Cáncer de nasofaringe, una revisión de la literatura

Zaki Antonio Taissoun-Aslan^{1,2,3,4}, Andrea Moreno-Tobón²,
Joel Arévalo-Novoa¹, Andrés Rojas-Gutiérrez¹⁻⁴,
Lina Giraldo-Rendón¹⁻⁴ y Carlos Restrepo Bravo⁵

Nasopharyngeal Cancer, a literature review

Introduction: Nasopharyngeal cancer is a rare disease that has a huge impact on the quality of life. Survival rates are steadily improving due to new treatments with a lower morbidity index. This review describes the current perspective of nasopharyngeal cancer, based on recent literature and the availability of resources for treatment in the different specialties of an institution in Medellín, Colombia. **Materials and Method:** A literature review was carried out, including articles from 1986 to 2017 in different databases such as MEDLINE, EBSCO and LILACS. Written literature in English or Spanish was included, using MESH terms as Nasopharyngeal, diagnostic and therapeutic neoplasms. **Results:** Nasopharyngeal cancer timely diagnostic is of vital importance. According to the institutional experience, in early clinical stage radiotherapy is suggested as a single modality. Intermediate stages treatments options are concurrent chemo radiotherapy or sequential radiotherapy according to each patient case. In distant metastatic stage single chemotherapy is used. **Conclusions:** According to existing evidence strategies used are adapted to the scope of the institution as a high-level entity in health sector. Surgery represents a relevant role in recurrent resectable disease with either endoscopic or open technique. It is important to remember that postoperative morbidity is not harmless, and sometimes exceeds the benefit obtained.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; diagnosis; treatment.

Resumen

Introducción: El cáncer de nasofaringe es una patología poco común que tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Con el advenimiento de nuevos esquemas de tratamiento se ha logrado mejorar el pronóstico con un menor índice de morbilidad. Esta revisión describe la perspectiva actual del cáncer de nasofaringe, basado en la literatura reciente y la disponibilidad de recursos para su tratamiento en una institución médica de Medellín, Colombia. **Materiales y Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica que incluyó artículos desde 1986 hasta 2018 en diferentes bases de datos como MEDLINE, EBSCO y LILACS. Se incluyó literatura escrita en inglés o español, utilizando como términos MESH neoplasias de nasofaringe, diagnóstico y terapéutica. **Resultados:** La evaluación diagnóstica oportuna del cáncer de nasofaringe es de vital importancia al proporcionar una estrategia de tratamiento efectiva con menor morbimortalidad. Según la experiencia institucional de los autores, en las etapas clínicas tempranas, se sugiere la radioterapia radical como modalidad única y en etapas intermedias-avanzadas los tratamientos combinados con quimioterapia-radioterapia concomitante o secuencial dependiendo de cada paciente y quimioterapia única en pacientes metastásicos a distancia. **Conclusiones:** Acorde con el análisis de la literatura y evidencia existente, las estrategias utilizadas son adaptadas a los alcances de la institución como ente de alto nivel en el sector salud. La cirugía representa un papel relevante en la enfermedad recurrente resecable ya sea con técnica endoscópica o abierta. Es importante recordar que la morbilidad postoperatoria no es inocua, y en ocasiones sobrepasa el beneficio obtenido.

Palabras clave: carcinoma de nasofaringe; diagnóstico; tratamiento.

¹Cirugía de Cabeza y Cuello, Clínica Medellín-Departamento de Oncología.

²Sección Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Universidad de Antioquia.

³Sección Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología D.F.

⁴Fundación Colombiana de Cancerología, Clínica Vida, Medellín, Colombia.

⁵Facultad de Medicina, Universidad CES.

Recibido el 18 de febrero de 2020 y aceptado para publicación el 16 de abril de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Carlos Restrepo B.
carestrepo@ces.deu.co

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Introducción

El cáncer de nasofaringe a pesar de ser una patología epidemiológicamente poco común, debido a su presentación clínica (tamaño, localización y metástasis linfáticas regionales) representa un impacto importante tanto en la calidad de vida como en la supervivencia global, la cual varía desde un 60% en etapas tempranas a un 30% en etapas avanzadas^{1,2}.

Las opciones de tratamiento han evolucionado, logrando mayores índices de curación con menor morbilidad. La radioterapia, modalidad eficiente en pequeños tumores sin diseminación linfática, provee supervivencias globales del 90% a 5 años con dosis radicales que varían de 66 a 70 Gy, tanto en radioterapia externa como radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Sucesivamente, con el advenimiento de las modalidades combinadas, Al-Sarraf, mediante la adición de agentes platinados y fluoracilos a la radioterapia, logró mejorar los resultados con supervivencias descritas mayores al 94,5% a 5 años; marcando la pauta en las etapas intermedias y avanzadas¹⁻⁴.

