

CARCINOMA NASOFARINGEO

INTRODUCCION Y GENERALIDADES

El carcinoma nasofaríngeo, es una de las múltiples expresiones oncológicas del virus de Epstein-Barr (VEB), siendo el linfoma de Burkitt una de las más asociadas; aunque se conoce el papel de la oncogénesis viral en otros linfomas, tumores de estómago y tumores de musculo liso. El carcinoma nasofaríngeo puede englobarse dentro de estas, donde no es considerada enfermedad marcador de SIDA, pero se observa una mayor incidencia en pacientes HIV +.

En algunos casos se ha documentado coinfección con virus del VPH, incluyendo casos donde el VEB era negativo. La histología en éstos, establece patrones no queratinizantes poco diferenciados, pero con un aspecto basaloide, algo similar a los hallazgos asociados a HPV +.

Es una patología **más frecuente en hombres** (2,5 a 5 hombres por 1 mujer). Tiene un primer pico de incidencia entre los 20 y 30 años, y luego el riesgo se mantiene hasta los 50 años, para empezar a decrecer en forma posterior. Segundo pico más leve en adultos mayores.

Patología que puede ser considerada endémica en áreas del sudeste asiático y centro y norte de África, en relación con una combinación de múltiples factores de riesgo.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Tumores de células escamosas de localización primaria en la nasofaringe

OMS TIPO 1

1. Carcinomas de células escamosas diferenciadas queratinizantes.
2. 2 % de presentación global.
3. Mayor similitud histológica con el resto de tumores de cabeza y cuello.

OMS TIPO 2

1. Carcinomas de células escamosas diferenciadas no queratinizantes
2. 3% de presentación global
3. Al igual que el tipo 1, también guardan relación con VEB

OMS TIPO 3

1. Carcinomas poco diferenciados o indiferenciados
2. 95% de presentación global
3. El diagnóstico confirmatorio requiere de técnicas de detección de EBV en muestra histológica

FACTORES DE RIESGO:

La presencia del virus no puede considerarse como factor único para el desarrollo del tumor, dado que la prevalencia global de infección crónica del VEB supera el 90% de la población adulta global. El VEB es un virus de la familia Herpesviridae, doble cadena de ADN, estos virus generan infecciones agudas primarias clínicas o subclínicas,

para luego integrarse al genoma de nuestras células y establecer latencia.

Existen otras causas probables que generen mayor susceptibilidad al desarrollo oncogénico:

HLA: mayor asociación a HLAA2, AW19, BW46 and B17

Variantes de CYP450: diferencias geográficas en la distribución y el metabolismo de nitrosaminas y otros compuestos carcinogénicos

Factores ambientales: consumo de conservas saladas, tabaquismo, polución.

ESTADIFICACION Y CLINICA

Los carcinomas nasofaríngeos tienen alto riesgo de enfermedad a distancia. Siendo los sitios metastásicos más frecuentes, el pulmón, huesos e hígado. La afectación ganglionar por debajo de las clavículas, ya sea mediastinal, axilar o retroperitoneal, es considerada M1. Entre 15 a 20 % de los pacientes se diagnostican con enfermedad a distancia.

La afectación primaria tumoral, suele encontrarse en las inmediaciones de la fosita de Rosenmuller, tiene diseminación precoz hacia la orofaringe y espacio retrofaríngeo. El compromiso nodal precoz es característico de esta patología, llegando a ser mayor a 6 cm (N3) hasta un tercio de los pacientes.

El paso primario para la estadificación debe incluir:

- HC
- Examen Físico: Centrarse en búsqueda adenopatías homo o contralaterales, afectación de pares craneales, compromiso evidente de enfermedad a distancia
- Análisis de laboratorio: Debe incluir enzimas hepáticas, FAL, por posible compromiso hepático y óseo.
- Evaluación endoscópica: Permite visualizar invasión directa hacia fosas nasales, orofaringe y tejidos blandos adyacentes.
- Estudios por imágenes: La resonancia magnética es el mejor método para determinar el compromiso local y regional, pero el PET-TC es mas específico en la enfermedad nodal y el compromiso a distancia.

Cada centro debe estadificar al paciente con el método que tenga mayor confianza, experiencia y exactitud diagnóstica.

