

CÁNCER DE *CAVUM*. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

María Inés Pucella¹, Cecilia Gadan², Mabel Sardi², Ana Del Valle Jaen³, Marcelo Figari⁴, José María Lastiri¹, Federico Cayol¹

¹Servicio de Clínica Médica, Sección Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires. ²Servicio de Oncología Radiante, MEVATERAPIA. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴Servicio de Cirugía General, Sección Cabeza y Cuello, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Dra. María Inés Pucella, Sección Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: maria.pucella@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello son un grupo poco frecuente de neoplasias, en los Estados Unidos representan aproximadamente el 3% de todos los tumores.

El cáncer de *cavum* se diferencia de otros tumores de cabeza y cuello por su epidemiología, histología, historia natural y respuesta al tratamiento.

Presenta una marcada variación geográfica debido a su etiología multifactorial.

En las áreas endémicas, la incidencia y la mortalidad han disminuido en los últimos 30 años. Esto probablemente se deba a cambios en el estilo de vida y avances en la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) sistémica.

Palabras clave: carcinoma nasofaríngeo, virus Epstein Barr, cáncer de cabeza y cuello

Abstract

Epidermoid carcinomas of the head and neck are a rare group of tumors, in the United States they account for 3% of all cancers.

Nasopharyngeal carcinoma differs from others head and neck squamous cells carcinomas in epidemiology, natural history, and response to treatment.

Nasopharyngeal carcinoma displays a distinct racial and geographic distribution, which is reflective of its multifactorial etiology.

The incidence and mortality has declined over the past 30 years in many endemic areas. This finding is probably a result of a combination of lifestyle modification and advances in radiotherapy and effective systemic agents

Key words: nasopharyngeal neoplasms, Epstein Barr virus, head and neck cancer

Introducción

Los carcinomas de cabeza y cuello constituyen neoplasias poco frecuentes en comparación con los tumores de mama, pulmón, colorrectal, y próstata, representando en los Estados Unidos el 3% de todos los tumores¹, y en nuestro medio se estima en alrededor del 6%².

Los tumores de cabeza y cuello involucran un sinnúmero de tipos histológicos, localizaciones y estrategias terapéuticas con pronósticos disímiles de acuerdo al caso.

El carcinoma nasofaríngeo se diferencia de otros tumores de cabeza y cuello por su epidemiología, histología, historia natural y respuesta al tratamiento³.

Su incidencia presenta una marcada variación geográfica. Estados Unidos y Europa occidental presentan una incidencia de 0.5 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, siendo endémico en el sur de China, donde la misma puede llegar a 25 casos por 100.000 habitantes por año, con una tendencia a disminuir en los últimos 30 años³⁻⁵.

Este tumor predomina en el sexo masculino y, en zonas de alto riesgo, alcanza su pico máximo entre los 50 y los 59 años, disminuyendo a partir de entonces. En las poblaciones de bajo riesgo, la incidencia aumenta con la edad. La variación geográfica sugiere una etiología multifactorial². En los países no endémicos, el carcinoma nasofaríngeo se asocia mayormente al consumo de alcohol y tabaco⁶. En cambio, en las regiones endémicas predomina el virus de Epstein Barr como factor etiológico principal⁷.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), históricamente, ha clasificado al carcinoma nasofaríngeo en tres tipos histopatológicos⁸.

Tipo I: carcinoma de células escamosas queratinizantes (el más frecuente dentro de los no endémicos)

Tipo II: carcinoma no queratinizante diferenciado

Tipo III: carcinoma no queratinizante indiferenciado. Es el más frecuente dentro de los endémicos y se asocia fuertemente al virus de Epstein-Barr (EBV).

En el año 2005 la OMS ha agregado un nuevo subtipo histológico, los tumores basaloides. Existen pocos casos publicados. Son agresivos y de mal pronóstico⁹.

El carcinoma nasofaríngeo ha sido tratado tradicionalmente con radioterapia (RT), ya que es radiosensible y su localización anatómica dificulta el abordaje quirúrgico.

El objetivo de este trabajo fue describir la epidemiología, características clínicas, tratamientos, evolución y toxicidades de los pacientes con cáncer de *cavum* tratados en un solo centro.

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de la sección Oncología del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) desde mayo de 2011 hasta mayo de 2017. Se identificaron 273 pacientes de los cuales 24 presentaban diagnóstico de cáncer de *cavum*.

