
Reporte Original

Caracterización clínica y epidemiológica del carcinoma nasofaríngeo y su relación con el virus Epstein-Barr

Nasopharyngeal carcinoma and its relationship with the Epstein-Barr virus, clinical and epidemiological description

Alejandro José Fonseca Pichs¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9217-0725>

Nélido González Fernández²

Maiquel Pérez Valerino²

Pavel Rocha Remón¹

Aliannys Rodríguez Tenreiro¹

¹Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus, Cuba.

²Instituto de Oncología y Radiobiología, Ciudad de la Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: apichs@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: El carcinoma nasofaríngeo es el tumor maligno más frecuente del *cavum*. Estos tumores se diferencian de otros carcinomas epidermoide de la cabeza y cuello por su histología característica y su relación con el virus de Epstein-Barr.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente el carcinoma de nasofaringe y su relación con el virus Epstein-Barr, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Ciudad de la Habana, en el período de enero a diciembre de 2012.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo; se trabajó con un total de 16 historias clínicas. Se observaron variables como edad, sexo, tipo histológico, estadiamiento clínico, presencia del virus Epstein-Barr en el tumor, tratamiento aplicado, respuesta al tratamiento, recaída y estado del paciente.

Resultados: El 50 % tenían entre 45-55 años de edad, 75 % eran hombres, el 50 % diagnosticados con tipo 3, 100 % negativo a la inmunohistoquímica para virus Epstein-Barr, predominó la etapa III con 43.75 %, el 56.25 % de los casos se trataron con radio-quimioterapia más quimioterapia, el 50 % tuvo respuesta completa, la recaída fue de 37.50 % y el 68.75 % de los pacientes estaba vivo a los 60 meses.

Conclusiones: En esta pequeña población con carcinoma nasofaríngeo, la totalidad de la población fue negativa a la presencia de virus Epstein-Barr por técnicas de inmunohistoquímica, por lo que su negatividad se hizo representativa en los tipo 3 y etapas avanzadas y no tuvo impacto en la respuesta al tratamiento y la supervivencia global.

DeCS: CARCINOMA NASOFARÍNGEO; HERPESVIRUS HUMANO 4.

Palabras clave: Carcinoma nasofaríngeo; virus Epstein-Barr; nasofaringe; *cavum*; herpesvirus humano 4.

ABSTRACT

Background: Nasopharyngeal carcinoma is the most common malignant tumor of the *cavum*. These tumors differ from some other epidermoid carcinomas of the head and neck by their histology features and their Epstein-Barr virus relationship.

Objective: To describe clinically and epidemiologically the nasopharyngeal carcinoma and its relationship with the Epstein-Barr virus, at the National Institute of Oncology and Radiobiology, Havana City, from January to December 2012.

Methodology: A retrospective study was conducted; with a total of 16 medical records. Variables such as age, sex, histological type, clinical staging, and presence of Epstein - Barr virus in the tumor, applied treatment, response to treatment, relapse and patient status were observed.

Results: 50 % were between 45-55 years old, 75 % were men, 50 % diagnosed with type 3, 100 % negative to Epstein-Barr virus immunohistochemistry, stage III predominated with 43.75 %, 56.25 % of the cases were treated with radio-chemotherapy plus chemotherapy, 50 % had a complete response, relapse was 37.50 % and at 60 months 68.75 % of the patients were still alive.

Conclusions: In this small population with nasopharyngeal carcinoma, the entire population was negative to the presence of Epstein-Barr virus applying immunohistochemical techniques, so its negativity became representative in type 3 and advanced stages and had no impact on the treatment response and overall survival.

