

Actualizaciones en tumores de rinofaringe

Updates on rhino-pharyngeal tumors

Ximena Montero P¹, Lisbeth Platzer M², Marcela Castillo F¹.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

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

La Tabla 2 muestra las diferentes manifestaciones clínicas. Inicialmente pueden ser unilaterales y luego bilaterales, hasta producir invasión de las regiones anatómicas adyacentes. En general, los síntomas y signos son poco específicos y lentamente progresivos, lo que muchas veces dificulta el diagnóstico^{1,2}.

- Hacia superior causa diplopia por alteración del VI par. Hay compromiso del III, IV, y V par en caso de invasión hacia el foramen oval y seno cavernoso, o invasión del quiasma óptico vía

esfenohipofisiaria. Más infrecuente es la hipertensión intracraneana y el síndrome de Claude-Bernard-Horner, por compromiso de la cadena simpática cervical. Otras alteraciones descritas son: el síndrome de agujero rasgado posterior (alteración del IX, X, XI par) y del agujero condíleo anterior donde, además, se agrega compromiso del XII par.

- Hacia inferior puede existir ulceración del velo del paladar, trastornos de respiración o deglución y síndrome de Trotter (paresia del hemive-lo del paladar asociado a otitis media con efusión unilateral y neuralgia del trigémino).
- Hacia posterolateral hay otalgia, neuralgia y trismus por compromiso de la fosa pterigomaxilar. También puede afectarse el clivus y las primeras vértebras cervicales.
- Hacia anterior la invasión tumoral produce asimetría facial y exoftalmos.

ESTUDIO DE LOS TUMORES DE NASOFARINGE

La anamnesis y el examen otorrinolaringológico son muy importantes; la nasofibroscopía es un apoyo fácilmente disponible. Generalmente se requerirá de estudio de imágenes. La tomografía computarizada

¹ Médico UDA Otorrinolaringología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Médico cirujano.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de tumores de rinofaringe

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

con contraste (TC) es un excelente método de aproximación con una alta sensibilidad y especificidad, con la posibilidad de delimitar la lesión, ver si hay compromiso del espacio parafaríngeo, fosa pterigopalatina, reborde periorbitario y observar destrucción de tejido óseo (que traduce un comportamiento localmente agresivo). La resonancia nuclear magnética (RNM) es un examen complementario que

permite diferenciar tumor de inflamación, siendo mejor en casos de recidiva y sospecha de procesos intracraneales. El ultrasonido y la angiografía se solicitan de acuerdo a la sospecha clínica. Sin embargo, es la biopsia de la lesión lo que establece el diagnóstico definitivo. Se recomienda, especialmente en niños, pedir imágenes antes de realizar la biopsia, por el riesgo de mielomeningocele o angiofibroma.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los tumores de rinofaringe

Síndromes	Manifestación clínica
Ganglionar	Adenopatía cervical
Otológico	Hipoacusia, tinnitus, otalgia, otitis media con efusión (OME)
Neurológico	Amaurosis (III par)
	Neuralgias (V-III par)
	Diplopia-exoftalmo (III-IV-VI par)
	Alteración gusto (IX par)
	Disfagia (IX-X-XI par)
Rinológico	Sd. Claude-Bernard-Horner (cadena simpática cervical)
	Obstrucción nasal, voz nasal, Epistaxis recurrente, rinorrea

ANGIOFIBROMA NASOFARÍNGEO JUVENIL (ANJ)

Características

Es considerado el tumor «benigno» más frecuente de la rinofaringe. Fue descrito por primera vez por Hipócrates en el siglo V a.C. El primero en utilizar el término de angiofibroma fue Friedberg, en 1940. La incidencia reportada es de 1:5.000-60.000¹⁻³, representando el 0,05 a 0,5% de los cánceres de cabeza y cuello, siendo más frecuente en regiones de Egipto y Asia. Si bien es un tumor histológicamente benigno, tiene un comportamiento localmente invasivo³ y se ha reportado su transformación maligna en algunos casos⁴, hacia formas sarcomatosas o carcinomatosas. Hay reportes de regresión espontánea del tumor⁵. Es difícil conocer exactamente su punto de implantación, describiéndose generalmente el borde súpero-externo del margen coanal, en relación íntima con el agujero esfenopalatino.

Su principal característica es ser muy vascularizado. La irrigación es dada principalmente por la arteria maxilar interna (rama terminal de la carótida externa). Sin embargo, a medida que

crece e invade, se agregan la arteria faríngea ascendente, occipital, palatina mayor, facial y temporal superficial. En los tumores puede participar la arteria carótida interna y el sistema arterial contralateral. Por este motivo la importancia de la angiografía preoperatoria.

