

## *Linfoepiteliomas: Aspectos Clínicos e Terapêuticos*

### *Lymphoepitheliomas: Clinical and Therapeutical Aspects*

***Fabrizio Ricci Romano\**, *Marcelo Longman Mendonça\*\**, *Rafael Burihan Cahali\*\**,  
*Richard Louis Voegels\*\*\**, *Luiz Ubirajara Sennes\*\*\*\**, *Ossamu Butugan\*\*\*\*\**.**

\*Médico Estagiário da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

\*\*Doutorando do Curso de Pós-graduação em Otorrinolaringologia da FMUSP.

\*\*\*Médico Assistente Doutor da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

\*\*\*\*Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

\*\*\*\*\*Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

Trabalho realizado na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP – Serviço do Prof. Aroldo Miniti. Apresentado como tema livre no I Congresso Triológico de ORL, em São Paulo, novembro de 1999.

Endereço para correspondência: Dr. Fabrizio Ricci Romano – Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 6º andar, sala 6021 São Paulo – SP – Telefone – Fax (11) 3088-0299.

Artigo recebido em 10 de março de 2001. Artigo aceito em 2 de maio de 2001.

## RESUMO

### Introdução.

Devido aos diferentes tipos de epitélio e tecidos, a nasofaringe pode abrigar uma grande variedade de neoplasias. Exceto em áreas endêmicas, como o Sudeste da China, os tumores desta região são raros. Apesar do carcinoma indiferenciado de nasofaringe (linfoepitelioma) apresentar boa resposta à radioterapia, os pacientes continuam tendo um prognóstico ruim, principalmente devido ao diagnóstico tardio.

### Objetivo.

O objetivo deste estudo foi relatar nossa experiência com pacientes portadores de linfoepiteliomas, ressaltando as principais características clínicas e a evolução natural da doença, bem como os resultados terapêuticos a longo prazo.

### Material e método.

A análise retrospectiva dos prontuários de 16 pacientes atendidos em nosso serviço com diagnóstico de linfoepiteliomas mostraram uma clara predominância do sexo masculino.

### Resultado.

O quadro clínico predominante foi de epistaxe e obstrução nasal (68,7%), além de sintomas de obstrução tubárea (62,5%). Os métodos diagnósticos mais usados foram a nasofibrosopia e a tomografia computadorizada. Todos os pacientes foram submetidos à radioterapia e em quatro pacientes não se obteve um controle satisfatório da doença.

### Conclusão.

Concluímos que estes sinais e sintomas devem suscitar a suspeita de um tumor nasofaríngeo, lembrando que o estadiamento é o fator prognóstico mais importante. Assim, esperamos alertar os colegas para a detecção mais precoce do tumor com consequentemente melhora nos resultados terapêuticos.

### Unitermos.

nasofaringe, linfoepiteliomas, radioterapia.

## SUMMARY

### Introduction and aim

Due to its different kinds of epithelium and tissues, the nasopharynx can be the origin of a wide range of neoplasms. With the exception of endemic areas, such as the southeast of China, the tumors of this region are rare. Although the nondifferentiated carcinoma of the nasopharynx, or lymphoepithelioma, has a good response to radiotherapy, the patients continue to have poor prognosis, mostly because of late diagnosis.

### Aim

The purpose of this study was to describe our experience with the clinical and therapeutic aspects of patients with the diagnosis of lymphoepithelioma.

### Material and method

A retrospective study of the medical charts of 16 patients with lymphoepitheliomas treated at our department was performed.

### Results

There was a clear male predominance and most patients presented with epistaxis and nasal obstruction (68,7%). Signs of tubareal dysfunction were found in 62,5% of the cases. Diagnosis was made with endoscopy of the nose and CT scans in most of the cases. All patients were treated with radiotherapy and in four cases it was not possible to achieve control of the disease.

### Conclusion

The early diagnosis of these tumors is essential to improve the prognosis of the patients, and for this reason we recommend special attention in patients with signs and symptoms typical of this disease.