La cirugía representa un papel relevante en la enfermedad recurrente resecable ya sea con técnica endoscópica o abierta. Es importante recordar que la morbilidad postoperatoria no es inocua y en ocasiones sobrepasa el beneficio obtenido³. En esta revisión se describe la perspectiva actual del cáncer de nasofaringe, basado en la literatura reciente y la disponibilidad de recursos para su tratamiento en una institución de Medellín, Colombia, incluyendo las áreas de Oncología Clínica, Radioterapia y Cirugía de Cabeza y Cuello.

En la nueva clasificación del *American Joint Committee on Cancer, 2017*, se producen algunos cambios que se mencionarán brevemente a continuación. En la definición del tumor primario T2 se toma en cuenta tejido blando y muscular adyacente (incluye: músculo pterigoideo medial, lateral y músculos prevertebrales)¹. En el T4 de la antigua clasificación se incluía espacio masticador y fosa infratemporal, actualmente remplazados por afección de pares craneales, glándula parótida, afección extensa con infiltración de músculo pterigoideo lateral en su superficie lateral, evitando ambigüedad en lo mencionado de la edición previa.

Epidemiología

Mundial

Incidencia aproximada de 80.000 casos, y mortalidad de 50.000 casos por año².

Geografía

Zona de alto riesgo: Endémica en el sur de China de 80 casos por 100.000 habitantes².

Zona de riesgo intermedio: Sudeste de Asia, Norte y Oriente medio de África, Ártico con 15-25 casos x 100.000 habitantes, las generaciones que migran de zonas (alto riesgo a bajo riesgo) conservan riesgo elevado que desaparece con el paso de las generaciones.

Zona de bajo riesgo: Estados Unidos y resto del mundo 0,5 a 2 casos x 100.000 habitantes².

Se describe un primer pico de incidencia 15 a 25 años, segundo pico 50 a 59 años. En zonas de bajo riesgo a diferencia de alto riesgo, aumenta desde los 30 años con su pico máximo entre los 40 y 60 años, para luego decrecer³.

Factores de Riesgo

No hereditarios

Virus de Epstein-Barr (EBV), el más importante en áreas endémicas. Este riesgo se incrementa con la interacción de otros factores como predisposición genética, factores ambientales, alimentos con conservantes y tabaquismo^{4,5}. El virus del papiloma humano fue encontrado en afecciones de nasofaringe en 4 de 45 casos⁶, sin embargo, debido a que se presentaba concurrentemente con tumores de orofaringe su relevancia es difícil de determinar.

Hereditarios

Tener un familiar con cáncer de nasofaringe aumenta el riesgo de padecer esta patología 7 veces. Por este motivo algunos autores sugieren tamizaje a familiares de primer grado de pacientes con este diagnóstico^{7,8}. Se ha asociado con ciertos haplotipos HLA, polimorfismos genéticos CYP2A6 que actúa sobre el gen del metabolismo de las nitrosaminas^{9,10}.

Patogénesis molecular

La pérdida de los cromosomas 1q, 3q, 8q, 12q, 12p son frecuentemente observados y se han relacionado a la infección de Epstein-Barr⁹.

Patología

World Health Organization (WHO): Organización mundial de la salud los clasifica

Carcinoma celular escamoso queratinizado (tipo I), es la forma esporádica y más común en áreas no endémicas. El carcinoma celular escamoso no queratinizado se subdivide en tipo II diferenciado

y tipo III indiferenciado. El tipo III está asociado a áreas endémicas con EBV y mejor pronóstico que otros tipos y carcinoma celular escamoso basaloide, con pocos reportes, altamente agresivo y con mal pronóstico¹¹. En Estados Unidos se reporta una prevalencia de tipo I de 25%, tipo II del 12%, tipo III 63% mientras que en el sur de China 2% tipo I, 3% tipo II, 95% tipo III¹¹⁻¹³.

Estadificación

Ver Tabla 1.

Cuadro clínico

Etapas tempranas

Frecuentemente se origina en la fosa de Rosenmuller. Puede ser asintomático por largo tiempo y, posteriormente, desarrollar cefalea causada por afectación de los pares craneales. La triada, masa cervical, epistaxis y otitis media serosa, es infrecuente, sin embargo, la aparición de estos síntomas individualmente es común¹⁴⁻¹⁶.

