

# Carcinoma Nasofaríngeo

ACTUALIZACION DEL TEMA Y  
FRECUENCIA EN NUESTRO MEDIO

*Victor Bedoya M. \**  
*Marta Betancur R. \*\**  
*G.R.F. Krueger \*\*\**  
*D.V. Ablashi \*\*\*\**

## Resumen

El carcinoma Nasofaríngeo (CNF) es una neoplasia que se origina en el epitelio que recubre las criptas de la nasofaringe.

En el momento actual constituye un modelo único para investigar la contribución de factores genéticos, virales y químicos en la etiología de un tumor maligno en el hombre.

Se sabe que el virus de Epstein Barr, está implicado en su etiología pero el mecanismo de su acción no se conoce. En el presente artículo se actualiza la información más reciente relacionada con la neoplasia y se presentan los resultados de un estudio que sobre la frecuencia relativa y la biología del CNF se ha efectuado en nuestro medio.

Palabras claves: Carcinoma Nasofaríngeo, Virus de Epstein Barr.

- 
- \* Profesor, Departamentos de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.
  - \*\* Profesor Departamento de Radioterapia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín Colombia.
  - \*\*\* Profesor de Patología, Jefe de los Laboratorios de Inmunología e inmunopatología, Instituto de Patología, Universidad de Colonia, Colonia, República Federal de Alemania.
  - \*\*\*\* Investigador, Laboratorio de Biología Celular y molecular, Institutos Nacionales de Salud, Maryland, U.S.A

## Summary

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a tumor arising in the epithelium that lines the surface and crypts of the nasopharynx. Epidemiologic and genetic variations, viral and chemical factors, and their implications in the etiology and pathogenesis of the tumor have been carefully studied specially in the last decade. The serologic and molecular data implicate the Epstein Barr Virus (EBV) in the etiology of the NPC but the mechanism of its action remains unresolved. The present paper provides the most recent information about the neoplasm, and gives a summary of the observations related to the tumor in Medellín, Colombia, S.A.

**Key Words:** Nasopharyngeal Carcinoma, Epstein Barr Virus.

### INTRODUCCION

El término Carcinoma Nasofaríngeo (CNF) designa un tumor que se origina en el epitelio que recubre las criptas de la nasofaringe (1).

La neoplasia ocupa el primer lugar de prevalencia entre los tumores de cabeza y cuello en ciertas regiones del Sudeste Asiático y el cuarto lugar en países del Norte del Africa (2). Recientes estudios epidemiológicos y clínicos indican que el CNF es también prevalente en jóvenes de ésta última región (3-4), en Sur América (Medellín, Colombia) (5) y en una proporción menor, en pacientes de color de los Estados Unidos (2).

En el momento actual el tumor constituye un modelo único para investigar la contribución de factores genéticos, virales y químicos en la etiología de por lo menos una neoplasia maligna en el hombre. Se ha establecido que en su desarrollo participan factores múltiples y que su patogénesis se produce en etapas sucesivas. El papel etiológico de un virus linfotrópico, el virus de Epstein-Barr (EBV), ha sido demostrado por hibridización de EBV-DNA, por la presencia de antígenos nucleares del EBV en las células epiteliales del carcinoma y por estudios serológicos (6).

Recientemente (Oct. 23-25,1980) se llevó a cabo el III simposio Internacional sobre CNF en la ciudad de Dusseldorf, Alemania Occidental, auspiciado por la Sociedad Alemana de Investigación y Tratamiento del cáncer. Fue una reunión multidisciplinaria en la cual participaron investigadores de todas las áreas

relacionadas con el CNF en diferentes países. Basados en la información presentada en dicha reunión, en las conclusiones y recomendaciones y en la propia revisión de la literatura, el presente artículo tiene como objetivo revisar el tema y presentar alguna información sobre el problema en nuestro medio.

### HISTORIA

En el año de 1921 y de manera independiente REGAUD (7) y SCHMINCKE (8) utilizaron el término Linfoepitelioma para designar tumores de la nasofaringe y de las amígdalas los cuales por sus características clínicas, histológicas y su gran radiosensibilidad, los autores conceptuaban que deberían considerarse como una neoplasia diferente. Histológicamente, la observación más importante fue la de que la neoplasia estaba constituida por una proliferación de masas y cordones de células transicionales, de aspecto sincitial, entremezcladas con linfocitos.

Posteriormente Quick y Cutler en el año de 1927 (9) utilizaron por primera vez el término "Carcinoma espinocelular de células transicionales" para designar a la neoplasia y lo hicieron basados en la observación de que el aspecto pavimentoso y aplanado de las células, la presencia de estructuras espinosas y la conificación con formación de perlas de queratina, características de los carcinomas escamosos, estaban ausentes en el CNF. En éstos, las células eran generalmente pequeñas y uniformes, con núcleo relativamente grande para su tamaño y el citoplasma escaso; se disponían en grupos sólidos, algunas veces en

columnas anastomosadas con poca sustancia intersticial. El término carcinoma de células transicionales ya había sido utilizado por Ewing (10) para referirse a los carcinomas originados en superficies mucosas tales como vejiga urinaria, tráquea, fosas nasales, canal del cérvix uterino, base de lengua y amígdalas, estructuras todas revestidas por células estratificadas que sólo excepcionalmente se hacen escamosas o producen queratina.