Se evaluaron las características poblacionales (edad, sexo y etnia), epidemiológicas (tabaquismo, alcohol, virus Epstein Barr), clínicas (signo, sintomatología y estadificación) y tratamientos realizados.

Los resultados se presentaron como medianas, porcentajes y valores absolutos según correspondiese.

Se realizó el análisis de supervivencia global, supervivencia libre de progresión con método de Kaplan Meir, y análisis de correlación con *log Rank test*.

Para la evaluación de la presencia del virus de Epstein Barr se utilizó, de acuerdo al uso en la práctica asistencial, hibridización *in situ* (ISH) utilizando sondas con el sistema Ventana

Bechmark Roche y carga viral ADN EBV por *real time* (PCR).

Resultados

Se identificaron 24 pacientes con cáncer de *cavum* en un período de 6 años.

La edad mediana de presentación fue 55 años (rango 29-84). Predominó el sexo masculino en el 58% de los casos. El 75% era oriundo de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires, un solo paciente de Taiwán.

Con respecto a los factores de riesgo, el 54% era tabaquistas. El virus de Epstein Barr fue evaluado en 12 pacientes, de los cuales 8 fueron positivos. Uno fue HPV serotipo 16 positivo.

Los síntomas que motivaron la consulta fueron adenomegalias cervicales en el 54%, congestión nasal en el 20%, síntomas auditivos (hipoacusia, acúfenos) en el 17% y epistaxis en 8%. EL 70% presentaba *Performance Status* 0-1 al diagnóstico.

En cuanto al subtipo histológico, se observó que el 62% de los casos fue Tipo II (no queratinizante diferenciado), el 29% tipo III (no queratinizante indiferenciado) y el 9% tipo I (queratinizante). El 69% se presentó con estadios II y III, uno solo debutó con metástasis a distancia.

El 52% de los tumores presentó estadio T avanzado (T3 24%, T4 28%) y 96% de los pacientes tenía ganglios comprometidos al diagnóstico.

Al analizar los tratamientos realizados, de los 24 pacientes, 16 realizaron quimiorradioterapia concurrente y 7, quimioterapia neoadyuvante. Uno fue metastásico de inicio, por lo que comenzó quimioterapia paliativa.

En la mayoría, la evaluación de respuesta fue con tomografía y fibrolaringoscopia al mes de finalizado el tratamiento y PET a los 3 meses.

Dentro del grupo neoadyuvancia, 4 realizaron el tratamiento en nuestro servicio, 2 con esquema TPF (cisplatino-docetaxel-5 fluorouracilo) y 2 con cisplatino-docetaxel (TP). En el grupo TPF, uno tuvo respuesta completa y otro, respuesta parcial. Ambos realizaron posteriormente RT de intensidad modulada (IMRT) (6996/7000 cGy) con quimioterapia concurrente con cisplatino semanal. En el grupo TP un paciente tuvo respuesta completa y otro respuesta parcial a la QT inducción, ambos realizaron RT IMRT (6996/7000 cGy) con quimioterapia concurrente con cisplatino semanal.

El 100% completó el tratamiento. Un paciente de cada grupo prolongó la radioterapia < 5% en el tiempo.

Con respecto a las toxicidades, el 100% presentó mucositis grado III y xerostomía grado II, y el 50% dermatitis grado II y neutropenia crítica. Un paciente requirió internación por neutropenia febril durante el tratamiento.

No se evidenció recaída o progresión en este grupo, sin embargo todos fueron diagnosticados a partir de 2015.

De los 16 pacientes que realizaron quimiorradioterapia concurrente, 73% lo hizo con técnica 3D y 27% con IMRT.

Respecto al esquema de concurrencia, el 40% utilizó cisplatino-fluorouracil cono, el 46% cisplatino monodroga y el 14% otro esquema.

El 100% completó la radioterapia. En el 68% de los casos se prolongó la misma por toxicidad y en un 29% la prolongación del mismo fue mayor al 10% del tiempo total del tratamiento estipulado.

Se observó respuesta completa en el 68% de los casos, en el 25% persistencia de enfermedad y un paciente progresó intra-tratamiento.

De los que tuvieron respuesta completa, el 12.5% recayó (recaída loco-regional) antes de los dos años.