### Key words

nasopharynx, lymphoepitheliomas, radiotherapy

## INTRODUÇÃO

A nasofaringe possui vários tipos de epitélio (respiratório, escamoso, transicional), além de diferentes tecidos (glandulares, conectivo, linfóide) e, por esta razão, pode abrigar uma grande variedade de neoplasias<sup>1</sup>. Entre a população branca norte-americana, os tumores originários desta região são raros, correspondendo a 0,25% das neoplasias malignas<sup>2</sup>. Entretanto, em populações endêmicas, como na China meridional, esta porcentagem chega a 16%<sup>3</sup>. Acredita-se que existam fatores genéticos e ambientais, principalmente alimentares, contribuindo para este quadro<sup>4</sup>. Em nosso meio, ainda faltam estudos para demonstrar a incidência real destas neoplasias.

O quadro clínico dos pacientes portadores de linfoepiteliomas depende da localização do tumor primário e da direção de sua expansão. Pode variar desde uma disfunção tubárea por obstrução do óstio da tuba na nasofaringe, até sintomas mais inespecíficos como obstrução nasal, epistaxe, dor facial, cefaléia e zumbido<sup>5,6</sup>. Em casos mais avançados, pode haver acometimento de pares cranianos. Na maioria das vezes, porém, o sintoma inicial é uma massa cervical assintomática<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar nossa experiência com pacientes portadores de linfoepiteliomas, ressaltando as principais características clínicas e a evolução natural da doença, bem como os resultados terapêuticos a longo prazo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos prontuários médicos de 16 pacientes atendidos no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de janeiro de 1979 a janeiro de 1999, com diagnóstico de carcinoma indiferenciado de nasofaringe (linfoepitelioma).

O diagnóstico de todos os pacientes foi feito através de estudo anátomo-patológico de fragmento da tumoração de nasofaringe.

Estes prontuários foram analisados em relação aos sintomas iniciais, antecedentes do paciente, exame físico, exames complementares, estadiamento do tumor, tratamento realizado, complicações e recidivas ou recorrências.

O estadiamento do tumor seguiu as orientações do American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)<sup>7</sup>.

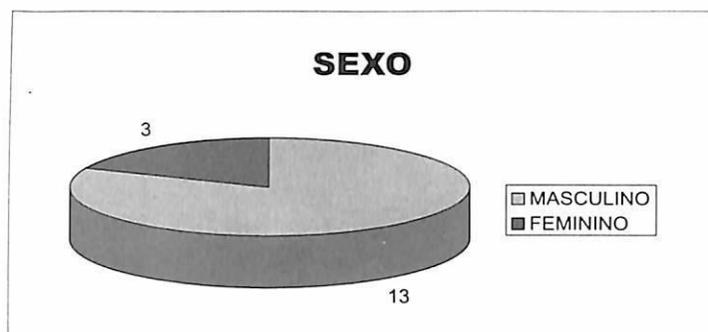


Gráfico 1.

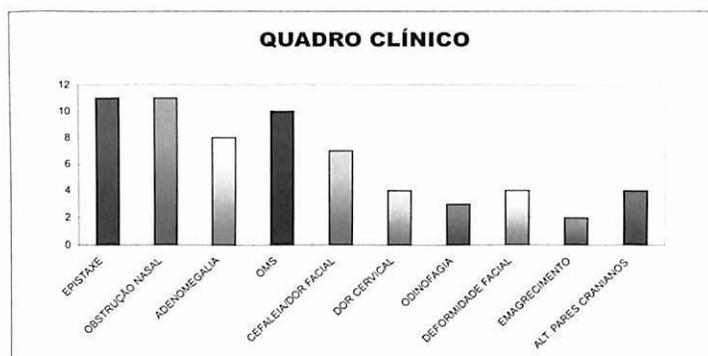


Gráfico 2.

## RESULTADOS

Dentre os 16 pacientes, 13 eram do sexo masculino e 3 do feminino (Gráfico 1), cuja idade variou dos 11 aos 60 anos, com média de 31,7 anos. Nenhum dos pacientes estudados era da raça amarela.

Em relação ao quadro clínico no momento do diagnóstico (Gráfico 2), epistaxe e obstrução nasal estavam presentes em 68,7% dos pacientes estudados. Otite média secretora (OMS), com sintomas de plenitude auricular, hipoacusia e/ou otalgia, foi constatada em 62,5% dos pacientes. Destes, 80% apresentavam OMS unilateral e 20% bilateral. Metade dos pacientes estudados apresentava adenomegalia no momento do diagnóstico, sendo todos com gânglios em região cervical alta (níveis II – III). Cefaléia e/ou dor facial estavam presentes em 43,75% dos casos, dor cervical e deformidade facial em 25%, assim como acometimento de pares cranianos, assim distribuídos: diplopia, alteração de sensibilidade da face, diminuição progressiva da acuidade visual e disfagia, acometendo um paciente cada (6,25%). Odinofagia estava presente em 18,75% dos casos e emagrecimento em 12,5%.