Etapas tardías

Se caracteriza por tumores ulcerados, sangrantes, exofíticos y ulcerados de gran tamaño con la sintomatología de las etapas tempranas, puede ocurrir erosión de la base del cráneo, con afectación de pares craneales (III-V-VI-VII) por invasión del seno cavernoso, con tendencia a metástasis cervicales tempranas, ocurriendo el 75%-90% durante el diagnóstico inicial (50% bilaterales)¹⁷⁻²¹.

Enfermedad metastásica

El sitio más frecuente de metástasis es a hueso (75%), seguido por pulmones, hígado y nodos linfáticos distales.

Síndromes paraneoplásicos

Como la neutrofilia, fiebre de origen desconocido, osteoartropatía hipertrófica y dermatomiositis son de importancia vital en el diagnóstico^{21,22}.

Diagnóstico

Por parte de los autores se sugiere el siguiente abordaje diagnóstico:

Historia clínica

Debe incluir factores de riesgo, lugar de procedencia del paciente, sintomatología clínica y tiempo de evolución de esta²¹.

Tabla 1. Estadificación AJCC 8D 2017

EC	T	N	M	95% CIs	Sobrevivida a 5 años
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	52,1-69,2*	60,6%* 90%**
II	T0-T1	N1	M0	50,1-62,3*	56,2%* 84%**
	T2	N0	M0		
	T2	N1	M0		
III	T0-T1	N2	M0	50,3-61*	55,7%* 75%**
	T2	N2	M0		
	T3	N0	M0		
	T3	N1-N2	M0		
IVA	T4	N0	M0	30,3-37,8*	34,1%* 58%**
	T4	N1	M0		
	T4	N2	M0		
IVB	Any T	N3	M0	-	58%**
	Any T	Any N	M1		

Any = cualquier. *Áreas no endémicas. **Áreas endémicas.

Exploración física

Evaluar deformidades, aumento de volumen, epistaxis, obstrucción nasal, otitis a repetición, pares craneales y cuello. Tener siempre en mente sintomatología sugestiva de síndromes paraneoplásicos²¹.

Pruebas diagnósticas

Rinoscopia/nasofaringoscopia: Evaluación anterior y posterior de fosas nasales. Excluir lesiones submucosas como posible epicentro tumoral en nasofaringe, fositas de Rosenmuller incluyendo región superior y posterior^{21,23}.

Tomografía de cráneo y cuello contrastada: Define la ubicación tumoral. Valora erosión ósea cortical, sin embargo, no es exacta para tejidos blandos ni delimitar lesiones. Es sensible y específica para lesiones cervicales linfáticas mayores de 1 cm^{23,24}.

Resonancia magnética de cráneo y cuello: Es el estudio de elección, superior en la identificación y delimitación de tejidos blandos, estructuras óseas, fascia faringobasilar, invasión del seno de Morgagni, espacio parafaríngeo y metástasis linfáticas menores de 1 cm^{23,24}.

Tomografía de tórax: Específica, pero poco sensible. El 80% de las lesiones menores de 1 cm no son detectables por este método²⁵.

PET/CT: Detección de enfermedad a distancia. Seguimiento postratamiento, incluso altamente eficiente en las detecciones de metástasis linfáticas y óseas²⁵.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- *Gammagrafía ósea*: 75% de las metástasis son óseas, especialmente en pacientes estadios avanzados-N3^{21,26}.
- *Detección del ADN virus EBV*: Presenta una sensibilidad 96% y especificidad 93% por medio de PCR, la detección en sangre es baja mientras en plasma es alta²⁷.
- *Tamizaje*: Se ha descrito la utilización de tamizaje para zonas de alto riesgo, se determina el antígeno viral en su cápside usando IgA, en unión con el ADN del virus en plasma lo cual lo hace altamente eficiente²⁸.

Modalidad simple de tratamiento (Tabla 2)***Etapas clínicas (EC) I o temprana (T1N0M0)***

Es un tumor radiosensible, motivo por el cual la radioterapia es la primera opción, debido a su difícil ubicación, la cirugía no es una opción en el tratamiento inicial y la supervivencia global es mayor del 90% a 5 años en EC I²⁹. En el seguimiento y diagnóstico se prefiere la resonancia magnética sobre la tomografía, ya que ofrece ventajas en la planeación y estratificación del paciente^{29,30}. La radioterapia externa emplea dosis al tumor primario de 70-72 Gy, con fracciones de 2 Gy por 5 días durante 6 a 7 semanas. Se emplean 50 Gy al cuello N0, y al cuello N+ se le administran dosis de 66 a 70 Gy. Algunos autores mencionan que solo se debe irradiar el cuello negativo hasta el nivel III obviando el nivel IV, sin embargo, esto es controvertido, ya que irradiar este nivel no presenta morbilidad alguna^{21,31}. Actualmente, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se ha convertido en el estándar, debido a 2 estudios aleatorizados y uno fase II, que comparan la radioterapia 3D-2D, demostrando excelente control locorregional libre de progresión 91% y menos complicaciones como la xerostomía y preservación funcional de la parótida reportando mejor calidad de vida³²⁻³⁴.