Años más tarde Cappell, en dos interesantes trabajos (11,12) consideró que el Linfoepitelioma y el Carcinoma de células transicionales eran neoplasias muy relacionadas y que su única diferencia era la asociación de las células epiteliales con las linfoides en el Linfoepitelioma. Con base en la proporción y disposición de las células tumorales y su componente linfocitario subdividió el autor los Linfoepiteliomas en dos grupos. El tipo Régaud, en el cual las células epiteliales son más numerosas, conforman masas y cordones anastomosantes que le dan a la neoplasia un aspecto más claro de carcinoma y el tipo Schmincke, en el cual por el contrario, los cordones celulares son más delgados, mal definidos, y en algunos casos las células epiteliales están disgregadas dentro del tejido linfoide, dándole un aspecto de sarcoma.

Esta variedad es frecuentemente diagnosticada histológicamente como linfoma histiocitario.

Cappell supuso que ésta diferencia es debida a un mayor o menor grado de proliferación celular; rápida en el tipo Régaud y menor en el Schmincke.

Desde un principio muchos autores se han resistido a aceptar el Linfoepitelioma como un tumor diferente y aducen el argumento de que se trata simplemente de un tumor de células transicionales que infiltra el tejido linfoide normal de la nasofaringe. Su radiosensibilidad es además cuestionada por autores como Yeh (13) que ha tenido oportunidad de estudiar numerosos casos de Taiwan, una de las áreas de mayor prevalencia.

### HISTOGENESIS

No está claramente establecida y ello no es

raro si se considera que aun las variaciones histológicas normales de la región nasofaríngea en lo relacionado con la evolución e involución del tejido linfoide, y la supuesta transformación del epitelio cilíado en escamoso con la edad, tampoco son bien conocidos. En relación con esto se considera: 1) En proporción variable con la edad, el epitelio respiratorio, el escamoso, las glándulas salivares menores y el tejido linfoide, pueden encontrarse en cualquier área de la nasofaringe. 2) El tejido linfoide no está circunscrito a la parte superior de la pared posterior de la nasofaringe y a las paredes laterales alrededor de las trompas de Eustaquio. 3) La metaplasia escamosa del epitelio cilíado, aunque más frecuente en pacientes de edad avanzada, puede observarse también en jóvenes y aún en niños desde los cinco años de edad. 4) Finalmente, el epitelio cilíado y el tejido linfoide pueden observarse en pacientes por encima de los 70 años; ambos se considera que involucionan con la edad. (13). Se propone que los carcinomas queratinizantes y algunas formas de los ahora denominados no queratinizantes o indiferenciados, se originan del epitelio escamoso de la región, mientras que la mayoría de los indiferenciados posiblemente lo hacen en el epitelio cilíado pseudoestratificado o en el epitelio de los conductos glandulares.

### ASOCIACION CON EL VIRUS DE EPSTEIN BARR (EBV), ASPECTOS INMUNOLÓGICOS Y SUS APLICACIONES CLÍNICAS.

La asociación del EBV con el CNF fue sugerida inicialmente por Eld y col. (14), cuando observaron que los sueros de pacientes con el tumor, utilizados como control, reaccionaban tan frecuente y fuertemente como el suero de enfermos con linfoma de Burkitt (LB) en pruebas de inmunodifusión con células de LB. Esta observación hecha antes de la identificación del EBV como causa de la Mononucleosis Infecciosa por los Henles (15) ha sido confirmada y extendida por pruebas específicas de inmunofluorescencia para el EBV y por datos serológicos que no dejan ninguna duda de que el EBV juega un papel activo, aunque aun no perfectamente definido, en el desarrollo del CNF. Los datos serológicos son los siguientes. 1). El DNA del EBV es regularmente

encontrado en biopsias de CNF de diferentes partes del mundo y las células epiteliales tumorales, no el elemento linfocitario frecuentemente asociado a la neoplasia, expresan el antígeno nuclear EBNA asociado al EBV. 2) La identificación del EBNA positivo en células tumorales metastásicas en ganglios linfáticos cervicales identifican la nasofaringe como el sitio primario del tumor ya que ningún otro tumor de cabeza y cuello diferente del CNF ha demostrado DNA-EBV. 3) Las células tumorales puestas en cultivo, sobreviven lo suficiente para deprimir el DNA viral del EBV después de su exposición a desoxiuridina (Idu) y para la síntesis subsiguiente de antígenos tempranos (EA), antígenos de cápside viral (VCA) y de partículas virales. 4) Pacientes con CNF en fase más avanzada que el estado clínico I, generalmente muestran un aspecto característico de antígenos y anticuerpos específicos para el EBV que difieren de los observados con LB, MI y portadores sanos del virus. Una característica especial de éste aspecto serológico es la presencia de títulos altos de anticuerpos IgG contra el VCA, el componente difuso (D), el complejo EA y la determinación de anticuerpos IgA a estos dos antígenos cada vez con mayor frecuencia y a títulos más altos a medida que la neoplasia avanza del estado clínico I al IV. Por otra parte los títulos de anticuerpos declinan gradualmente a niveles bajos, aun no detectados, después de la erradicación terapéutica del tumor.