MeSH: NASOPHARYNGEAL CARCINOMA; HERPESVIRUS 4 HUMAN.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus; nasopharynx; cavum; herpesvirus 4 human.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma nasofaríngeo es el tumor maligno más frecuente del *cavum*.⁽¹⁾ Este cáncer ha afectado al hombre desde la antigüedad. El caso más antiguo data de 3000-3500 años a.C., en el noreste de África. En 1963 en el laboratorio de Cambridge; se estudiaron varios cráneos de la tercera y quinta *Kingdom Pyramid Age* de 5000 años a.C. donde encontraron zonas de destrucción y reabsorción ósea las cuales se atribuyeron a un carcinoma nasofaríngeo.^(1,2)

En 1921 proporcionó la primera publicación médica de China sobre el carcinoma nasofaríngeo.^(1,2)

La incidencia del carcinoma nasofaríngeo varía considerablemente en las distintas partes del mundo. En Europa; esta entidad representa menos del 5 % de todos los cánceres de la cabeza y el cuello, mientras que en la población cantonesa de China representa entre el 18 y 20 % de las neoplasias de esta región anatómica.⁽²⁾ Estos tumores se diferencian de otros carcinomas epidermoide de la cabeza y cuello por su histología característica, su relación con el virus de Epstein-Barr (VEB), por su clínica inicial inespecífica y su alta tendencia a metastatizar a nivel regional y a distancia.⁽³⁾

En Estados Unidos el rango de presentación sigue una curva bimodal con dos picos de máxima incidencia, el mayor entre los 20 y 29 años y el segundo entre los 60 y 69 años. La distribución geográfica descrita sugiere un factor racial en la etiología del cáncer de nasofaringe.⁽⁴⁾ Este carcinoma es poco frecuente en el hemisferio occidental con una incidencia de 1/100 000 habitantes; estas regiones son consideradas zonas de bajo riesgo.^(3,4) Cuba pertenece a este último grupo de países, donde la incidencia se encuentra en 0,8/100 000 habitantes, con una relación hombre mujer de 3:1.^(5,6)

En cuanto a la etiología ambiental, desde 1966 Old y cols. descubren la relación entre el virus Epstein-Barr y el cáncer nasofaríngeo, utilizando hibridación in situ y anticometo de inmunofluorescencia. Baumforth y cols. en 1999 confirman la infección de las células tumorales por el virus. Otros autores también contribuyeron al desarrollo de investigaciones que definen la relación del virus y el cáncer en esta localización.⁽⁷⁾

Relacionado con el tipo histológico también se puede hablar de diferencia en determinadas zonas geográficas. Se describe un predominio del tipo indiferenciado o diferenciado no queratinizante para las áreas endémicas, mientras que el carcinoma epidermoide queratinizante es más frecuente en zonas no endémicas.^(3,7,8)

El carcinoma de nasofaringe constituye uno de los problemas de salud que afecta la población cubana. La problemática en el INOR es: ¿Cuál será la caracterización clínica y epidemiológica en el carcinoma nasofaríngeo y su relación con el virus Epstein-Barr?

Para el desarrollo de este estudio se trazó como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente el carcinoma de nasofaringe y su relación con el virus Epstein-Barr, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Ciudad Habana, en el período de enero a diciembre de 2012.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) durante el período de septiembre de 2016 a julio de 2017.

El universo quedó constituido por 16 historias clínicas pertenecientes a pacientes que fueron diagnosticados histopatológicamente con carcinoma de nasofaringe y recibieron tratamiento y seguimiento en la institución (INOR) durante el período comprendido de enero a diciembre 2012. Las variables fueron: edad, sexo, clasificación histopatológica (Tipo I, II y III), estadiamiento clínico (teniendo en cuenta la T, extensión tumoral, N; extensión ganglionar y M, metástasis a distancia.), presencia del virus Epstein-Barr, tratamiento aplicado (RT, RT y QT concurrente y QT adyuvante, RT y QT concurrente y QT sola), respuesta al tratamiento (Respuesta objetiva, completa o parcial), recaída de la enfermedad (Presencia de la enfermedad pasado los seis meses, luego de una respuesta completa, confirmada y no confirmada) y estado del paciente a los 60 meses.