En la Unidad Funcional preferimos la estadificación con PET-TC, utilizando el componente de la tomografía computada (de alta calidad), evaluado por un especialista en imágenes de CyC, y la RM como método alternativo para evaluar mejor relación con tejidos blandos en el componente T local.

Esta enfermedad no da síntomas muy específicos en forma temprana, y por lo general tiene un diagnostico tardío, especialmente en aquellos países fuera del área endémica y donde no se realizan intervenciones para su detección precoz.

La presentación clásica de este tumor es la triada de: **tumoración laterocervical, obstrucción nasal** con sangrado e **hipoacusia (asociada a otitis serosa)**. Aunque rara vez en los tumores se presentan los 3 elementos en forma simultánea.

La **afectación de pares craneales** se da en el 15 al 20% del total de los casos. Siendo los más frecuentemente afectados el V, el VI y el XII. Le siguen el III y el IV, que se ven afectados por invasión del seno cavernoso. Esto da un aspecto clínico típico, que consiste en la caída del párpado, y la desviación hacia arriba y adentro del ojo.

La afectación de los pares puede estar relacionado con la invasión tumoral propiamente dicha, o lo que puede verse adenopatías. Teniendo en cuenta la gran red de vasos linfáticos y sus vías de drenaje hacia la vena yugular interna, espacio cervical posterior y espacio retrofaríngeo.

La incidencia de falla de control local es superior en los T3 y T4. No siendo tan clara la diferencia entre T1 y T2. El tumor T4 tiene un claro impacto en sobrevida. Siendo francamente menor en todos los análisis retrospectivos.

Las adenopatías también tienen un impacto, no en control local, sino en sobrevida. Dado que, a mayor N, menor probabilidades de sobrevida por una mayor posibilidad de metástasis a distancia, a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

TRATAMIENTO

ENFERMEDAD TEMPRANA

El tratamiento de la enfermedad temprana, **Estadio 1**, T1N0M0, es con Radioterapia exclusiva. Esto se debe a múltiples factores:

- Inaccesibilidad del cavum a la opción quirúrgica de inicio,
- Poco espacio para generar márgenes oncológicos seguros,
- Gran morbilidad de las cirugías
- Excelente pronóstico a largo plazo con el tratamiento radiante como única modalidad.

El mismo tratamiento puede extrapolarse a pacientes con **Estadio 2**, T1-2N0-1M0, dada la misma sobrevida para pacientes con tumores Estadio 1.

Ante la presencia de:

- Factores adversos,
- Síntomas,
- Enfermedad voluminosa
- Decisión de equipo multidisciplinario,

El tratamiento en este contexto puede ser de Quimio y Radioterapia concurrente (Cisplatino 100 mg/m² D1-21-42)

Con respecto a la Radioterapia

La técnica de elección es Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

La misma debe estar dirigida al tumor primario y regiones adyacentes por posibilidad de extensión microscópica, Cuello bilateral. Niveles Ib-V y ganglios retrofaríngeos.

Para pacientes con ganglios cervicales bajos se debe incluir fosa supraclavicular

Se recomienda radioterapia electiva para pacientes N0

70 Gy se considera una dosis terapéutica y 60 Gy dosis profiláctica

La tasa de control de enfermedad para pacientes con estadios I-II excede el 80% a largo plazo.

ENFERMEDAD LOCORREGIONALMENTE AVANZADA

Los **Estadios 3 y 4a** son considerados locorregionalmente avanzados.

El tratamiento definitivo es con quimio y radioterapia concurrente (I,A). La quimioterapia de elección es Cisplatino (I,A). El esquema más utilizado y el que cuenta con mayor nivel de evidencia es Cisplatino 100 mg/m² cada 21 días junto a Radioterapia concomitante (I,A). Existe inferior evidencia para otros regímenes como, Cisplatino 40 mg/m² semanal junto a Radioterapia concomitante (II,A) y aun con otras drogas (oxaliplatino, gemcitabine, carboplatino) siempre Vs RT exclusiva. El agregado de quimioterapia siempre aporta beneficio estadísticamente significativo en control locorregional y aun a distancia. La dosis recibida debería ser ≥ 200 mg/m² Cisplatino

La necesidad de agregar tratamiento sistémico y cuándo indicarlo en función a la Quimiorradioterapia (antes o después, neoadyuvancia vs adyuvancia) difieren dependiendo las guías de tratamiento observadas.