Los pacientes que responden en forma transitoria al tratamiento, muestran una baja inicial de algunos o de todos los anticuerpos, seguida por un aumento meses antes de la determinación clínica de la recurrencia o de la aparición de metástasis tumoral. La serología específica contra el EBV es útil entonces para evaluar la respuesta terapéutica y para alertar sobre la inminencia de recaídas. Además, la determinación de anticuerpos IgA, específicos para EBV-VCA en poblaciones de alto riesgo para CNF permite identificar pacientes que presentan tumores en fases iniciales de su desarrollo como ha sido demostrado en la República Popular China.(16).

Aunque todas éstas observaciones implican

al EBV en la etiología del CNF aun hay problemas por resolver. El más importante de todos es explicar el mecanismo por el cual los genomas virales se asocian a las células tumorales y los fenómenos que finalizan los largos períodos de coexistencia, aparentemente pacífica, entre el virus y su huésped después de la infección primaria por el EBV. Esta infección parece que se produce antes de los tres años de edad y la emergencia del CNF ocurre solo décadas más tarde. Wolf y col.(18), cuyos estudios parecen demostrar que dentro de las glándulas parótidas de personas sanas se pueden encontrar genomas del EBV, sugieren que éstas glándulas pueden ser el sitio de persistencia de por vida y probablemente asiento de bajos niveles de replicación del EBV después de la infección primaria. Los mismos autores postulan una interesante hipótesis sobre el mecanismo de incorporación de genomas del EBV en las células epiteliales y el desarrollo subsiguiente del CNF. Con base en algunos hechos conocidos tales como: a) que el EBV es un virus linfotrópico, agente etiológico de la MI e implicado en la patogénesis del LB; b) en la demostración por los autores de que linfocitos que contienen genomas del EBV al inducir en ellos la síntesis de proteínas virales, pueden fusionarse a células con o sin receptores para el EBV; c) a la observación de que algunas sustancias químicas, incluidos promotores de tumores, pueden inducir suficiente síntesis de proteínas virales en células linfoblásticas que contienen genoma del EBV para promover ésta capacidad de fusión y d) a la observación hecha también por los autores de la presencia de títulos elevados de anticuerpos IgA dirigidos contra el VCA-EBV en carcinomas localizados en la amígdala lingual, palatina y en el paladar blando, estructuras todas que hacen parte del anillo de Waldeyer, caracterizado por estar constituido por un tejido de tipo linfoepitelial que parece permitir el desarrollo de carcinomas ligados al EBV, proponen el siguiente esquema de desarrollo de las neoplasias:

La expresión de genomas EBV en linfocitos portadores puede ser inducida con drogas y estos genomas hacen que los linfocitos adquieran la posibilidad de fusionarse con células no relacionadas bajo condiciones de

contacto con las mismas. Una situación de estrecho contacto de linfocitos y células epiteliales es raro en el organismo y está esencialmente restringida al anillo de Waldeyer y a algunas otras localizaciones. El genoma de EBV, derivado de los linfocitos inducidos, puede ser transferido a las células epiteliales receptoras y conferirles la potencialidad de crecer como células tumorales bajo circunstancias especiales. Es importante puntualizar que esfuerzos experimentales dirigidos a transformar células epiteliales humanas normales por EBV "in vitro" o de inducir carcinomas en primates por inyección del virus, han sido infructuosas; se considera que los diseños experimentales han sido inadecuados.

### CLASIFICACION HISTOLOGICA

Una característica especial del CNF es que puede presentar múltiples aspectos histológicos no sólo en diferentes pacientes, sino en las variadas localizaciones de los tumores diseminados y aun dentro de la misma región anatómica de un mismo paciente (13). Las variantes histológicas más conocidas son el denominado linfoepitelioma (mezcla de células epiteliales y linfocitos), carcinoma de células transicionales (por su semejanza con los tumores de vejiga urinaria), carcinoma de células claras, fusiforme o basal, simple o de células poliédricas, difuso o sarcomatoso y combinado, es decir con varios de los aspectos histológicos mencionados.

En el año de 1978 la organización mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación simplificada (1) del CNF ya que la confusión existente en cuanto a la terminología y variaciones histológicas hacía difícil su diagnóstico, especialmente en las áreas en donde el tumor no es frecuente

La OMS propuso que se dividieran en tres grupos principales: Carcinoma escamocelular queratinizante (CEC), carcinoma no queratinizante (CNQ) y carcinoma indiferenciado (CI). El CEC, como su nombre lo indica, está compuesto por células escamosas con diferentes grados de queratinización que permite subdividirlos en bien, moderado y poco queratinizantes. El CNQ según la OMS, muestra

"evidencia de diferenciación pero no a células escamosas y no presenta signos de queratinización". Es una variante que presenta dificultades en el diagnóstico diferencial con las formas poco queratinizantes del CEC y con el CI. Este último, el cual se denomina también "Carcinoma tipo nasofaríngeo" presenta variada morfología, pero en su aspecto clásico está constituido por células redondeadas u ovoideas de contorno mal definido, aspecto sincitial y núcleo vesicular con nucleolo aparente. Las células se disponen en masas irregulares, bien, moderada o mal definidas, en un estroma linfoide, a veces con fibrosis o con células inflamatorias de tipo plasmocito y polimorfonucleares, en ocasiones con abundantes eosinófilos. En este grupo se incorporan los linfoepiteliomas y las demás variantes mencionadas excluidas los CEC y CNQ.

La subdivisión histológica parece justificada ya que por lo menos el CEC y el CI tienen características bastante definidas en cuanto a edad de presentación, prevalencia geográfica, respuesta inmunológica al EBV, infiltración linfocitaria y pronóstico.