El ANJ es un tumor del sexo masculino. Algunos autores señalan que en casos de ANJ en mujeres se debe revisar la histología y realizar un cariotipo^{1,2}. La edad más común de presentación es la segunda década de la vida, pero hay casos descritos a cualquier edad. En menores de 12 años el ANJ es de peor pronóstico por presentar mayor vascularización, invasión intracraneal y alta recurrencia⁶.

Etiopatogenia

El origen del ANJ es aún desconocido. Existen diversas hipótesis sobre su origen, describiéndose en el periostio ventral del cráneo, restos del conducto craneofaríngeo o del fibrocartilago embrionario en la zona de unión del basioccipucio y hueso esfenoides⁷. En 1959, Schiff señaló que sería tejido vascular ectópico en la rinofaringe sensible a hormonas sexuales, similar al observado en los cornetes⁸. En 1973, Girgis demuestra la similitud anatomopatológica del ANJ con células paraganglionares, proponiendo que el ANJ sería una especie de paraganglioma de la arteria maxilar interna⁷. Recientemente existen 2 nuevas teorías:

- Hormonogénesis determinada por factores de crecimiento «*insulina like*», como el IGF II, o con receptores hormonales para testosterona y DHT^{9,10}.
- Alteraciones genéticas que puedan explicar la predilección por el género masculino. Los estudios actuales no han encontrado alteración en los cromosomas sexuales, pero se ha visto sobreexpresión de grupos de genes, como los de la familia Ha-ras, que pudieran estar implicados en la patogénesis del ANJ.

Clinica

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

epistaxis recurrente unilateral (45-60%) y obstrucción nasal (80-90%)¹¹. En el examen físico, en el 80% de los casos se observa en fosa nasal una masa lisa, friable, unilateral, nodular, de color rojo-rosado y, más infrecuente, mucosa ulcerada. También puede presentarse proptosis (15%) y OME unilateral. Se ha descrito manifestaciones neurológicas por invasión endocraneal hasta en 10% a un 20% de los casos¹¹.

Estudio

La radiografía simple puede demostrar abombamiento de la pared posterior del seno maxilar, pero dada su baja sensibilidad y especificidad no es recomendable, debiendo utilizar una TC y/o una RNM (Figura 1). La angiografía es esencial para el estudio, diagnóstico y tratamiento, pues permite conocer la irrigación y realizar la embolización prequirúrgica. Esta permite obstruir la arteria nutricia y provocar una trombosis progresiva alrededor de los vasos distales más pequeños. Mientras más selectiva es la embolización, menor es el riesgo de complicaciones, pero mayor el riesgo de sangrado operatorio. Recientemente se ha descrito la embolización endotumoral vía intranasal perioperatoria en forma aislada o como complemento en

casos de tumores muy extensos^{12,13}. No es recomendable la biopsia.

Hay varios sistemas de clasificación según etapas descritos para este tipo de tumor: Sessions, Tandom, Chandler y Fish (la más utilizada)^{11,14} (Tabla 3).

Tratamiento

Quirúrgico. El abordaje dependerá de la experiencia del cirujano, tamaño de la lesión, invasión intracraneal y de la vascularización. En todos los casos se debe realizar la embolización 48 horas previas a la cirugía (rango: 2-5 días). En tumores pequeños se recomienda la cirugía endoscópica nasal, la vía transpalatina y el abordaje transmaxilar. En casos de tumores más grandes, con compromiso intracerebral, se prefiere el abordaje infratemporal o la combinación de varios abordajes distintos. Otras técnicas son: Weber Ferguson, rinotomía lateronasal, rinotomía sublabial y *degloving* mesofacial. Ninguna ha demostrado ser mejor en cuanto a morbimortalidad y tiempo libre de enfermedad. La tendencia actual son las técnicas menos invasivas¹⁵.

Radioterapia. Es efectiva en el tratamiento del ANJ en dosis de 3000 a 3500 cGy¹⁶. Sin embargo, el



Figura 1. Resonancia magnética de un angiofibroma de la rinofaringe en un paciente varón de 15 años visto en nuestro hospital.

Tabla 3. Clasificación de Fish según etapas para angiofibroma de rinofaringe

Etapa I	Tumor limitado a la nasofaringe sin destrucción ósea.
Etapa II	Tumor invade la fosa pterigomaxilar, antro maxilar, seno etmoidal y esfenoidal con destrucción ósea.
Etapa III	Tumor invade la fosa infratemporal, órbita y región paraselar permaneciendo lateral al seno cavernoso.
Etapa IV	Tumor con invasión masiva al seno cavernoso, región del quiasma óptico o fosa pituitaria.

riesgo de malignización a futuro, la posibilidad de alteración del crecimiento craneofacial y el mayor porcentaje de recidiva hace que sea recomendado sólo en casos de invasión intracraneal irreseccable o recidivas.