Respecto a las toxicidades grado III-IV, el 62.5 % presentó mucositis, 31% xerostomía y 56% toxicidad hematológica, predominando la neutropenia. El 43% de estos pacientes requirió internación durante el tratamiento, dos fallecieron durante el mismo.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad mediana no fueron alcanzadas, no se pudieron demostrar diferencias en cuanto a la eficacia en las distintas modalidades de tratamientos realizados.

Discusión

En el carcinoma de *cavum* localmente avanzado (CNLA) (estadio III, IVA y IVB), el tratamiento multimodal es estándar^{10,11}. Esto incluye quimiorradioterapia concurrente, adyuvante, y en algunos casos seleccionados, inducción.

La quimiorradioterapia concurrente es el tratamiento estándar, hay evidencia que demuestra la superioridad en términos de control local y supervivencia en los tumores localmente avanzados, comparado con la radioterapia como modalidad única^{10,12}.

En un metanálisis de tumores de *cavum* (MAP-NPC), se analizaron 1834 pacientes de 7 trabajos aleatorizados que utilizaron QT concurrente con RT (sin adyuvancia o inducción) vs. radioterapia, demostrando un beneficio significativo en supervivencia global (SG) en las ramas concurrentes vs. radioterapia (SG 10 años 58.7% vs. 50.5%, HR 0.80, IC95% 0.70-0.93)¹⁰.

Un beneficio similar se observó en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años (51.8% vs. 44.3%).

En nuestra serie de casos se observaron resultados similares en los pacientes que realizaron quimiorradioterapia. Si bien no se alcanzó la mediana de SG y SLE, pudimos observar que el 57% (9 pacientes) se encuentra libre de enfermedad con un seguimiento mayor de 2 años.

En el trabajo del intergrupo 0099¹², que evaluó la eficacia del tratamiento concurrente con quimiorradioterapia, se observó mucositis grado III-IV en el 37% de los pacientes asignados a la rama combinada.

En nuestra serie, el grupo que realizó tratamiento concurrente presentó mayor toxicidad respecto al estudio pivotal (62.5% mucositis grado III-IV y 43% requirió internación). Probablemente esto esté en relación a que la quimioterapia concurrente utilizada fue cisplatino-fluorouracilo en el 40%. Sin embargo, en el 100% de los casos se logró completar la radioterapia, aunque un 29% debió prolongar el tiempo de duración de la misma más de un 10%.

Con respecto a la QT adyuvante, luego de la RT, su utilización es controversial; estudios aleatorizados no han demostrado mejoría en SG^{13,14}.

Se ha publicado un estudio fase III que incluyó 508 pacientes con CNLA, que realizaron QT/RT concurrente con cisplatino semanal y fueron aleatorizados a QT adyuvante (cisplatino-fluorouracilo) vs. observación. Luego de un seguimiento de 68 meses, no se demostró beneficio en supervivencia global ni supervivencia libre de recaída a 5 años^{15,16}.

A pesar de que la QT/RT concurrente seguida de QT adyuvante reduce la mortalidad específica por CNLA, no demostró beneficio en supervivencia global debido al aumento de mortalidad por otras causas (toxicidad aguda, infección)¹⁷.

Si bien hay controversias respecto al uso de QT adyuvante posterior a la radioterapia

concurrente con quimioterapia, su toxicidad dificulta su utilización.

Si aún hay dudas con respecto al uso de adyuvancia, el rol de la inducción es aún más incierto. En los últimos años, extrapolando lo que se realiza en tumores de cabeza y cuello de otras localizaciones, ha aumentado la indicación de quimioterapia neoadyuvante, con la ventaja de disminuir el volumen tumoral rápidamente, mejorando los síntomas y disminuyendo el campo de la radioterapia.

El meta-análisis MAC-NPC que incluyó datos de 1039 pacientes de seis estudios aleatorizados¹⁰, evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la SLE con quimioterapia secuencial en comparación con RT sola o quimiorradioterapia concurrente (47% vs. 39% a los 5 años, HR 0.81, IC 95%: 0.69-0.95). Sin embargo, la diferencia en SG no fue estadísticamente significativa (57 vs. 55% a los 5 años, HR 0.96; IC 95% 0.80-1.16).

Dos estudios fase III compararon los regímenes secuenciales con quimiorradioterapia. El estudio de la Universidad Sun Yat-sen en China, aleatorizó 480 pacientes con CNLA estadio III-IVB, a una rama con quimioterapia de inducción con tres ciclos de docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (TPF) seguido de cisplatino concurrente más RT o a una rama con RT con cisplatino concurrente¹⁸.