### ESTADO CLINICO

Como en otras formas del cáncer, los criterios más importantes para estimar el pronóstico de los pacientes con CNF además de la histología del tumor, son: su localización, su extensión local y su diseminación metastásica, es decir, su estado clínico. La clasificación clínica recomendada para el CNF es la propuesta por la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) o TNM (17) que evalúa el tamaño del tumor primario (T), su diseminación a los ganglios linfáticos (N) y sus metástasis (M).

### TRATAMIENTO

En virtud de su localización y de su diseminación frecuente hacia la base del cráneo, el CNF no permite un enfoque terapéutico de tipo quirúrgico. Aun en el manejo de las metástasis a ganglios linfáticos cervicales, los resultados han demostrado que la radioterapia es preferible a la cirugía. La información actual permite concluir que el tratamiento de elección sigue siendo la radioterapia, combina-

da con la quimioterapia en estados clínicos avanzados y en la recurrencia de la neoplasia. Es importante conocer adecuadamente las estructuras anatómicas que rodean la nasofaringe y las vías de diseminación del CNF para cubrir completamente las potenciales vías de extensión.

Se recomienda la quimioterapia múltiple utilizando bleomicina, metotrexate, velvan y CCNU (1-2 cloretil 3-cicloexil 1 Nitrosourea) (18). La experiencia con interferón es incipiente; se ha demostrado que tiene alguna actividad terapéutica pero por el momento sólo se recomienda como coadyuvante de los otros métodos. La utilización del factor de transferencia, la criocirugía, la inmunoterapia, las vacunas y las drogas antivirales, están por el momento en fase experimental.

## PRONOSTICO

Como se mencionó anteriormente los factores que influyen el pronóstico son: la variedad histológica de la neoplasia y su estado clínico. Valores significativamente elevados de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) contra el EBV en las células tumorales y de IgA (EBV) VCA están asociadas con un pronóstico más favorable. Una característica especial del CNF, además de los títulos altos de anticuerpos IgG contra el VCA y el componente difuso (D) del complejo EA, es la determinación de anticuerpos IgA contra éstos dos antígenos, en mayor frecuencia y a títulos más altos, a medida que el tumor avanza de un estado clínico I al IV; al contrario, después de la erradicación terapéutica del tumor, el título de anticuerpos disminuye gradualmente a niveles bajos aun no determinables; cuando la respuesta a la terapia es transitoria, el anterior fenómeno es seguido por nuevo aumento de los títulos aun meses antes de la recidiva. La serología específica contra el EBV sirve para determinar la respuesta terapéutica y alertar sobre una recidiva inminente.

## FRECUENCIA DEL CNF EN NUESTRO MEDIO

La prevalencia y la frecuencia relativa del CNF

no sólo es desconocida en Colombia, sino en toda Latinoamérica. La explicación para el fenómeno parece ser la confusión relacionada con la nomenclatura y la clasificación histológica que hace el diagnóstico difícil en estas áreas.

Los numerosos estudios relacionados con el CNF en la década pasada, han mejorado, sin embargo, notoriamente ésta situación y las claras definiciones y la terminología propuesta por la OMS permiten estudiar más adecuadamente su frecuencia relativa en determinadas regiones y comparar su comportamiento biológico con otras áreas geográficas.

Con el propósito de evaluar la magnitud del problema en nuestro medio, revisamos todos los tumores malignos de la región nasofaríngea y áreas adyacentes (CNF/AA) diagnosticados en los Departamentos de Patología de los Hospitales Universitarios San Vicente de Paúl y Pablo Tobón Uribe de Medellín, durante un período de 4 años. (1976-1979).

Los resultados generales se ilustran en la Tabla I. En el H.U.S.V.P. se diagnosticaron 109 casos de CNF/AA incluyendo metástasis a ganglio cervical de carcinomas tipo nasofaríngeo sin sitio primario conocido, en un total de 38.660 especímenes quirúrgicos, 5096 tumores malignos, lo cual da una frecuencia relativa de 0.28o/o para los primeros y 2.1o/o para los segundos. En el HPTU se encontraron 45 casos en la misma región, en un total de 8925 estudios quirúrgicos y 1234 tumores malignos, lo cual da una frecuencia de 0.5o/o y 3.6o/o respectivamente. Del total de 154 tumores malignos, 145 fueron carcinomas, 6 linfomas no hodgkin y los tres restantes un carcinoma mucoepidermoide, un cilindroma y un condrosarcoma respectivamente.

La distribución por edad y sexo se ilustra en figura 1. La edad promedio fue de 51 años y varió entre 7 y 83 años para los pacientes con carcinoma. La mayor frecuencia, fué alrededor de la séptima década y es similar a lo que se ha observado en áreas con bajo riesgo para CNF; el segundo pico en la segunda década, sólo se ha observado en áreas con bajo riesgo

**Tabla 1 TUMORES MALIGNOS DE NASOFARINGE Y AREAS ADYACENTES. LOCALIZACION ANATOMICA Y TIPOS HISTOLOGICOS**

TIPO DE TUMOR	CEC	CNQ	CI	LINFOMAS Y OTROS	SUB TOTAL		TOTAL
					H U	HPTU	
<b>LOCALIZACION</b>							
Cavidad Nasal y Senos Paranasales	3	3	6	4	10	6	16
Nasofaringe Cavum	1	-	5	-	6	-	6
Orofaringe Amígdalas Palatinas	1	-	1	-	2	-	2
Paladar Blando	4	-	4	-	6	2	8
Base de Lengua	11	2	5	1	14	5	19
Hipofaringe	21	1	5	4	22	9	31
Ganglio Linfático Cervical*	10	1	-	-	10	1	11
	16	-	2	-	9	9	18
	10	-	-	-	8	2	10
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>14</b>	<b>47</b>	<b>9</b>	<b>109</b>	<b>45</b>	<b>154</b>

CEC = Carcinoma Escamocelular (Queratinizante)

CNQ = Carcinoma no Queratinizante

CI = Carcinoma Indiferenciado .