Modalidades combinadas de tratamiento***Etapas clínicas II intermedia (T0-T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0)***

La terapia combinada es la estrategia ideal por el alto porcentaje de fallas en esta etapa^{35,36}. El único estudio aleatorizado fase III en etapa clínica II cuenta con 230 pacientes, comparando quimioterapia (cisplatino 30 mg/m²) + RT vs RT sola, con mediana de seguimiento a 5 años. La supervivencia global se vio favorecida por el grupo de quimioterapia más radioterapia, 94,5% vs 83,9% en radioterapia sola (HR 0,30, IC 95%: 0,12 a 0,76), debido también a la disminución en el porcentaje de metástasis distantes. La supervivencia libre de enfermedad fue 93% en quimioterapia + RT vs 91% RT. Su desventaja es que la adición de cisplatino presentó mayores complicaciones agudas contra la RT como leucopenia, náuseas y vómito, sin encontrar diferencias en las complicaciones tardías³⁷.

Etapas clínicas III-IVA avanzada (T0-T1N2M0, T2N2M0, T3N0M0, T3N1-N2M0, T4AN0M0, T4AN1M0, T4AN2M0, cualquier TN3M0)

Un metaanálisis de estudios aleatorizados fase III, demostró que la adición de cualquier modalidad de quimioterapia (concurrente, inducción o adyuvante) más radioterapia definitiva en dosis de 70 Gy, redujo el riesgo de muerte en un 18% con un beneficio absoluto en la supervivencia global de 4 al 6%, la mayor parte de este éxito se debe al control de enfermedad a distancia, este resultado se vio más pronunciado en la quimioterapia concurrente con o sin inducción o tratamiento adyuvante, siendo el estándar actualmente^{38,39}.

Basados en el estudio Intergroup 0099 Al-Sarraf M et al., reportó que la quimiorradiación concurrente más la quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia libre de enfermedad (69% vs 24%) y supervivencia global (78% vs 47%), comparada con la radioterapia sola. En estas etapas clínicas este

Tabla 2. Tratamiento según grupos de riesgo

EC I temprana	Radioterapia IMRT O RT externa 3D ^{Catg 1}
EC II intermedia	Quimioterapia+ radioterapia concurrente
EC III-IVA avanzada	Quimioterapia+ radioterapia concurrente ^{Catg 1} Quimioterapia de inducción + quimioterapia/radioterapia concurrente ^{Catg 3}
EC IV B metastásica	Quimioterapia
EC IVC metastásica	Quimioterapia

Basada en los tratamientos recomendado por expertos, tomando en cuenta la falla al tratamiento. ^{Catg 1}Alto nivel de evidencia (estudios aleatorizados) consenso uniforme. ^{Catg 3}Bajo nivel de evidencia, mayoría de expertos en desacuerdo.

beneficio se mantuvo durante los 5 años de seguimiento en el reporte final del estudio (Tabla 3)^{38,42}.

En cuanto al tipo de regímenes de quimioterapia el esquema de Al-Sarraf cursa con una toxicidad elevada aguda y tardía debido al uso del cisplatino, por lo cual en esquemas posteriores se ha optado por intercambiarlo con carboplatino^{43,44}, permitiendo a la mayoría de los pacientes terminar el tratamiento con menos náuseas y vómito, así como menor toxicidad renal. El cetuximab más cisplatino con IMRT pareció ser una terapia factible en un estudio fase II, su resultado preliminar parece ser alentador acorde a la evaluación de los pacientes, sin embargo, aún se encuentra en fase de evaluación⁴⁵. Al igual que el bevacizumab en el cáncer de nasofaringe, adicionan 6 dosis de bevacizumab al tratamiento estándar de quimioterapia en pacientes II-IVB en un estudio fase II, evidenciando que deben investigar mejor los grupos de riesgo para metástasis a distancia y saber cuáles se beneficiarían de este tratamiento⁴⁶.