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

TUMORES MALIGNOS DE LA RINOFARINGE

Representan menos del 1% de todos los cánceres en EE.UU, y la OMS les asigna un 0,2%¹⁸. En Chile la tasa publicada de mortalidad es de 0,8 x 100.000 habitantes. Es 2 a 3 veces más frecuente en hombres y la edad de presentación va desde 65 a 75 años, aunque pueden aparecer en cualquier grupo de edad¹⁹.

La localización más común es la fosita de Rosenmüller, ubicada detrás del torus tubario en la unión de la pared lateral y posterosuperior, en estrecha relación con el *foramen lacerum*, seno cavernoso, foramen oval y foramen yugular. Las relaciones anatómicas son claves para entender la clínica y el pronóstico de estos tumores. En general, son considerados «tumores ORL malignos» debido a: diagnóstico tardío, localización difícil de explorar, fácil propagación a estructuras neurovasculares y gran riqueza de tejido linfático de la zona que favorece las metástasis precoces.

Los tumores más frecuentes en adultos son: carcinoma nasofaríngeo (71%), linfoma (18%) y adenocarcinoma (3%). En niños, los más frecuentes son los linfomas, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma².

CARCINOMA NASOFARÍNGEO (CNF)

Epidemiología

La frecuencia de este tipo de tumores varía según la zona geográfica: en Occidente corresponden a menos del 1% de los cánceres; en cambio, en el sudeste asiático son muy frecuentes, representando el 18% de todos los cánceres en China. Afecta 3 veces más a hombres que a mujeres, y la edad de presentación más común es entre los 30 y 50 años.

Etiología

Es desconocida. Se cree que están involucrados tanto factores genéticos como ambientales. Los factores ambientales conocidos son: virus Epstein Barr (VEB) (principalmente en CNF tipo II y III), virus papiloma humano (como posible factor en CNF tipo I), nitrosaminas, pescado salado, infección crónica nasal e hidrocarburo policíclicos. Los factores genéticos asociados incluyen HLA-A2 y HLA-B-SIN2, los cuales son más prevalentes en las áreas endémicas de CNF. También se han identificado múltiples anormalidades cromosómicas. A diferencia de otros cánceres de cabeza y cuello, factores irritantes como tabaco y alcohol poseen menor importancia^{2,20-22}.

Tipos

Según la histología predominante a la microscopía de luz, la Organización Mundial de la Salud (WHO) clasifica al CNF en tres categorías²²:

1. *Carcinoma epidermoide* (WHO tipo 1): representa el 25% de los CNF en Norteamérica, pero sólo el 1-2% de los CNF de áreas endémicas. Son keratina (+), bien diferenciados y en apariencia similar a otros carcinomas escamosos de otras áreas del tracto aerodigestivo.
2. *Carcinoma no queratinizante* (WHO tipo 2): La producción de keratina es escasa o ausente. Son aproximadamente el 12% de los CNF.
3. *Carcinoma indiferenciado* (WHO tipo 3): Incluye un grupo diverso de tumores como linfopitelioma, anaplásticos y tumores de células claras. Son el 60% de los CNF en USA y 90% en Asia. Es difícil diferenciarlos de linfomas, por lo que requiere de tinción y marcadores especiales.

Clínica

Los síntomas y signos del paciente están en relación con la localización del tumor primario y la extensión que ocupa. Muchos son asintomáticos por largo tiempo y consultan con enfermedad avanzada y síntomas secundarios a invasión local. Se debe sospechar tumores principalmente en pacientes adultos con hipoacusia de transmisión unilateral y masa laterocervical, debido a que son los síntomas más frecuentes de presentación. Otros síntomas y signos descritos son: obstrucción nasal, epistaxis, tinnitus, odinofagia, cefalea, rinosinusitis con evolución tórpida pese a tratamiento, y alteraciones de los pares craneanos, especialmente II-VI o IX-XII, que se manifiestan con diplopía, neuralgia y parestesias.

Al examen físico, lo más frecuente es el hallazgo de adenopatías cervicales superiores ipsilateral al tumor (60%) o bilaterales (20%). No hay diferencias pronósticas en ambos casos, pues la rinofaringe es una estructura de línea media y no es aplicable el concepto de unilateralidad. La OME (30%), por disfunción de la trompa de Eustaquio, se produce

debido a una reacción inflamatoria peritumoral más que por un efecto de masa directo del tumor²³. La nasofibroscopía puede mostrar un abultamiento, una ulceración o ambos. Incluso puede ser normal en un 6% de los casos². La invasión a base de cráneo ocurre hasta en un 25% de los pacientes, dado que la vía retroesfenoidal formada por el *foramen ovale* y el *foramen lacerum* es directa desde la fosita de Rosenmüller al endocráneo. Por esto, siempre debe realizarse un examen neurológico, ya que un 12 a 18% de los pacientes presentan alteraciones al momento del diagnóstico²².