H U . Hospital Universitario .

H.PTU = Hospital Pablo Tobon Uribe .

\* Metastasis con Primario Desconocido .

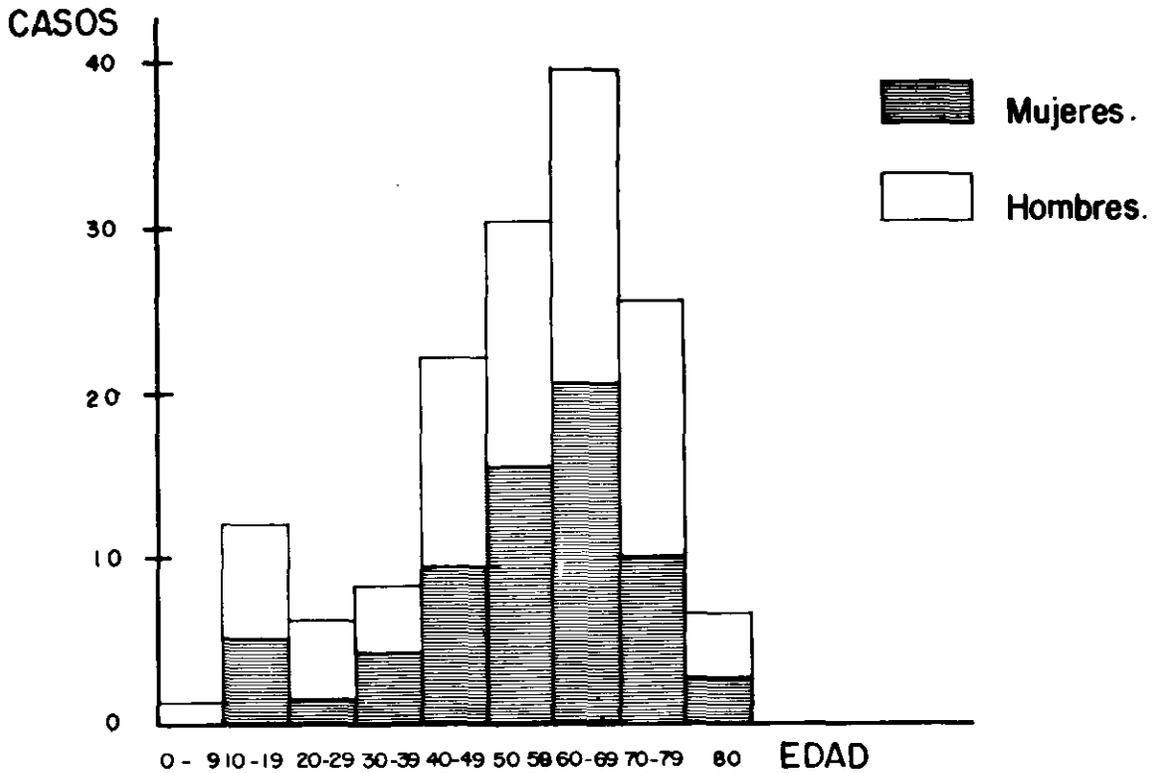
y especialmente en ciertos países del Africa y en Grecia (21 - 22). La relación por sexo fué de 1.3 a 1 con ligero predominio para el sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas fueron las usuales en la neoplasia: disfagia, disfonía, adenomegalia cervical, epistaxis y obstrucción nasal. Manifestaciones menos frecuentes fueron trastornos neurológicos, fiebre, dolor, pérdida de peso y del estado general. En los pacientes jóvenes y en los con tumor de cavum, la manifestación clínica inicial fué generalmente adenomegalia cervical. El período latente, es decir el transcurrido desde la aparición de las manifestaciones clínicas iniciales y el diagnóstico histológico fue en promedio de 5.3 meses y la

sospecha clínica de carcinoma sólo se estableció en un poco menos del 50o/o de los pacientes.

En su localización clásica el CNF se observó como una lesión granular o edematosa de la mucosa del techo, la pared posterior o lateral de la nasofaringe, alrededor de la trompa de Eustaquio. En las cavidades nasales y senos paranasales se observó como masas polipoides, edematosas, con necrosis superficial; en las demás regiones anatómicas, como masas proliferativas o infiltrativas, frecuentemente ulceradas.

Un diagnóstico histopatológico inicial fue correcto en alrededor del 85o/o de los pacientes



**Figura 1. Tumores malignos de Nasofaringe y areas adyacentes  
Distribucion por edad y sexo (149 casos )**

adultos pero en los jóvenes sólo se estableció con certeza en uno de cada cuatro casos; fué más frecuente el diagnóstico incorrecto de neoplasia linforreticular maligna.