Pero aun así, existe una tendencia a considerar la **neoadyuvancia o inducción** como tratamiento de elección para pacientes con características pronosticas desfavorables.

- N2
- N3

- Tumores primarios voluminosos (T3-T4)

El tratamiento de elección de la UF para neoadyuvancia es 3 ciclos cada 21 días Cisplatino 80 mg/m² D1 y Gemcitabine 1000mg/m² D1 y D8.

Independientemente del tipo de quimioterapia neoadyuvante recibida, el beneficio de recibir tratamiento sistémico antes del tratamiento definitivo de Quimio y Radioterapia concurrente genera diferencias significativas en sobrevida y control de enfermedad.

El tratamiento adyuvante también ha demostrado ser beneficioso cuando se agrega al tratamiento de quimio y radioterapia concurrente. En la mayoría de los estudios y en la práctica clínica, la toxicidad del tratamiento concurrente, así como también la toxicidad misma asociada al esquema adyuvante, genera dificultades para completar los 3 ciclos planeados. Esquema PF x 3 ciclos cada 21 días, Cisplatino 100 mg/m² D1 + 5FU 1000 mg/m² D1 a D5.

El Control definitivo de la enfermedad es variable y depende de la estadificación inicial, y factores pronósticos, principalmente T4 y N3, pero oscila entre 40 y 60%

El método de elección para valoración del tratamiento definitivo es PET-TC 3 meses de finalizado el tratamiento

El seguimiento de los pacientes durante el periodo de vigilancia oncológica post tratamiento definitivo incluye: examen endoscópico y el examen clínico realizado en forma mensual durante el primer año, cada 3 meses durante el 2do año, y luego semestralmente. Por ser una patología con alta probabilidad de enfermedad a distancia, se

deben incluir tomografías para el control oncológico, y tener en cuenta los sitios metastásicos más frecuentes para pesquisar síntomas precoces.

Debe incluirse valoración endocrinológica, odontológica y fonaudiológica a fin de minimizar las toxicidades tardías

Hay que considerar que el dosaje de EBV en plasma, ya sea pre o post tratamiento, sólo es un factor pronóstico, y no debe utilizarse como guía terapéutica para definir un tratamiento específico. Por lo menos en sitios donde la patología no es endémica, y el screening podría llegar a resultar beneficioso

ENFERMEDAD RECAIDA O METASTASICA

Hasta un 20% de los pacientes se pueden presentar con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, el resto de los pacientes que integran este grupo son los pacientes recaídos local o sistémico luego de un tratamiento definitivo primario.

La **Figura 1** resume las principales indicaciones y consideraciones

Figura 1

Las recaídas nodales, así como también, los raros casos de persistencia de enfermedad ganglionar post quimio radioterapia, deben ser considerados para tratamiento quirúrgico. Esta indicado el vaciamiento cervical del área afectada.

En caso de recaídas locales como sitio único debe considerarse la re-irradiación como primer elemento terapéutico. Valorar si la recaída es en un área previamente irradiada, el tiempo transcurrido desde la

última radioterapia, toxicidad local. Las cirugías de rescate son muy poco frecuentes, y la mayor experiencia proviene de países asiáticos.