Estudio

Fundamentales son la TC y la RNM idealmente con gadolinio, pues aumenta la sensibilidad de un 94% a un 99%²⁴. Además, es necesario examinar la vía aerodigestiva superior y solicitar una radiografía o TC de tórax. Exámenes generales, como hemograma y función hepática para estudio de posibles metástasis, o función tiroidea y evaluación dental previos al tratamiento con radioterapia, también deben ser solicitados.

Se ha destacado la asociación del CNF con el VEB^{22,25-28}. Los marcadores de VEB son útiles en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento, en el estudio de adenopatía cervical sospechosa con tumor primario desconocido y para tamizaje de CNF en poblaciones de alto riesgo, como la asiática. También hay tests pronósticos especiales, como el *antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) assay* donde títulos altos indican mejor pronóstico, y tests diagnósticos especiales, como *IgA antibodies for viral capsid antigen (VCA)* e *IgG antibodies for early antigen (EA)*.

Las determinaciones serológicas frente el VEB se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta, encontrándose títulos aumentados en CNF tipo 2 y 3 en relación con población control y otros tumores de la vía aérea superior. Los marcadores son altamente sensibles, y respecto al EA, son 100% específicos. En el caso de un paciente con serología negativa para VCA y EA, sólo posee un 5,5% de riesgo de tener un CNF. Si bien existen otros tests serológicos, como la determinación del

antígeno nuclear del VEB (EBNA) y anticuerpos Ig A contra VEB e Ig G contra el activador de la replicación del VEB (ZEBRA), se encuentran todavía en estudio.

En caso de sospecha de CNF, sólo la biopsia hace el diagnóstico definitivo. La muestra debe ser tomada de zonas con masa tumoral y de planos profundos de la región cercana a la fosita de Rosenmüller. La punción por aspiración y aguja fina es útil en el estudio de una adenopatía cervical sospechosa, aunque tiene menor sensibilidad que una biopsia transnasal. Moléculas específicas para detectar VEB han sido utilizadas como marcadores de CNF en el tejido de biopsia. El descubrimiento de material genómico (ADN) VEB mediante amplificación por PCR orienta fuertemente a un tumor primario nasofaríngeo con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%²⁹⁻³¹. Chen et al demostraron que el ADN de VEB está localizado sólo en células de CNF y no en el tejido nasofaríngeo normal o linfocitos peritumorales²⁹, descartando de este modo que una infección por VEB, como la mononucleosis, pueda dar falsos positivos. Otras técnicas descritas son la hibridación *in situ* para determinar la presencia de EBER1 (*EBV-encoded small RNA*) y la detección del gen que codifica la proteína 1 latente de membrana del VEB (LMP1)².

Tratamiento

Radioterapia (RT): Es el tratamiento de elección asociada a la quimioterapia (QT). Se utilizan dosis desde 4.500 a 7.500 cGy en la zona del tumor primario y donde hay ganglios positivos. También se aplica en forma profiláctica a las cadenas cervicales bajas (N0) en dosis de 5.000 cGy. La RT exclusiva del CNF tiene indicaciones muy limitadas, como tumores pequeños sin adenopatías cervicales. La braquiterapia, cuando está indicada, se usa en forma secuencial con la RT externa o en casos de recidiva local, pero no es la primera elección.

Las complicaciones derivadas de la RT son: xerostomía, hipotiroidismo, OME persistente, náuseas, vómitos, alteraciones dentales, hipopituitarismo, mielitis transversa y retinopatía^{2,32}.

También se ha reportado una incidencia de estenosis vascular de la arteria carótida común e interna hasta en un 16%²². La frecuencia de las complicaciones dependerá de la técnica y dosis utilizadas, como también del uso de QT concomitante². Estudios recientes demuestran que el 30% de los pacientes con QT con cisplatino asociada a RT tuvieron hipoacusia sensorineural³³.

Cirugía: Es indispensable en todos los pacientes para la toma de biopsia diagnóstica del tumor o estudio de ganglios sospechosos. También en casos de recurrencia de enfermedad regional ya que hay estudios que demuestran que los resultados son mejores que con una RT repetida y, además, hay menos complicaciones³². Las vías de abordaje, en general, son similares a las descritas para el angiofibroma. La mayoría considera como una contraindicación para la intervención quirúrgica el compromiso del seno cavernoso, carótida interna y pares craneanos.