La reclasificación histológica siguiendo los criterios propuestos por la OMS según las diferentes localizaciones, de acuerdo con el sexo, y con los distintos grupos de edad, se ilustra en las Tablas 1 a 3. Cuando un tumor presentaba aspectos de CNQ y CI la neoplasia se clasificó de acuerdo con la forma predominante y la evidencia de queratinización; aún en áreas localizadas, fue criterio suficiente para ubicar un tumor en el grupo de CEC. Como puede observarse, el CEC fue el tipo histológico más frecuente (58o/o) y estaba principalmente localizado en la orofaringe, amígdalas, paladar blando y base de la lengua de los pacientes por encima de 50 años. Cuando ésta variante histológica fué subdividida en bien, moderado y pobremente queratinizante, la proporción fue de 40o/o, 32.5o/o y 27.5o/o

respectivamente. No se observaron diferencias importantes en cuanto a localización y al sexo. El segundo tipo mas frecuente histológicamente fue el CI (32.4o/o) el cual se observó especialmente en pacientes jóvenes (70.5o/o) como metástasis a ganglios cervicales y con una mayor predominancia en los hombres, 2.2 a 1. El CNQ fue raro (9o/o) y generalmente se observó también como metástasis a ganglios linfáticos cervicales pero en pacientes de mayor edad y con un predominio en las mujeres de 1.8 a 1.

Estudios serológicos específicos contra el EBV se efectuaron en 8 pacientes. En cinco con CL el resultado fué francamente positivo en uno, dos, resultaron en el límite de la positividad y los dos restantes fueron negativos. Dos con CEC fueron negativos y uno considerado como CHO fué también positivo a títulos altos; revaluado histológicamente éste caso se encontró que la diferenciación con el CI era difícil. Debe recordarse que el

**Tabla 2. CARCINOMA DE NASOFARINGE Y AREAS ADYACENTES. CORRELACION ENTRE HISTOLOGIA, EDAD Y SEXO (145 CASOS)**

Hospitales		Universitario (106 casos)				Pablo Tobon Uribe (39 casos)			
Tipos Histológicos		CEC	CNQ	CI	Total	CEC	CNQ	CI	Total
<b>EDAD (101 Y 39 CASOS)</b>									
0 - 29		1	1	10	12	2	1	2	5
30 - 49		11	2	9	22	1	1	5	7
50 +		47	6	14	67	18	3	6	27
<b>SEXO (106 Y 39 CASOS)</b>									
Hombres		37	2	21	60	11	3	10	24
Mujeres		26	7	13	46	10	2	3	15
Infiltrac. Linfocitoria		0	56	9	25	21	5	9	
	+	3	-	3		-	-	3	
	++	-	-	5		-	-	1	
Fibrosis		0	57	9	21	19	4	12	
	+	1	-	9		1	1	1	
	++	1	-	3		1	-	-	
Eosinofilos		0	59	9	28	21	5	13	
	+	-	-	2		-	-	-	
	++	-	-	3		-	-	-	

CI es la variante histológica que se considera asociada al EBV; la asociación del CNQ es menos clara.

En general la mayoría de los pacientes consultó cuando la enfermedad estaba en un estado clínico avanzado de acuerdo con el TNM. Esta evaluación se hizo retrospectiva con base en la información anotada en las historias clínicas.

La clasificación fue posible sólo en 96 (66.2o/o) de los 145 pacientes con CNF y de ellos en 61 (63.5o/o) la enfermedad se consideró T3, 4, N-, M-. Únicamente 63(43.4o/o) pacientes fueron tratados a base de radioterapia la cual en muchos de los casos avanzados se aplicó

más con criterio paliativo que curativo. En algunos pacientes la radioterapia fue combinada con cirugía inicial (16o/o) o con quimioterapia posterior (8o/o), especialmente en recurrencias de la neoplasia.

La evolución de los pacientes fue conocida sólo en 38 casos. Veinte murieron como consecuencia de su enfermedad con un promedio de evolución de 9.5 meses. Trece no presentaban evidencia de enfermedad entre 12 y 50 meses de evolución y cinco pacientes estaban vivos con tumor presente hasta 13 meses después del diagnóstico. Aunque el número de casos fue inadecuado para evaluar con propiedad el comportamiento biológico del CNF de acuerdo con los tipos histológicos,

**Tabla 3 CARCINOMA DE NASOFARINGE Y AREAS ADYACENTES : CORRELACION ENTRE LA HISTOLOGIA, LA EDAD Y EL SEXO ( 153 CASOS )**

EDAD		0 - 29 AÑOS (30 CASOS)			30 AÑOS Y MAS ( 123 )		
Tipos Histológicos		CEC	CNQ	CI	CEC	CNQ	CI
		6.7%	10.0%	83.3%	62.6%	9.8%	27.6%
<b>SEXO</b>							
Hombres		1	3	14	45	3	23
Mujeres.		1	-	11	32	9	11
<b>Infiltración Linfocitarin</b>							
	0	2	3	13	74	12	26
	+	-	-	8	3	-	4
	++	-	-	4	-	-	4
<b>Fibrosis</b>							
	0	2	2	17	73	11	26
	+	-	1	6	2	1	6
	++	-	-	2	2	-	2
<b>Eosinofilos</b>							
	0	2	3	21	77	12	29
	+	-	-	1	-	-	2
	++	-	-	3	-	-	3

nuestras observaciones parecen indicar, que el CEC es más agresivo o responde menos adecuadamente a la radioterapia que el CI. Mientras en 11 pacientes con CEC la evolución total promedio fue de 8.8 meses, en 6 con CI ella fue de 15.5 meses. El número de pacientes con CNQ y evolución conocida fué inadecuada para establecer comparaciones.