Se estudiaron muestras de carcinoma de nasofaringe fijadas en formol neutro tamponado e incluidas en parafina, procedentes del Departamento de Anatomía Patológica del INOR. Se seleccionaron los bloques de parafina con fragmentos de tumor, a partir de la revisión por un patólogo de las láminas coloreadas con hematoxilina-eosina. A partir de los fragmentos de tejidos fijados en formol neutro tamponado e incluidos en parafina se determinó la expresión del marcador en estudio por inmunohistoquímica.

Manejo de los datos: A partir de las copias de los CR-D se introdujo los datos en la base confeccionada con este propósito en el sistema EPI-INFO.

Las variables se procesaron con estadística descriptiva y fueron expuestas en tablas de contingencia de simple y de doble entrada y en texto.

A través del paquete Microsoft Windows, Versión 10.6 SPSS se realizó el análisis estadístico y las tablas de contingencia.

Se preservó el cumplimiento ético de las investigaciones biomédicas promulgados en la Declaración de Helsinki y el Informe de Belmont. Antes de comenzar la recogida de información se solicitó la aprobación de la institución, garantizando que los datos recogidos serían solo utilizados con fines investigativos, docentes y asistenciales. Se garantizó la confidencialidad de la información. Se recogieron los datos en el modelo de recolección de datos.

RESULTADOS

Se trabaja con una pequeña serie de casos, 16 historias clínicas pertenecientes a pacientes diagnosticados histopatológicamente con carcinoma de nasofaringe, en el INOR en el año 2012. Al describir las variables demográficas edad y sexo, se observó un predominio del grupo de edad entre los 45-55 años (50 %); el sexo más afectado fue el masculino (75 %) con una proporción de 3:1.

Al aplicar la clasificación de la OMS para el carcinoma de nasofaringe, teniendo en cuenta la diferenciación celular, se observó que aparece con más frecuencia el tipo histológico 3 (carcinoma indiferenciado) con el 50 %, seguido del tipo 2 con el 37.50 %.

Se observa que predominaron los tumores estadiados como T2 y T3 con el 37.50 % cada uno, la invasión ganglionar estuvo más representada por la N1 con el 31.25 % de los casos, así como la no existencia de metástasis a distancia en el 87.50 % de los pacientes. La etapa clínica predominante fue la III, en el 43.75 % de los casos, a expensas del predominio del tamaño tumoral (T3), invasión ganglionar (N1) y la metástasis a distancia (M0). (Tabla 1)

En esta serie de 16 casos se determinó la presencia del virus Epstein-Barr en el tumor y su relación con el tipo histológico, mediante técnica de inmunohistoquímica, es de destacar que en los estudios de inmunohistoquímica el 100 % de la población resulta negativa a la presencia del virus, lo que hace al tipo 3 el más representativo con este resultado en el 50 % de los casos, al ser 8 pacientes diagnosticados histopatológicamente como carcinomas indiferenciados.

De manera similar al relacionar la etapa clínica con la presencia del virus Epstein-Barr, al ser el 100 % de los casos negativos, la etapa más representada fue el estadio III, con 7 pacientes para un 43.75 % de los casos.

Tabla 1 - Estadiamiento clínico del carcinoma nasofaríngeo.

Estadiamiento clínico n=16											
T.	n.º	%	N.	n.º	%	M.	n.º	%	Etapa	n.º	%
Tx	-	-	Nx	-	-	M0	14	87.50	I	-	-
T0	-	-	N0	3	18.75				II	3	18.75
T1	1	6.25	N1	5	31.25				III	7	43.75
T2	6	37.50	N2	3	18.75	M1	2	12.50	IVa	1	6.25
T3	6	37.50	N3a	4	25.00				IVb	3	18.75
T4	3	18.75	N3b	1	6.25				IVc	2	12.50

El tratamiento con quimioterapia-radioterapia concurrente y quimioterapia adyuvante, fue el más usado, en el 56.25 % de los pacientes, seguido de la quimioterapia-radioterapia concurrente en el 25 % de los casos, justificado por ser los protocolos de tratamiento del INOR para cada estadiamiento. (Tabla 2)

Tabla 2 - Tratamiento aplicado a pacientes con carcinoma nasofaríngeo.