Quimioterapia (QT): Usada principalmente para el tratamiento paliativo del dolor intratable y metástasis. Existen una variedad de agentes, siendo los más usados el cisplatino y 5-Fluoracilo. Se sabe que aumenta las complicaciones y disminuye la adherencia al tratamiento, por lo que su uso concomitante a la RT es todavía un punto de controversia en la literatura. En contra de este esquema, hay varios estudios de grupos asiáticos donde se demuestra que el uso de QT asociada a la RT aumenta el tiempo libre de enfermedad locorreccional, pero no aumenta la supervivencia global a 5 años³⁴⁻³⁶. A favor del uso de QT+RT está el *Intergroup Study 0099*³⁷, donde se administró QT adyuvante con cisplatino y 5-Fluoracilo en los días 1, 22 y 43 a pacientes occidentales con CNF en etapas III-IV. Los resultados aumentaron la supervivencia a 5 años desde un 37% en pacientes con RT sola a un 67% con el uso de QT+RT.

Las diferencias entre los distintos estudios podría relacionarse con el uso de diferentes esquemas de QT, y a que la proporción del carcinoma nasofaríngeo tipo I es mucho menor en la población asiática (1%) que en Occidente (25%), lo que

explicaría los buenos resultados con RT aislada en los primeros.

Otros: Faltan estudios concluyentes acerca del rol de la inmunoterapia como futuro tratamiento. También se ha propuesto como líneas de investigación las vacunas, INF y moléculas anti-VEB en la prevención y tratamiento de estos tumores³⁸.

Clasificación según etapas y pronóstico

Existen diferentes clasificaciones según etapas, pero la más usada en Occidente es el TNM de la *American Joint Committee of Cancer (AJCC)*, según el cual un 80% de los pacientes están en etapa IV al momento del diagnóstico^{2,21}, lo que concuerda con lo descrito en nuestro país¹⁸. Otras clasificaciones son las de Ho (1978), Neel et al (1981), y *Chinese Staging System* (1992).

El pronóstico depende de varios factores como: tipo histológico, características del paciente, extensión del tumor, severidad clínica, compromiso ganglionar, tratamiento realizado y títulos de ADCC. Como se mencionó previamente, el CNF tipo 2 y 3 tienen mejor pronóstico, con un 50% de sobrevida global a 5 años, pero presentan una mayor tasa de recurrencia en comparación con el CNF tipo 1, cuya tasa de sobrevida global a 5 años es de un 20% a 40%. Los cánceres pequeños en etapas I y II son altamente curables con radioterapia, con tasas de sobrevida de un 90%. Aproximadamente el 40% de los pacientes tiene recurrencia de la enfermedad y las metástasis ocurren en un 5% a 10% de los pacientes, siendo los sitios más frecuentes: pulmón, hueso e hígado. La recurrencia o la aparición de metástasis no parecen estar asociados al tamaño del tumor primario^{1,21,39}.

LINFOMAS DE NASOFARINGE

Características generales

Los linfomas son los tumores no epiteliales más comunes de cabeza y cuello y su incidencia se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Lo anterior, sumado a que el CNF es de baja

frecuencia en nuestro país, hace que sea el tumor maligno de rinofaringe más frecuente de observar en clínica.

El compromiso ganglionar en los linfomas ocurre en un 90%. Hay un 10% de los linfomas cuyo inicio es extraganglionar, localizándose en más de la mitad de los casos en el anillo linfático de Waldayer^{2,40}.

La etiopatogenia es aún desconocida. Los factores asociados incluyen: alteraciones genéticas (HLA, translocación cromosómica), inmunodeficiencias (VIH), radiaciones, virus Epstein Barr (principalmente asociado a linfoma de Burkitt), HTLV y autoinmunidad (LES, Sjögren).

Tipos de linfoma y clasificación

En general los linfomas son separados en dos tipos: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), siendo éste último tres veces más frecuente. Las características más relevantes se describen en la Tabla 4. El subtipo histológico particular de cada linfoma influye en la evaluación, terapia y pronóstico. Por años ha sido difícil establecer comparaciones con lo reportado en la literatura debido al uso de diferentes clasificaciones y al alto margen de error diagnóstico. Recientes avances en la diferenciación de células linfoides usando técnicas citológicas, anticuerpos monoclonales y análisis de cromosomas permiten proponer un diagnóstico y una clasificación más racional de ellos.