La quimioterapia adyuvante en 3 ciclos, frecuentemente usada posterior a la quimiorradioterapia concurrente, no demostró significancia estadística en aumentar la supervivencia libre de enfermedad en un estudio fase III que compara quimioterapia más radioterapia concurrente y quimioterapia adyuvante *versus* quimioterapia con radioterapia concurrente más observación en pacientes sin enfermedad metastásica (86% vs 84% HR 0,74, 95% CI 0,49-1,10)⁴⁰. Sin embargo, este estudio presentó limitaciones al excluir pacientes T3-T4 N0, además, de un periodo corto en el seguimiento⁴⁷. Actualmente se están llevando a cabo estudios de fase III del *Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group* ((NPC-0501 y NPC-0502) comparando la quimioterapia adyuvante con otros regímenes, hasta el momento constando solo con resultados preliminares. Se plantea la hipótesis que la quimioterapia de inducción disminuye el porcentaje de metástasis a distancia, sin embargo, estudios con quimioterapia de inducción en enfermedad locorregional seguida de radioterapia, no han demostrado mejoría en la supervivencia y el patrón de recaída comparada con radioterapia sola^{47,50}. *The National Comprehensive Cancer Network*, menciona la inducción seguida de quimioterapia y radioterapia concomitante con múltiples estudios fase II no controlados que reportan el uso de la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia sin encontrar ninguna conclusión definitiva; evidenciando un aumento en la toxicidad, pero mejorando la supervivencia cuando se administran de manera secuencial. Lo anterior aún se considera experimental en cáncer de nasofaringe, algunos expertos prefieren este método para tumores T4, enfermedad linfática

Tabla 3. Tratamiento intergrupo 0099 Al-Sarraf et al

A) Tratamientos: Intergroup 0099
Quimioterapia + radioterapia concurrente + quimioterapia adyuvante
(Esquema Al-Sarraf): Cisplatino 100 mg/m ² días 1, 22, 43 durante la radioterapia 70 Gy en 35-37 fracciones (1,8-2 Gy)
Postradioterapia día 1, cisplatino 80 mg/m ² , más 5-FU 1.000 mg/m ² días 1 al 4 infusión continua, repitiéndose cada 4 semanas x 3 ciclos

avanzada y cuando la radioterapia no puede ser usada con facilidad por cercanía a estructuras anatómicas nobles (nervio óptico, cerebro). En estas etapas clínicas en las que la enfermedad en el área primaria persiste a pesar de la utilización de quimioterapia más radioterapia en cualquiera de sus regímenes, el paciente es candidato a cirugía de rescate (véase recurrencia y persistencia).

Etapas clínicas IV B metastásica (cualquier T, cualquier N, M1)

Es importante recordar que este tumor es muy quimiosensible presentando respuestas clínicas mayores al 80%. Con base en esta premisa, la quimioterapia aún es una muy buena opción en el tratamiento locorregional y metastásico⁵¹.

Una amplia gama de agentes es usada en combinación (cisplatino, carboplatino, 5-Fluoracilo (5-FU), capecitabina, metotrexato, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, bleomicina, ifosfamida, vinorelbina), todos con excelentes respuestas. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que mencionen el agente adecuado. El estudio más extenso consta de 822 pacientes tratados con diferentes regímenes (cisplatino + 5-FU, cisplatino + paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, cisplatino + 5-FU + paclitaxel), con respuestas parciales y completas que varían del 60% a 74% entre los diferentes regímenes, sin significancia estadística en la supervivencia libre de progresión con una mediana (5-6,6 meses), y supervivencia global a 3 años 19-21,5 meses^{52,55}. Aún no se define un rol adecuado de la terapia molecular blanco en cáncer de nasofaringe.

Recurrencia o persistencia

Un selecto grupo de pacientes con enfermedad recurrente locorregional, logran tener sobrevida a largo plazo posterior a la cirugía de rescate o reirradiación. Sin embargo, se debe siempre evaluar la enfermedad a distancia ya que la mitad pueden cursar con metástasis sincrónicas^{56,57}.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antes de plantear algún tipo de intervención quirúrgica se debe valorar la reseccabilidad tumoral tomando en cuenta las siguientes consideraciones: Un T4b es técnicamente irreseccable teniendo en cuenta factores como extensión a base de cráneo y erosión de platos pterigoideos, esfenoidales, invasión profunda de paredes laterales de nasofaringe con afección de trompas de Eustaquio, lesión que rodea la carótida interna más de 270°, afección voluminosa de piel, invasión de fascia prevertebral y mediastino³⁵. Obtener márgenes positivos representa una alta morbilidad teniendo en cuenta que la afección de músculos pterigoideos se asocia a *trismus* severo y la afección de la fosa pterigopalatina con neuropatía importante. En cuanto al tipo de abordaje a elegir se debe tener en cuenta la morbilidad de la cirugía, la dificultad técnica que estas pueden representar y el obstáculo para asegurar márgenes libres al igual que el defecto cosmético y funcional secundario^{35,57}.