Conducta de tratamiento	Pacientes	
	n.º	%
Quimioterapia-radioterapia y quimioterapia adyuvante	9	56.25
Quimioterapia-radioterapia concurrente	4	25
Radioterapia sola	1	6.25
Quimioterapia 1ra opción	2	12.50
Total	16	100

En cuanto a la respuesta al tratamiento el 50 % de los casos presentó una respuesta total, y a los 60 meses del total de los pacientes con respuesta completa el 62.50 % no tenía confirmada la recaída de la enfermedad, destacando que no hay variaciones en los resultados al relacionarlo con la presencia del virus Epstein-Barr en el tumor ya que el total de la población resultó negativa a al inmunohistoquímica. (Tabla 3)

Al identificar el estado de los pacientes a los 60 meses se constata que el 68.75 % de los pacientes se encontraban vivos, sin repercusión en estos resultados al relacionarlos con la presencia del virus Epstein-Barr en la supervivencia global, al ser todos los casos negativos en la inmunohistoquímica.

Tabla 3 - Respuesta al tratamiento y recaída de la enfermedad a los 60 meses según presencia del virus Epstein-Barr en el tumor.

Respuesta al tratamiento				Recaída a los 60 meses			
Completa		Parcial		Confirmada		No confirmada	
n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
8	50	8	50	3	37.50	5	62.50

DISCUSIÓN

El carcinoma de nasofaringe es una entidad patológica que deviene en su historia natural, consecuencias destructivas tanto anatómicas como funcionales para los pacientes, y psicológicas para paciente y familiar.

En el desarrollo de esta investigación el grupo de edad más afectado coincide con las edades de presentación descritas en la literatura para áreas no endémicas; estas se caracterizan por un incremento con la edad por encima de 50 años hasta un pico entre los 60-69 años. ⁽²⁻⁴⁾

Coincide con el estudio realizado por Pérez Plasencia ⁽⁹⁾ del Hospital Clínico de Salamanca, donde la mayor frecuencia se presenta a partir de los 50 años hasta los 70 años de edad, con una afectación de 25 % en las edades entre 60 y 70 años y de 7.5 % en mayores de 70 años.

Contrariamente Adham M y cols. ⁽¹⁰⁾ en una investigación refiere edades menores que las encontradas. Reporta que más del 80 % de los pacientes son diagnosticados entre los 30 y 59 años, y exhibe un pico de presentación menor; entre los 40 y 49 años. Ellos observan un significativo número de casos (20 %) menores de 30 años.

Fei Kong y cols. ⁽¹¹⁾ estudian los efectos de la Radioterapia en pacientes con cáncer de nasofaringe en un área endémica y reportan un 56 % de pacientes menores de 51 años.

Respecto al género todas las investigaciones ^(9,12,13) coinciden en que existe una desigualdad en la presentación que se manifiesta en un mayor porcentaje de afectados en el sexo masculino con respecto al femenino. Zúñiga y cols. ⁽¹²⁾ en estudio realizado en México, encuentran un 86 % de pacientes masculinos y un 14 % de femeninas. Pérez Plasencia ⁽⁹⁾ refiere un 37.5 % de mujeres afectadas y un 62.5 % de hombres. Los resultados de Medina González y cols. ⁽¹³⁾ muestran una similitud con esta investigación en cuanto a la relación hombre/ mujer de 3:1.

El carcinoma indiferenciado (Tipo 3) se observa como el tipo histopatológico más frecuente lo que coincide con lo planteado en la literatura; ⁽⁹⁾ Pérez Plasencia ⁽⁹⁾ refiere igual predominio con un 80 %, aunque esta cifra es superior a la de esta investigación.

Adham M y cols. ⁽¹⁰⁾ describen el tipo 3 como el más frecuente, reportando cifras superiores de alrededor del 85 %, similar que en esta investigación, aunque los porcentos son inferiores, y en segundo lugar se encuentra el tipo 1 con un 12.7 %, no así en este estudio donde el tipo 2 fue el segundo grupo más representativo.