Este estudio demostró beneficio tanto en supervivencia libre de recaída (SLR 80% vs. 72%, HR 0.68; IC95% 0.48-0.97) y SG (SG 92% vs. 86%, HR 0.59; IC95% 0.36-0.95) a 3 años y disminuyó la incidencia de metástasis a distancia.

No se han informado toxicidades tardías, punto controversial debido a las dosis altas de cisplatino utilizadas.

En otro estudio, 476 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos ciclos de QT neoadyuvante con cisplatino y fluorouracilo (PF) seguido de quimiorradioterapia o QT/RT concurrente¹⁹. Se demostró beneficio para la rama neoadyuvancia en SLR (82 vs. 74%, HR 0.67; IC95%, 0.47-0.95) a 3 años, no en SG.

Sin embargo, este estudio es criticado por una peor calidad de radioterapia en la rama concurrente, lo cual podría beneficiar a la rama neoadyuvante.

En nuestra serie, ningún paciente que realizó inducción progresó durante la misma.

Por otro lado, se observó que la mayoría completó la radioterapia en tiempo y forma a diferencia del grupo QT/RT y uno solo requirió internación por neutropenia, pero esto puede estar sesgado por la selección de los pacientes para la inducción (edad y PS).

La quimioterapia de inducción es mejor tolerada que la quimioterapia adyuvante, y la intensidad de la dosis alcanzada es mayor. Por lo tanto, algunos expertos eligen la inducción para tumores primarios de gran tamaño (T4) o para enfermedad ganglionar avanzada (N3).

En los últimos años se ha demostrado el rol pronóstico de la persistencia de ADN del virus de Epstein-Barr al finalizar el tratamiento con quimiorradioterapia.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos para individualizar el rol de éste en la selección de pacientes para realizar tratamiento de quimioterapia adyuvante^{20,21}.

En conclusión, nuestro trabajo muestra resultados similares a las series publicadas.

En los últimos años evidenciamos un aumento en la indicación de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia IMRT.

Reconociendo el limitado número de pacientes que presenta nuestra serie, se pudo observar que el grupo de QT/RT presentó mayor toxicidad, evidenciada en una prolongación del período de radioterapia y mayor número de internaciones por complicaciones. Esto en parte puede estar explicado por el esquema de quimioterapia concurrente utilizado (40% combinación de cisplatino y fluorouracilo) y por la técnica de radioterapia (73% radioterapia 3D).

La IMRT se asoció con mejoría de la supervivencia y de las toxicidades²².

Se requerirán nuevos ensayos antes de que la quimioterapia de inducción sea utilizada como estándar en el carcinoma nasofaríngeo.

Por lo pronto, creemos que debe considerarse esta estrategia para el tratamiento de los tumores localmente avanzados, con alta chance de enfermedad metastásica o componente ganglionar voluminoso y un *Performance Status* adecuado.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Siegel R, Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7-30.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359-86.
3. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1765-77.
4. Lee AW, Foo W, Mang O, *et al.* Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer* 2003; 103:680-5.
5. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:421-9.
6. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, *et al.* Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:587-93.
7. Raghupathy R, Hui EP, Chan AT. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:149-53.
8. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization Classification of Tumours, 2005. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
9. Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology* 2000; 38:208-11.
10. Blanchard P, Lee A, Marguet S, *et al.* Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015; 16:645-55.
11. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, *et al.* What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35:498-505.
12. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, *et al.* Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.
13. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, *et al.* Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6:1401-10.
14. Chi KH, Chang YC, Guo WY, *et al.* A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1238-44.
15. Chen L, Hu CS, Chen XZ, *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.
16. Chen L, Hu CS, Chen XZ, *et al.* Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; 75:150-8.
17. Lee AW, Tung SY, Chua DT, *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.
18. Sun Y, Li WF, Chen NY, *et al.* Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1509-20.
19. Cao SM, Yang Q, Guo L, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; 75:14-23.
20. Hui EP, Ma BB, Chan KC, *et al.* Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA and ERCC1 single nucleotide polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2015; 121:2720-9.
21. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Hui PE, *et al.* A multicenter randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma with residual plasma EBV DNA following primary radiotherapy or chemoradiotherapy. ASCO Meeting Library. En: <https://meetinglibrary.asco.org/record/69618/abstract>; consultado el 3/7/2017.
22. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016; 387:1012-24.