Los tipos de abordaje son dependientes del tumor y la morbilidad asociada a cada uno de ellos, tomando en cuenta la calidad de vida (Tabla 4).

Las cirugías endoscópicas son categorías 2B-3 debido a su probabilidad y capacidad de resección. Se recomienda en aquellos pacientes con rT2, entre sus ventajas se encuentra la facilidad técnica que este presenta, menos morbilidad, menor estancia hospitalaria, su uso en base de cráneo; entre sus desventajas se mencionan la disponibilidad del equipo quirúrgico adecuado, riesgo de lesión de carótida asociado a una alta morbilidad, dificultad para reseccionar lesiones en clivus esfenoidal, ausencia de estudios clínicos que demuestren una supervi-

vencia confiable postresección⁵⁸. La cirugía abierta fue evaluada en un estudio que comparó el *swing* maxilar vs transpalatino vs *degloving* cráneo facial, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia, pero sí hubo una tendencia a mejor control local en *swing* maxilar especialmente en rT1-rT2, una de las complicaciones más temida y asociada con más alta tasa de mortalidad es la meningitis⁵⁸. También se describe la osteoradionecrosis, necrosis de los colgajos libres de reconstrucción, rinorrea, regurgitación nasal, epífora, fistula de líquido cefalorraquídeo, ectropion, trastornos en la deglución, deformidad cosmética y fistula oronasal, entre otras, los márgenes menores de 1 mm se consideran positivos, mayores de 1 y menores de 3 mm cercanos, mayores de 3 mm negativos⁵⁸ y la supervivencia a los 3 años posterior a cirugía de salvamento es de 60% en pacientes selectos (rT1-rT2)⁵⁹⁻⁶².

La disección radical modificada de cuello está indicada en la recurrencia o persistencia posterior al tratamiento inicial. La radioterapia convencional, radiocirugía y braquiterapia son modalidades de uso posterior a cirugía de salvamento, pero con datos limitados en cuanto a la efectividad^{62,63}.

Tratamiento paliativo

No se define un tratamiento que sea igual para todos los pacientes. Se toman en consideración factores como el sitio de metástasis, la clínica del paciente con base en su necesidad y expectativa de vida.

Factores de mal pronóstico

Tumorales: T3-T4, ganglios presentes N2-N3, invasión base de cráneo, invasión encefálica, invasión perineural, embolismo vascular, tumores mal diferenciado³⁵. Postquirúrgico: ruptura extracapsular, márgenes positivos³⁵, estadio de la enfermedad: EC III-IV.

Paciente: Comorbilidades asociadas a la enfermedad, tabaco, alcohol, pérdida de peso mayor del 10%, depresión¹.

Tratamiento: Mal estado funcional, interrupción del tratamiento, periodo libre de enfermedad menor de 6 meses, requerimiento de segunda línea de tratamiento, enfermedad recurrente metastásico¹.

Viral: Epstein Barr se asocia a buen pronóstico²⁷ (Tabla 5).

Tabla 4. Posibilidades de abordajes quirúrgicos

Tipos de abordajes:
1. Transnasales endoscópicos
2. Transantrales
3. Swing maxilar
4. Transpalatino combinado con <i>Swing</i> mandibular
5. Transcervicales lateral
6. Craneofaciales por <i>Degloving</i>
7. Neuroquirúrgicos combinados abiertos
8. Subfrontal tranglelabelar
9. Subtemporal

Tabla 5. Supervivencia por etapas clínicas basados en la carga viral EB

TNM + Detección de ADN viral EBV	
EC I-II, baja carga viral (< 4.000 copias/ml)	91% SV
ECI-II, alta carga viral (> 4.000 copias/ml)	64% SV
EC III-IV, baja carga viral	66% SV
EC III-IV, alta carga viral	54% SV

Pronóstico

Véase cuadro estadificación y sobrevida a 5 años, áreas endémicas y no endémicas (Tabla 1).

Seguimiento

La historia clínica, los antecedentes del paciente y un examen físico minucioso indicarán las pautas iniciales de seguimiento posterior a un tratamiento oncológico locorregional y sistémico. La nasofibro-laringoscopia para el seguimiento, en el caso de los autores, se realiza cada vez que el paciente asiste a consulta. Sin embargo, la valoración o sospecha de segundos primarios es realizada con endoscopias del tracto aerodigestivo cada 6 meses a 1 año que incluye una valoración de la región cricofaríngea, senos piriformes y esófago cervical³⁵. Se debe solicitar perfil tiroideo cada 6 meses posterior al tratamiento postradioterapia, los estudios complementarios como resonancia magnética facial y de cuello realizados de manera anual tienen mayor efectividad y sensibilidad que la tomografía, en pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia³⁵. Ante la sospecha de enfermedad metastásica el PET/CT puede evidenciar una respuesta al tratamiento, aunque su verdadera finalidad, es evaluar la sospecha de enfermedad recurrente y/o metastásica, no evidente en otras imágenes. La rehabilitación con foniatría, terapia de la deglución y respiratoria, forman parte del manejo integral institucional. También se incluye la evaluación dental pre y postradioterapia, esta última de forma anual³⁵.