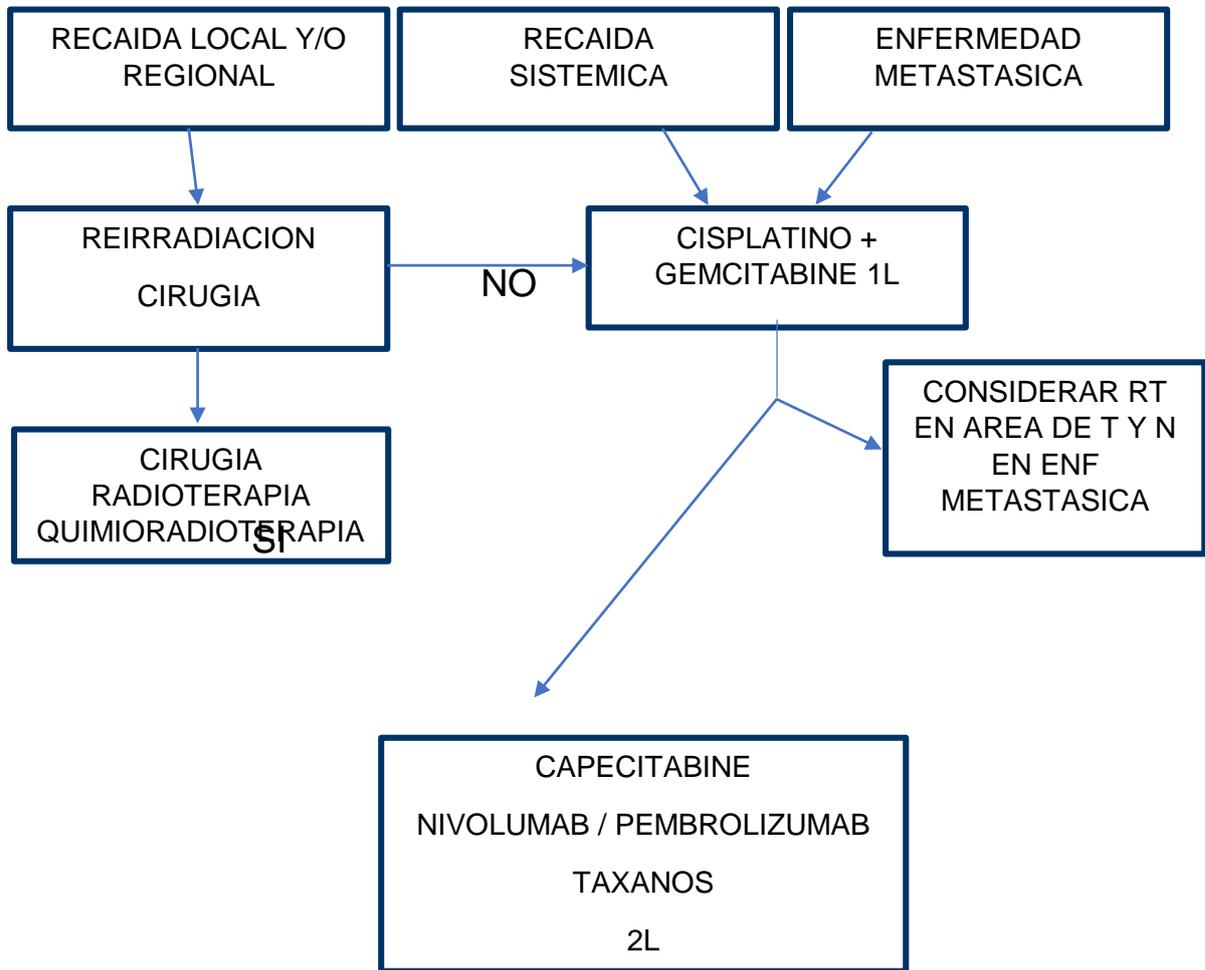
El tratamiento de primera línea basado en Gemcitabine y Cisplatino debe ser considerado de elección debido a que genera un aumento en sobrevida global

No existen tratamiento de segunda línea de elección y la necesidad de utilización de mono o poliquimioterapia dependerá del estado general y la necesidad de respuesta.

Son agentes activos, incluyendo IO

- Capecitabine 1 g/m² D1-14 cada 21 días
- Nivolumab 480 mg Dosis total cada 28 días
- Pembrolizumab 200 mg Dosis total cada 21 días
- Paclitaxel 80 mg/m² semanal
- Metotrexate 40 mg/m² semanal

FIGURA 1



Bibliografia

E. B. Stelow· Bruce M. Wenig Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx . Head and Neck Pathol (2017) 11:16–22

Y Zhang, L Chen, Guo-Qing Hu, et al Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. September 19, 2019 N Engl J Med 2019; 381:1124-1135

Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates LEI WU, CHURONG LI and LI PAN EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 15: 3687-3692, 2018

AJCC. Cáncer Staging Manual 8 Edition. 2017.

P. Bossi, A.T. Chan, L. Licitra, et al Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2020) on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN

Jean-Pierre Pignon et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4–14

The Effect of Hospital Case Volume on Clinical Outcomes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Multi-institutional Retrospective Analysis (KROG-1106). Annual Meeting of the Korean Society for Radiation Oncology, October 14, 2016, Seoul, Korea

Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. Tan TH et al. Radiother Oncol (2018).

Zhang, Huang Gemcitabine Plus Cisplatin Vs PF in recurrent or methastatic nasopharyngeal carcinoma; multicenter, randomized clinical trial.. LANCET 2016 388. 1883-92

Hsu C et al Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4050-4056