#### DISCUSION

En nuestro medio la frecuencia relativa del CNF en su localización clásica fue bajo, no sólo en el material quirúrgico (0.02o/o) sino en relación con los tumores malignos (0.16o/o) Cuando se consideran en conjunto las neoplasias de la región nasofaríngea y de áreas adya-

centes, la proporción de 0.3 para el material quirúrgico y 2.3o/o para los tumores malignos, está más relacionado con las observaciones de otros países (19,20), y la frecuencia relativa de nuestros CNF parece ser intermedia entre la alta, observada en el Sudeste Asiático (13.21) y la baja informada en Norte América (20, 22 24) y Europa Occidental; ellas están más relacionadas con las cifras de los países Africanos, (3,25).

La proporción de nuestros pacientes menores de 30 años fué de 12.3o/o , cifra alta que está relacionada con observaciones de Grecia, 14o/o (19); es menor que la proporción informada en Africa, 21o/o(3) y Norte América, 18o/o (26) y mucho mayor que la

encontrada en áreas de alto riesgo en las cuales es sólo de 0.80/o a 10/o (13.27).

El diagnóstico histopatológico del CNF presenta dificultades no sólo con otras neoplasias sino con algunos procesos inflamatorios de esta región anatómica.

Entre éstos últimos, la entidad que puede ser de más difícil diferenciación es la Granulomatosis Linfomatoide, una variedad de las denominadas Angéitís y Granulomatosis (28) dentro de las cuales se incorporan los procesos antes denominados Granuloma letal de la línea media o Granulomatosis de Wegener. El proceso es difícil de diferenciar de los CI que presentan el cuadro histológico de tipo Schmincke y es necesario demostrar el cambio vascular de la Granulomatosis que por otra parte, en un porcentaje del 12.50/o, se presenta ella misma como un proceso neoplásico maligno.

En los pacientes jóvenes con CNF de localización en cavidad nasal y senos paranasales un diagnóstico erróneo de Rabdomiosarcoma o Neuroblastoma es posible; en otras regiones, especialmente en metástasis a ganglios cervicales, puede confundirse la neoplasia con Enfermedad de Hodgkin, linfoma histiocitario y granuloma eosinofílico. En nuestros pacientes jóvenes el diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgkin fué el más frecuente error diagnóstico. La enfermedad de Hodgkin y el granuloma eosinofílico fueron fácilmente confundidos con CNF, por el componente inflamatorio a veces con abundantes eosinófilos, que acompaña a la neoplasia no sólo en localizaciones ganglionares metastá-

sicas sino en los tejidos blandos de regiones faríngeas y perifaríngeas.

La clasificación histopatológica propuesta por la OMS no sólo es simple y más reproducible que las clasificaciones anteriores, sino que como se mencionó tiene utilidad clínica. Ello es especialmente aplicable a los CEC-CI

Estos dos subtipos histológicos parecen comportarse de manera diferente en relación con las variaciones geográficas, la serología contra el EBV, el grado de infiltración linfocitaria, la edad de presentación, la respuesta al tratamiento y finalmente con su pronóstico. El CEC es más frecuente en países con alto riesgo, se observa en pacientes de edad avanzada, no tiene relación con el EBV, es raro en pacientes menores de 30 años, prácticamente se considera inexistente en menores de 15, no presenta infiltrados linfocitario y eosinofílico asociado a la célula tumoral y su comportamiento es agresivo. El CI por el contrario es frecuente en áreas con riesgo medio o bajo, y los pacientes que lo padecen generalmente presentan títulos elevados de los varios antígenos contra el EBV, los jóvenes usualmente presentan sólo esta variante histológica; las células tumorales se asocian con frecuencia a infiltrados linfocitarios, responden mejor a la radioterapia y su pronóstico parece ser mejor.

El subtipo CNQ es una variedad que presenta dificultades de diferenciación histopatológica con las formas poco queratinizantes del CEC y con el CI. Su comportamiento biológico está más relacionado con el CI lo cual hace suponer que en el futuro pueda desaparecer y ser incorporado especialmente a éste grupo.

REFERENCIAS:

1. Shanmugaratnam, K., and Sobln, L.: Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumours. *Internat. Histol. Typing of Tumors No.19*. Geneva,WHO, 1978; 32-33
2. Ablashi, D., Krueger, G. And Grundmann, E. Summary and Review of Recomendations. in *Proceedings of the XII International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma*. E. Grundmann, G. Gruieger and D. Ablashi, Eds. Cancer Campaign, Vol. 5 by Gustav Fisher Verlag, Stuttgart/New York. En prensa.
- 3- Cammoun, M., Hoerner, G.V., and Mourali, N.: Tumours of the nasopharynx in Tunisia. *Cancer* 33: 184-192. 1974.
- 4- Ablashi, D.V., Allal, L., Armstron, G., Bougermouth, A., Pearson, G., Levine, P.H., Bengali, Z., Easton, J.M., Zaghouni, S., Chouiter, A., Allouache, A. and Ghoudli, R. Some characteristics of Nasopharyngeal carcinoma in Algeria. In *Proceedings of the XII International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma*. E. Grundmann, G. Krueger and D. Ablashi, Eds. Cancer Campaign, Vol. 5 by Gustav Fisher Verlag, Stuttgart/New York. En prensa.
5. Bedoya, V. and Betancur, M. Nasopharyngeal and Adjacent Neoplasms in Medellin, Colombia. In *proceedings of the XII International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma*. E. Grundmann, G. Krueger and D. Ablashi, Eds. Cancer Campaign. Vol. 5 by Gustav Fisher Verlag, Stuttgart/New York. En prensa
6. Henle, W. and Henle, G. The association of the Epstein Barr virus (EBV) with nasopharyngeal carcinoma (NPC). in *proceedings of the XII International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma*. E. Grundmann, G. Krueger and D. Ablashi, Eds. Cancer Campaign, Vol. 5 by Gustav Fisher Verlag, Stuttgart/New York. En prensa.
7. Regaud: *Comunication Personal a Reverchon y Coutard Citado por Yeh (Ref.13)*.
8. Schmincke, A: *Uber lymphoepitheliale Geschwülste. Beitr. Anat.* 68: 161-170, 1921.
9. Quick, D. And Cutler, M: *Transitionatal cell epidermoid carcinoma; radiosensitive type of Intra-oral tumor. Surg. Gynecol. Obst.* 45: 320-331, 1927.
- 10; Ewing, L. *Neoplastic diseases, a Tretoise on Tumors*, 4th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders Company, 1940: pp. 784-785, 918-922.
11. Cappel, D.F. *On lymphoepithelioma of the nasopharynx and tonsils. J. Path. and Bact.* 39: 49-64, 1934.
12. Cappel, D.F. *Pathology of nasopharyngeal tumors. J. Laryng. & Otol* 54: 133-140, 1939.
13. Yeh, S.: *A histological classification of carcinoma of the nasopharynx with a critical review as to existance of lymphoepitheliomas. Cancer* 15:895-920. 1962.
14. Old, L.J., Boyse, E.A. Oettgen, J.F., de Harven, E., Geering, G., Williamson, B., and Clifford, P. *Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 56: 1699-1704, 1966
15. Henle, G. Henle, W. and Diehl, V. *Relation of Burkintts tumor associated herpes type virus to infection mononucleosis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 59: 94-101, 1968.
16. Yi, S., Shujing, S., Guohua, P., Jiaolian, M., Qin, Z., Minglun, Z., and Hanji, D. *Application of anticomplement immunoenzymatic method for EBNA in carcinoma cells and normal epithelial cells from the nasopharynx. In proceedings of the XII International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma*, E. Grundmann, G. Krueger and D. Ablashi, Eds. Cancer Campaign, Vol. 5 by Gustav Fisher Verlag, Stuttgart/New York. En prensa.
17. UICC (International Union Against Cancer): *TNM Clasification of Malignant Tumours*, 2nd Ed. Geneva. 1974: pp. 30-31.
18. Wolf, H; Bayliss, G.J. and Wilmes, E. *Biological Properties of Epstein Barr Virus. Cancer Campaign, Vol 5 Nasopharyngeal Carcinoma. Gustav Fischer Verlag — Stuttgart New York 1981 p.p. 101 - 109.*
19. Papavasiliou, C., Pavlatou, M. and Pappas, J. *Nasopharyngeal cancer in patients under the age of thirty years. Cancer* 40: 2312-2316, 1977.
20. Urdaneta, N., Fisher, J.J., Vera, R., and Gutiérrez, E.: *Cancer of the nasopharynx: a review of 43 cases treated with supervoltage radiation therapy. Cancer* 37: 1707-1712. 1976.
21. Shanmugaratnam, K., Chan, S.H., de thé, G. Goh, J.E.H. Khor, T.H., *carcinoma. Correlation with epidemiology, survival rates and other bidogical characteristics. Cancer* 44: 1029-1044, 1979.
22. Shedd, D.P., von Essesn, C.F., and Eisenberg, G: *Cancer of the nasopharynx in Conneticut. 1935 through 1959. Cancer* 20: 508-511 1967.
23. Wang, C.C., Little, J.B., and Schultz, M.D.: *Cancer of the nasopharynx: Its clinical and radiotherapeutic considerations. Cancer* 15: 921-926, 1962.
24. Scanlon, P.W., Rhodes, R.E., Woolner, L.B. Devine, K.D. and Mc'Bean,B.J.: *Cancer of the nasopharynx 142 patiens treated in the 11-year period 1950 - 1960 Am. J. Roentgenol.* 99: 313-325, 1967.
25. Schmauz, R., and Templeton, A.C.: *Nasopharyngeal carcinoma un Uganda, Cancer* 29: 610-621, 1972.
26. Martin, H.E., and Baldy, J.V. *Cancer of the nasopharynx. Arch. Otolaringology* 32: 692 - 727. 1940.
27. Ho, H.C: *Nasopharyngeal carcinoma In Hong-Kong. In cancer of the Nasopharynx: A symposium Organized by the International Union Against Cancer, monograph series, Vol. 1 Muir and K. Shamugaratnam, Munksgaard. 1967: pp. 58-63.*
28. Lliebow, A.A.: *The J. Burns Amberton Lecture-Pulmonary angellitis and granulomatosis. Am. Rev. Respir. Dis* 108: 1-8, 1973.