Prevención

Evitar el consumo de tabaco y alcohol, no ingerir alimentos ahumados, altos en sal y con nitrosami-

nas^{1,35}. La vacunación contra Epstein-Barr podría tener un papel importante, sin embargo, aún no se dispone de evidencia suficiente²⁷.

Escrutinio Epstein-Barr

Las zonas endémicas de alto riesgo, a diferencia de las de bajo riesgo, marcan una diferencia en la forma de prevenir, evaluar y tratar los pacientes con cáncer de nasofaringe. En un estudio realizado en China con 338.868 pacientes, bajo seguimiento serológico y medición de títulos del virus Epstein-Barr, demostró que de 10.000 pacientes quienes presentaron anticuerpos para Epstein-Barr, 113 pacientes (1,2%) tenían cáncer de nasofaringe en etapas clínicas tempranas (85%)^{63,67}.

La detección de antígeno viral en su cápside usando IgA, en unión con el ADN del virus en plasma lo hace altamente eficiente. Está indicado hasta en 5 familiares de primer grado, no obstante, no es un estándar en China y tampoco en áreas no endémicas²⁸.

Conclusión

La evaluación diagnóstica oportuna en el cáncer de nasofaringe es de vital importancia al proporcionar una estrategia de tratamiento efectiva con menor morbimortalidad. Según la experiencia institucional de los autores, en las etapas clínicas tempranas se sugiere la radioterapia radical como modalidad única y en etapas intermedias-avanzadas los tratamientos combinados con quimioterapia-radioterapia concomitante o secuencial dependiendo de cada paciente y quimioterapia única en pacientes metastásicos a distancia. Indiscutiblemente, los pacientes con persistencia o recurrencia serán candidatos a cirugía, pero un porcentaje muy bajo entran en este esquema debido a la localización y tamaño tumoral, recomendándolo solo en los tumores rT1-rT2 y adenopatías persistentes en cuello. La paliación de síntomas clínicos es una alternativa a considerar.

Acorde con el análisis de la literatura y evidencia existente, las estrategias utilizadas son adaptadas a los alcances de la institución como ente de alto nivel en el sector salud. El tratamiento integral prevalece, asegurando mejores desenlaces en la calidad de vida, así como control de la enfermedad cuando es posible.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: no hay.

Bibliografía

- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al, editores. New York, NY: Springer New York; 2002 [citado el 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-3656-4>.
- Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
- Chang ET, Adami H-O. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1765-77.
- Atula S, Auvinen E, Grenman R, Syrjänen S. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region. *Anticancer Res*. 1997;17:4427-33.
- Yuan JM, Wang XL, Xiang YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2000;85:358-63.
- Singhi AD, Califano J, Westra WH. High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:213-8.
- Ung A, Chen CJ, Levine PH, Cheng YJ, Brinton LA, Chen IH, et al. Familial and sporadic cases of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Anticancer Res*. 1999;19:661-5.
- Loh KS, Goh BC, Lu J, Hsieh W-S, Tan L. Familial nasopharyngeal carcinoma in a cohort of 200 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:82-5.
- Hildesheim A, Apple RJ, Chen C-J, Wang SS, Cheng Y-J, Klitz W, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1780-9.
- Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, Ishida T. Cytochrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*. 2006;241:135-41.
- Moch H, Humphrey P, Ulbright T, Reuter V. WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 2016; 4th ed. Vol. 8. WHO.
- Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, McHugh JB, Cordell KG, Eisbruch A, et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck*. 2010;32:562-7.
- Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology*. 2000;38:208-11.
- Leong JL, Fong KW, Low WK. Factors contributing to delayed diagnosis in nasopharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol*. 1999;113:633-6.
- Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol*. 1994;21:382-97.
- Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer*. 1983;52:362-8.
- King AD, Lam WW, Leung SF, Chan YL, Teo P, Metreweli C. MRI of local disease in nasopharyngeal carcinoma: tumour extent vs tumour stage. *Br J Radiol*. 1999;72:734-41.
- Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 1997;350:1087-91.
- Aiken RD. Neurologic complications of head and neck cancers. *Semin Oncol*. 2006;33:348-51.
- Neel HB. A prospective evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma: an overview. *J Otolaryngol*. 1986;15:137-44.
- Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwege F. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:859-77.
- Cvitkovic E, Bachouchi M, Boussen H, Busson P, Rousselet G, Mahjoubi R, et al. Leukemoid reaction, bone marrow invasion, fever of unknown origin, and metastatic pattern in the natural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a review of 255 consecutive cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11:2434-42.
- Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, Oouchi A, Sido M, Nagakura H, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:273-8.
- Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Tang LL, Sun Y, Wang Y, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1368-77.
- Chiesa F, De Paoli F. Distant metastases from nasopharyngeal cancer. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2001;63:214-6.
- Caglar M, Ceylan E, Ozyar E. Frequency of skeletal metastases in nasopharyngeal carcinoma after initiation of therapy: should bone scans be used for follow-up? *Nucl Med Commun*. 2003;24:1231-6.
- Chan KCA, Lo YMD. Circulating EBV DNA as a tumor marker for nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2002;12:489-96.
- Leung S-F, Tam JS, Chan ATC, Zee B, Chan LYS, Huang DP, et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of

- circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. *Clin Chem*. 2004;50:339-45.
29. Lee AWM, Sze WM, Au JSK, Leung SF, Leung TW, Chua DTT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1107-16.
 30. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Au GKH. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2003;98:74-80.
 31. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9476):2041-54.
 32. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:981-91.
 33. Kam MKM, Leung SF, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25:4873-9.
 34. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:3684-90.
 35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), GUIDELINES, November 12, 2013.
 36. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii83-85.
 37. Chen L, Hu CS, Chen XZ, Hu GQ, Cheng ZB, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy *versus* concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:163-71.
 38. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:47-56.
 39. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:4604-12.
 40. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy *versus* radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16:1310-7.
 41. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, Zong JF, Mao YP, Tang LL, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1356-64.
 42. Lee AWM, Tung SY, Chua DTT, Ngan RKC, Chappell R, Tung R, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy *vs* radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1188-98.
 43. Lee AWM, Lau WH, Tung SY, Chua DTT, Chappell R, Xu L, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:6966-75.
 44. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, et al. Chemoradiation comparing cisplatin *versus* carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2007;43:1399-406.
 45. Ma BBY, Kam MKM, Leung SF, Hui EP, King AD, Chan SL, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23:1287-92.
 46. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, Kim J, Garden AS, Mechalakos J, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:172-80.
 47. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy *versus* radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. *Cancer*. 1998;83:2270-83.
 48. International Nasopharynx Cancer Study Group, VUMCA I Trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy *vs* radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:463-9.
 49. Chua DTT, Ma J, Sham JST, Mai H-Q, Choy DTK, Hong M-H, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:1118-24.
 50. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:1350-7.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

51. Jin Y, Shi YX, Cai XY, Xia XY, Cai YC, Cao Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:1717-25.
52. Chua DT, Kwong DL, Sham JS, Au GK, Choy D. A phase II study of ifosfamide, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma previously treated with platinum chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2000;36:736-41.
53. Dugan M, Choy D, Ngai A, Sham J, Choi P, Shiu W, et al. Multicenter phase II trial of mitoxantrone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast Asia: an Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11:70-6.
54. Airolidi M, Gabriele AM, Garzaro M, Raimondo L, Condello C, Beatrice F, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a non-endemic population. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009;92:105-10.
55. Chen C, Wang F, An X, Luo H, Wang Z, Liang Y, et al. Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:371-8.
56. Lee AW, Law SC, Foo W, Poon YF, Cheung FK, Chan DK, et al. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:773-82.
57. Loong HH, Ma BB, Chan AT. Update on the management and therapeutic monitoring of advanced nasopharyngeal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:1267-78, x.
58. Chang KP, Hao SP, Tsang NM, Ueng SH. Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2004;131:497-502.
59. Fee WE, Moir MS, Choi EC, Goffinet D. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal cancer: a 2- to 17-year follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:280-4.
60. Hsu MM, Hong RL, Ting LL, Ko JY, Sheen TS, Lou PJ. Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site: experience with 60 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:798-802.
61. Yu KH, Leung SF, Tung SY, Zee B, Chua DTT, Sze WM, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck*. 2005;27:397-405. DOI: 10.1002/hed.20161.
62. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, Hsu YS, Chen CK, Fang KH. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2008;128:473-81.
63. Deng H, Zeng Y, Lei Y, Zhao Z, Wang P, Li B, et al. Serological survey of nasopharyngeal carcinoma in 21 cities of south China. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:300-3.