El estadiamiento clínico, en estudios como los de Zhang ⁽¹¹⁾ hallaron un 37.8 % de T3 y un 32.4 % de T4, y con menos frecuencia describe T1 y T2 con un 19.7 % y 10.1 % respectivamente. Pérez Placencia ⁽⁹⁾ también encuentra predominio de pacientes diagnosticados con tumores primarios avanzados (T3 27% y T4 45%), esto coincide en aspectos con esta investigación donde también predomina el T3, sin embargo, estuvo seguido en representatividad por los T2.

Diferentes resultados obtienen Sahin y cols. ⁽¹²⁾ quienes reportan un mayor porcentaje de T2 y T1 con un 46 % y 28 % respectivamente.

Coincidimos con la literatura que plantea que la peculiar localización anatómica, la especial biología y la compleja clínica de estos tumores provocan que los pacientes sean diagnosticados en estadios avanzados. ^(3,4,12-14)

La alta frecuencia de aparición de invasión ganglionar encontrada en la investigación coincide con Escamilla Carpintero ⁽¹⁵⁾ quien publica resultados similares a este estudio con un 76 % de pacientes con adenopatías regionales. Pérez Placencia ⁽⁹⁾ reporta que el 20 % de los casos no presentan adenopatías coincidiendo con los resultados obtenidos en el presente estudio y también concuerda con Zhang y col ⁽¹¹⁾ quienes encuentran más frecuentes los N 1 con un 50 %.

En cuanto a la metástasis a distancia este autor obtuvo resultados ligeramente diferentes al encontrado por Coscarón Blanco E y cols., ⁽¹⁶⁾ quienes reportan un 5 % de metástasis en el momento del diagnóstico. Este resultado es ligeramente menor que el referido en la literatura ^(3,4) donde se plantea que la metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello se sitúa en torno al 10 % y que es más frecuente en los tumores de nasofaringe especialmente cuando existe afectación ganglionar o si son de gran tamaño, lo que coincide con los porcentajes obtenidos en este estudio.

El predominio de los pacientes en etapas III y IV de la enfermedad se corresponde con Ning Zhang ⁽¹¹⁾ que describe de las etapas III un 49.5 % y en estadio IV A un 33.0. Escamilla Carpintero ⁽¹⁵⁾ en su revisión encuentra cifras muy similares, 42 % de los pacientes de estadio III y un 34 % de estadio IV.

Aunque en Cuba está bien diseñado el sistema de salud, llegan los etapas avanzadas de carcinoma nasofaríngeo, al juicio del autor, puede estar determinado por diferentes aspectos que dependen del paciente como pudiera ser, el restarle importancia a signos como la adenopatía cervical y a obstrucciones nasales, dependientes de los profesionales que tratan las patologías de las zona, que carecen de pensamiento oncológico y la enfermedad es subtratada como patologías benignas en múltiples ocasiones, a lo que se suma el difícil absceso a la región anatómica y la necesidad de equipamiento de alto costo y tecnología para la detección en etapas tempranas de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes reciben quimio-radioterapia concurrente y quimioterapia adyuvante. Estos resultados coinciden con los descritos por Escamilla Carpintero ⁽¹⁵⁾ donde reporta que el 55 % de los casos de su estudio reciben este esquema. Mucha de la literatura consultada hace referencia a este tipo de tratamiento y coinciden en que es el indicado para los pacientes en etapas avanzadas. ^(12,17,18)

Esto está justificado por el alto porcentaje de pacientes de esta serie en etapas III y IV.