Los LH se clasifican, según la Conferencia de Rye, en 4 variedades histológicas: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica². La clasificación más usada actualmente para los LNH es la REAL (1994), modificada por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1997. Es una clasificación global de todas las neoplasias linfoides, que obedece únicamente a criterios histológicos (no pronóstico), y que identifica cada grupo como una entidad clínica y patológica diferente.

La mayoría de los LNH expresan marcadores para células B (90%) o para células T y *natural killer* (NK) (10%)⁴¹. Los linfomas de cabeza y cuello más frecuentes son los LNH de células B largas difusas que son de grado intermedio de malignidad. En un 12% son de bajo grado, y en un 16% son de alto

Tabla 4. Características de los linfomas de Hodgkin v/s los No Hodgkin

	Linfoma Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
Frecuencia	25%	75% (5/100.000)
Edad	Bimodal 20ª y 50ª	Mayores de 60ª
Compromiso extra-ganglionar	Rara	Frecuente (25%), afecta >50% anillo Waldeyer
Adenopatías	Cervicales bajas	Centrales y a distancia
Marcadores	Células de Reed Stenberg	CD 20 (+) (90% linfoma B)
Diseminación	Contigüidad	Hematogena
Clasificación	Rye	REAL-WHO
Pronóstico	Curación de 75% con tto.	Curación de 30/40% con tto.



Figura 2. Células de Reed Sternberg, típicas del linfoma de Hodgkin.

grado. Existe transformación de bajo grado a tumores de alto grado de malignidad, siendo de peor pronóstico que los linfomas *de novo*.

Clinica

La mayoría de los pacientes presentan escasos síntomas al momento del diagnóstico. En general se pueden agrupar en:

- Adenopatías: Es la más frecuente manifestación clínica de inicio. Pueden estar en cualquier nivel, pero en el LH hay predominio por áreas supraclaviculares y cervicales bajas dada la extensión por contigüidad desde una masa mediastínica. El LNH tiene invasión vía hematogena por lo que puede

comprometer grupos ganglionares distantes.

- Síntomas B o generales: Incluyen baja de peso mayor a un 10%, fiebre ondulante de Pel Ebsstein y sudoración nocturna. Son más frecuentes en LH, en pacientes de mayor edad y subtipos agresivos.
- Compromiso extraganglionar: Es raro en el LH, pero en el LNH puede ser el síntoma de inicio en un 25% de los pacientes. En más de la mitad de los casos (40% amígdalas, 18% rinofaringe y 8% base de lengua) hay compromiso del anillo linfático de Waldeyer. Otras localizaciones son: piel, pulmón, tiroides, SNC y glándulas salivales. El compromiso de cavidades y senos paranasales confiere mal pronóstico dado el mayor porcentaje de LNH de alto grado^{2,42}.
- Alteraciones inmunitarias: Los LH suelen tener alterada su inmunidad celular, mientras que en los LNH es afectada la inmunidad humoral.
- Otros: Disfagia, OME, obstrucción respiratoria y síndrome de la vena cava superior.

Estudio

Después del diagnóstico anatomopatológico debe realizarse un estudio completo de manera de conocer la real extensión de la enfermedad. El estudio de laboratorio sugerido es: LDH (factor pronóstico), calcio, hemograma, velocidad de sedimentación (VHS), B2-microglobulinemia (refleja masa tumoral), estudio LCR (en tipos histológicos agresivos),

cariotipo y estudios virológicos (VEB, CMV, VHB, VIH). La biopsia de médula ósea es muy importante pues hay hasta un 60% de compromiso al momento del diagnóstico (principalmente en LNH).

El estudio de imágenes, además de la TC o RNM de la región, se debe incluir una TC de tórax, para descartar compromiso mediastínico, y una TC de abdomen y pelvis, para descartar afectación del sistema gastrointestinal o retroperitoneo.

Diagnóstico

Se basa en la biopsia de la región extraganglionar o del ganglio linfático afectado. El estudio histopatológico puede realizarse mediante aspiración con punción con aguja fina (S:50-70%), pero tiene escasa utilidad. Algunos de los marcadores utilizados en inmunohistoquímica son el CD 20 (+) para linfoma de células B (90% de los casos); CD 30 (+) para variantes anaplásticas; Ki 67 (+) el cual es un marcador de proliferación y CD 56 (+) que es indicador de células NK (10% casos). La citometría de flujo es recomendable para saber el grado de proliferación que tiene el linfoma, lo que se estima con el índice de Labelling (IL), el cual expresa un porcentaje de las células que están en la Fase S del ciclo celular. Un IL mayor a 5-10% es de mal pronóstico. En general, se requiere de un manejo multidisciplinario con patólogos y hematóncólogos para una correcta clasificación y manejo.

