun J, Paripovic L, Ilic V, et al. Treatment outcome of childhood nasopharyngeal carcinoma: A single institution experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;113:168-72.
30. Hu S, Xu X, Xu J, Xu Q, Liu S. Prognostic factors and long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(7):1122-7.
31. Radomski S, Dermody S, Harley EH. Clinical characteristics and outcomes of major salivary gland malignancies in children. *Laryngoscope.* 2018;128(5):1126-32.
32. Allan BJ, Tashiro J, Diaz S, Edens J, Younis R, Thaller SR. Malignant tumors of the parotid gland in children: incidence and outcomes. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):1660-4.

33. Ord RA, Carlson ER. Pediatric Salivary Gland Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(1):83-9.
34. Yoshida EJ, García J, Eisele DW, Chen AM. Salivary gland malignancies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(2):174-8.
35. Bradley PJ, Eisele DW. Salivary Gland Neoplasms in Children and Adolescents. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;78:175-81.
36. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Al-Sharabati S, Guzzo M, Casanova M, Ferrari A. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: a population-based study, with comparison to adult cases. *Head Neck.* 2011;33(10):1476-81.
37. Chiaravalli S, Guzzo M, Bisogno G, De Pasquale MD, Migliorati R, De Leonardis F, et al. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(11):1961-8.
38. Walterhouse DO, Pappo AS, Baker KS, Parham DM, Anderson JR, Donaldson SS, et al. Rhabdomyosarcoma of the parotid region occurring in childhood and adolescence. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer.* 2001;92(12):3135-46.
39. Gillespie MB, Marshall DT, Day TA, Mitchell AO, White DR, Barredo JC. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(1):13-22.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Abril	May	Jun	Julio	Agost	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	X	X							
Marco teórico - Antecedents	X	X							
Marco teórico - Planteamiento del Problema		X							
Marco teórico - Justificación y Objetivos		X							
Material y métodos Análisis estadístico		X							
Entrega de protocolo			X						
Procesamiento de la información				X	X				
Análisis de la Información					X	X			
Presentación de la tesis							X		