Los estudios del *Intergroup* 0099 para el tratamiento oncoespecífico del carcinoma nasofaríngeo, proponen el esquema de quimio-radioterapia y quimioterapia adyuvante el que se utiliza como standard para el tratamiento de la enfermedad loco-regional avanzada. ⁽¹⁸⁾

La respuesta al tratamiento arroja resultados similares a los publicados por Zúñiga Orlich ⁽¹⁹⁾ quien publica en la revista médica de Costa Rica y Centroamérica una remisión completa en el 57 % de los casos, lo que hace similares los resultados de la respuesta objetiva. Moreno ⁽²⁰⁾ de la Clínica

Universitaria de Navarra reporta cifras ligeramente superiores con un 64 % de los pacientes, y 9 % con progresión de la enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad y global en esta investigación es superior a la expuesta por Pérez Plasencia ⁽⁹⁾ quien reporta un porcentaje de supervivencia a los cinco años de 37.04 %, consecuentemente con altos porcentajes de respuesta parcial y recaída, pero coincide con el obtenido por Fei Kong ⁽¹³⁾ que encuentra un 73 % y con Wang que exhibe un 77.1 %, con porcentajes similares en la respuesta al tratamiento. Muy inferior resultado es reportado por Rodríguez Ceferina ⁽²¹⁾ en la misma Institución, pero en el año 1970 con un 22 % de supervivencia, en pacientes tratados con radioterapia sola.

El menor porcentaje de supervivencia en la clasificación histopatológica tipo 1 de la OMS, lo que se corresponde con lo referido en la literatura que plantea que el carcinoma queratinizante tiene un comportamiento agresivo y posee el más alto índice de muertes por tumores primarios no controlados. ^(5,20) Por su parte Coscarrón Blanco plantea que no existe demostración fehaciente de la influencia en la respuesta y supervivencia en función del tipo histológico de la OMS. ⁽¹⁶⁾ En este estudio no parece relacionarse el tipo histológico con la supervivencia, los pacientes fallecidos fueron indistintamente de diferentes clasificaciones histológicas.

Es de destacar que los resultados de esta investigación para dar salida a los objetivos se relacionaron con la presencia de virus Epstein-Barr en la lesión tumoral, en estudio en parafina, mediante técnicas de inmunohistoquímica, los cuales dieron como resultado el 100 % de los casos negativos, lo que hace entonces un predominio del tipo 3 histológicamente y las etapas avanzadas (III y IV), y no tuvo repercusión sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia libre de enfermedad y global. Esto no coincide con el resto de la literatura mundial. ^(3,7,16,21,22)

CONCLUSIONES

En esta pequeña población con carcinoma nasofaríngeo la sexta y séptima décadas de la vida son las más afectadas, al igual que el predominio del sexo masculino. La variante histológica tipo 3 y las etapas avanzadas fueron predominantes. A destacar, hay que señalar que la totalidad de la población fue negativa a la presencia de virus Epstein-Barr por técnicas de inmunohistoquímica, por lo que su negatividad se hizo representativa en los tipo 3 y etapas avanzadas, hubo un predominio de los pacientes sin recaída de la enfermedad y no tuvo impacto en la respuesta al tratamiento y la supervivencia global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcalde J, Basterra J, Rey J, Ruba D. Carcinoma de rinofaringe. En: Basterra J. Carcinomas de faringe. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas; 2007.p.59-100.
2. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin. j. cancer [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 22];31(4):185-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777476/pdf/cjc-31-04-185.pdf>
3. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Carcinoma de Nasofaringe. En: Cortés-Funes Hernán, Colomer Bosch. Tratado de oncología. Barcelona: P. Permanyer;2009.p.209-23
4. Suárez Nieto C, Gil-Carcedo García LM, Algarra JM, Medina JE, Ortega del Álamo P, Trinidad Pinedo J. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. 3162 p.
5. Lalwani Anil K. Diagnóstico y tratamiento en otorrinolaringología. Cirugía de cabeza y cuello. 2.a ed. New York: McGraw-Hill; 2009.1028.p.
6. Arredondo López M, Rodríguez Abreu D, Michuli Roca, Salazar S. Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología. Carcinoma de nasofaringe [Internet]. La Habana: Instituto de oncología; 2002. [citado 11 jul 2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/oncologia/files/2010/03/nasofaringe.pdf>
7. Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM. Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management [Internet]. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2017 Ago 11]. 320.p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-92810-2>
8. Baert AL, Brady LW, Heilmann HP, Knauth M, Molls M, Nieder C, et al. Nasopharyngeal Cancer.1ra ed. New York. Springer Heidelberg Dordrecht;2010.
9. Pérez Plasencia D, Gómez González JL, Santa Cruz Ruiz S, Muñoz Herrera A, Mateos Pérez Flores T, Pardal JL. Estudio clínico descriptivo de 40 pacientes con Carcinoma de Nasofaringe en estadio avanzado en un área de bajo riesgo epidemiológico. Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]. 2002 [citado 11 ago 2016];53: 473-480. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-102-pdf-S0001651902783398>
10. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin J Cancer [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 20];31(4):185-96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777476/>
11. Zhang N, Liang SB, Deng YM, Lu RL, Chen HY, Zhao H, et al. Primary tumor regression speed after radiotherapy and its prognostic significance in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. BMC Cance [Internet]. 2014 [cited 2016 May 24];14:136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943409/>
12. Ozyar E, Dizman A, Esassolak M, Ikizler A, Yildirim C, Caloglu M, et al. Patterns of Care Study in Turkish Nasopharyngeal Cancer Patients (NAZOTURK): A Turkish Radiation Oncology Association Head and Neck Cancer Working Group Study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [cited 2016 Nov 22];93(3):E314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.1346>