Clasificación según etapas y pronóstico

Todo paciente con un linfoma debe clasificarse según etapas. La más usada es la de Ann Arbor, la cual inicialmente fue hecha sólo para los LH. Se agrega la letra B si hay presencia de síntomas B, o la letra A si no los hay.

Al igual que en otros cánceres, el pronóstico depende de múltiples factores, como el sitio primario del tumor, etapa, tamaño de la lesión original, características del paciente y tipo de tratamiento. El factor aislado más importante es el tipo histológico. Existe un creciente interés en conocer cuáles son los factores o parámetros histopatológicos, clínicos o biológicos más importantes para predecir el logro de una remisión completa y a su vez de una larga supervivencia.

1. Pronóstico en LNH

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) ha conseguido una excelente aceptación global y sus recomendaciones han sido validadas por un buen número de publicaciones, por lo que actualmente puede ser considerado como el mejor patrón de clasificación según etapas disponible para los LNH⁴³. Este consenso resume el estudio de los factores de pronóstico (FP) que demostraron una significación independiente en 3.273 pacientes con LNH células de grandes. Estos FP son: la edad (<60 años respecto a >60 años); la etapa según Ann Arbor (I-II en comparación con III-IV); el número de áreas extraganglionares comprometidas (0-1 respecto a ≥ 2); el estado general (PS 0-1 versus ≥ 2) y la LDH (normal en comparación con elevada). Asignando una puntuación a cada variable de las descritas, se definían 4 grupos de riesgo con diferentes resultados en cuanto al porcentaje de remisión completa (87-67-55-44%) y de supervivencia a los 5 años (73-51-43-23%), respectivamente para cada uno de los cuatro grupos.

2. Pronóstico en LH

En general, los sistemas de clasificación según etapas con valor pronóstico para la EH están menos desarrollados que los ya generalizados para los LNH. Como FP clásicamente desfavorables se consideran: la edad avanzada (mayor de 45 años), sexo masculino, histología desfavorable (celularidad mixta y deplección linfocitaria), síntomas B, etapa avanzada (III y IV). Se considera LH de buen pronóstico aquél que aparece en un paciente joven asintomático, con enfermedad localizada poco extensa y poco voluminosa, sin alteraciones analíticas ni biológicas, y con los tipos anatomopatológicos de predominio linfocitario y/o esclerosis nodular⁴⁴.

Tratamiento

La elección del tratamiento debe ser individual y dependerá de varios factores como el tipo histológico, la clasificación según etapas, localización, presencia de síntomas B, si tiene factor de «Masa Bulky» (tumor mayor a 8 cm) y las características del paciente, entre las cuales el ser mayor de 45 años es considerado de mal pronóstico⁴⁵.

Radioterapia: En etapas I-II de bajo o moderado grado se utiliza bajas dosis de radiación. En etapas III-IV, de alto grado o con factor Bulky (+), se recomienda RT asociado a QT.

Quimioterapia: Es la terapia de elección en estados avanzados. Los agentes más usados son la ciclofosfamida, el esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina)⁴⁵ o el esquema CHOP (ciclofosfamida, prednisona, vincristina y doxorubicina). Otras drogas, como bleomicina, etopósido y altas dosis de metotrexato también son utilizadas.

Cirugía: Se emplea para toma de biopsia en el estudio de masa o adenopatía sospechosa y en casos de tipos histológicos radiorresistentes, como el sarcomatoso.

Otros: Trasplante de médula ósea. Para el futuro se ha propuesto, entre otros, inmunoterapia, dianas moleculares específicas y anticuerpos antitumorales.

BIBLIOGRAFÍA

- BATSAKIS JG. Vasoformative tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2ª ed. Baltimore: Williams y Wilkins, 1979; 296-300.
- WHITE M, NEEL HB. Nasopharyngeal cancer. En: Bailey B, Healy G, Johnson J eds. Head and neck surgery otolaryngology. New York: Lippincott Co, 1993; cap. 116.
- FRITZPATRICK PJ ET AL. The nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 234-6.
- MAKEK MS ET AL. Malignant transformation of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1989; 99: 1088-92.
- DOHAR JD, DUVALL AJ. Spontaneous regressions of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 469-71.
- DE VICENTIS ET AL. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in pediatric age. *J Ped Otol* 1980; 2: 99-122.
- GIRGIS Y, TOLMY S. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Its histopathologic stature. *J Laryngol Otol* 1973; 87: 1107-23.
- SCHIFF M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A theory of pathogenesis. *Laryngoscope* 1959; 69: 981-1016.
- FARAG MM, GHANIMAL SE, RAGAIE A ET AL. Hormonal receptors in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1987; 97: 208-11.
- NAGAI MA, BUTUGAN O, LOGULLO A ET AL. Expression of growth factors, protooncogenes and p53 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1996; 106: 190-5.
- FISH U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope* 1983; 93: 33-44.
- SARRIA R ET AL. Endoscopic surgery of nasopharyngeal angiofibroma by double embolization. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 259-62.
- TRANBAHUY P ET AL. Direct intratumoral embolization of juvenile angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 429-35.
- CHANDLER JR ET AL. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Staging and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 322-29
- MANN WJ, JECKER P, AMEDEE RG. Juvenile angiofibromas: Changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope* 2004; 114: 291-3.
- GUSTAVSON R, NEEL HB. Cyst and tumors of the nasopharynx. EN: Paparella MM Ed. Tratado de Otorrinolaringología 2ª Ed. Editorial Médica Panamericana, 1998; 2189-98.
- LABRA A ET AL. Flutamide as preoperative treatment in juvenile angiofibroma with intracranial invasion: Report 7 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 466-9.
- MATALON C, EMMERICH E, STOTT C. Tumores malignos del rinofarinx. *Rev Otorrinolaringol* 1988; 48: 18-21.
- KIRSHBAUM A ARACENA M. Tumores malignos del oído, nariz y garganta. Defunciones en Chile 1982 a 1991. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 1994; 54: 33-6.
- NEEL HB III, TAYLOR WF. Clinical presentation and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. En: Prasad U, Ablashi DV, Levine PH, et al., eds. Nasopharyngeal carcinoma: 1983.
- NEEL HB. NPC: Diagnosis, staging and management. *Oncology* 1992; 6: 87-95.
- Cancer mail, University of Bonn, Medical Center. www.meb.unibonn.de/cancernet/spanish/101402.html

23. DICKSON RI. NPC: Evaluation 209 patients. *Laryngoscope* 1981; 91: 333-54.
24. Consensus Conference. Magnetic resonance imaging. *JAMA* 1988; 259: 2132-8.
25. LOW WK ET AL. Diagnostic value of VEB serology in carcinoma NPC. *Otolaryngol* 2000; 123: 505-7.
26. NEEL HB ET AL. Application VEB serology diagnosis and staging NFC. *J Laryngol Otol* 1983; 91: 255-62.
27. HONG RL ET AL. Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced NPC after primary therapy: The potential role of quantitative analysis of circulating EBV DNA. *Cancer* 2004; 100: 1429-37.
28. CHIEN YC, CHEN JY, LIU MY ET AL. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in taiwanese men. *N Engl J Med* 2001; 345: 1877-82.
29. CHEN CL ET AL. Detection VEB genome in NPC by in situ DNA hybridization. *Intervirolgy* 1993; 36: 91-8.
30. AKAO I ET AL. Detection VEB DNA in formalin fixed paraffin embedded tissue of NPC using PCR and *in situ* hybridization. *Laryngoscope* 1991; 101: 279-83.
31. FEINMESSER R, MIYAZAKI I, CHEUNG R ET AL. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326: 17-21.
32. WEI WI ET AL. Pathological basis of surgery in the management of postRDT cervical metastasis in NPC. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 923-9.
33. ONDREY FG, GREIG JR, HERSCHER L. Radiation dose to otologic structures during head and neck cancer radiation therapy. *Laryngoscope* 2000; 110: 217-21.
34. CHUA DT, SHAM JS, CHOY D ET AL. Preliminary report of the asian oceanian oncology association randomized trial comparing cisplatin + epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregional advanced NPC. *Cancer* 1998; 83: 2270-83.
35. MA J ET AL. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant QT+RT with RT alone in patients with locoregionally advanced NPC. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1350-7.
36. CHAN AT, TEO PM, NGAN RK ET AL. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2038-44.
37. AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI PG ET AL. Chemoradiotherapy v/s radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-17.
38. MOSS DJ ET AL. Strategies involved in developing an effective vaccine for EBV associated diseases. *Adv Cancer Res* 1996; 69: 213-45.
39. NEEL HB III, TAYLOR WF. New staging system for CNF: Long-term outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1293-303.
40. DAILEY SH, SATALOFF RT. Lymphoma: An update on evolving trends in stagings and management. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 164-70.
41. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOD J ET AL. World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
42. SHIMA N. Extranodal LNH. *Cancer* 1990; 66: 1190-7.
43. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
44. SARRIS A. Prognostic factors in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 411-2.
45. LAXMEESH M. Lymphomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 625-46.
46. COBLEIGH MA ET AL. Non-Hodgkin's lymphomas of the upper aerodigestive tract and salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 685-710.

Dra. Ximena Montero P.
E mail: mmontero@med.puc.cl