13. Kong F, Cai B-Z, Chen X-Z, Zhang J, Wang Y-M. Prognostic factors for survival of patients with nasopharyngeal carcinoma following conventional fractionation radiotherapy. *Experimental and Therapeutic Medicine* [Internet]. julio de 2013 [cited 2016 Nov 22];6(1):57-60. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2013.1100>
14. Instituto Nacional del Cáncer. Cancer de nasofaringe [Internet]. Chicago: INC;2015. [citado 11 jul 2017]. [Actualizado 2015 jul 13]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/tratamiento-nasofaringe-pdf>.
15. Escamilla Carpintero Y, Aguilà Artal AF, Bonfill Abella T, Mur Restoy E, Díaz Argüello JJ. Carcinoma nasofaríngeo. Revisión retrospectiva de 23 años en nuestro centro. *ORL Aragon* [Internet]. 2015 [citado 11 jul 2017];18(1):15-20. Disponible en: <http://www.saorl.org/catalogo.aspx?idArea=40&idPadre=0&idNodo=138&idParrafo=441>
16. Coscarón Blanco E, Martín Garrido EP. Carcinoma epidermoide de nasofaringe. *Jano* [Internet] 2011 [citado 11 jul 2017];45-53. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6072872/carcinoma-epidermoide-de-nasofaringe>
17. Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F. Clinical Characteristics of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma in High-Incidence Area. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 22];2012:1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289855/>
18. Spratt DE, Lee N. Current and emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets ther.* [Internet]. octubre de 2012 [cited 2016 Nov 22];5;297-308. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484899/pdf/ott-5-297.pdf>
19. Zúñiga Orlich A, Rodríguez Rodríguez C, Gamboa Chaves AY. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica* [Internet]. 2016 [citado 29 de enero de 2018];73(618):41-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=66643>
20. Moreno M, Salgado E, Azinovic I, Cañón RM, López-Picazo JM, Beltrán C, et al. Carcinoma de nasofaringe localmente avanzado: resultados finales del tratamiento de quimiorradioterapia seguido de quimioterapia complementaria. *Rev Oncología* [Internet]. 2000 [citado 2015 jul 12];2:301-30. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F02979593.pdf>
21. Tan I, Chang ET, Chen C-J, Hsu W-L, Chien Y-C, Hildesheim A, et al. Proceedings of the 7th Biannual International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma 2015. *BMC Proceedings* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 22];10(S1). Available from: <http://bmcproc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12919-016-0001-5>
22. Tsang CM, Deng W, Yip YL, Zeng MS, Lo KW, Tsao SW, et al. Epstein Barr Virus infection an persistence in nasopharyngeal epithelial cells. *Chin. j. cancer* [Internet]. 2014 [cited 2016 Nov 22];33(11):549-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4244318/>

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 25/01/19

Aprobado: 12/05/19



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-
NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)