Nenhum paciente estudado tinha história familiar prévia de neoplasia de rinofaringe. Dois pacientes (12,5%) eram tabagistas e apenas um deles (6,25%) era etilista.

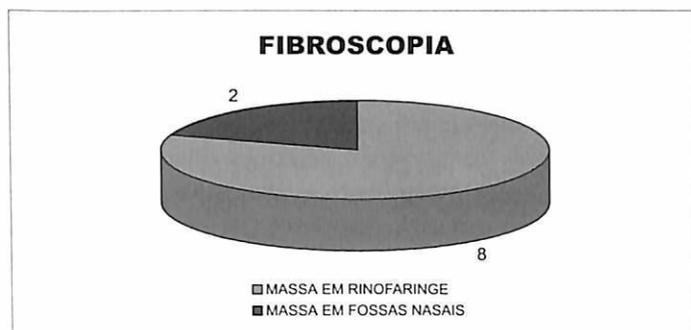


Gráfico 3.

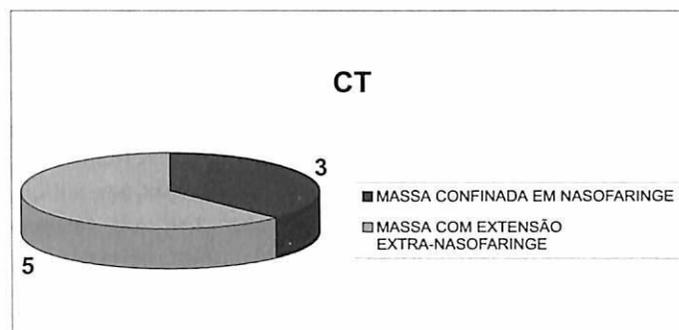


Gráfico 4.



Gráfico 5.

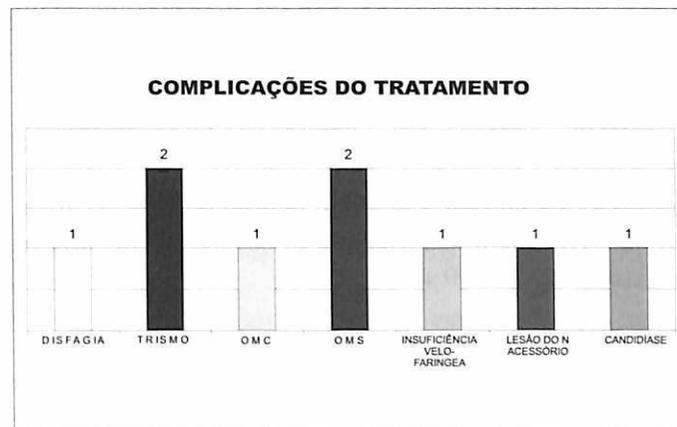


Gráfico 6.

Quanto ao diagnóstico, o exame endoscópico (Gráfico 3) foi realizado em 10 pacientes, sendo que 80% dos exames apresentaram massa em rinofaringe e 20% em fossas nasais. A tomografia computadorizada (CT) foi realizada em 8 pacientes: 3 apresentaram massa confinada em rinofaringe, enquanto 5 mostraram extensão além da rinofaringe (62,5%), representando acometimento de seios paranasais, hipofaringe, órbita, região pterigoidea e/ou espaço parafaríngeo (Gráfico 4).

O estadiamento (TNM) dos pacientes no momento do diagnóstico está representado no Gráfico 5. Apenas um paciente não apresentava estadiamento adequado no prontuário pesquisado. Em relação ao tamanho do tumor, 3 pacientes (18,75%) apresentavam-se como T1, 1 como T2 (6,25%), 6 como T3 (37,5%) e 5 pacientes como T4 (31,25%). Sete pacientes (43,75%) apresentavam comprometimento linfonodal (N+), sendo que um deles já apresentava metástase ao momento do diagnóstico.

Todos os pacientes foram tratados com Radioterapia (Rxt). Em 6 pacientes foi associado o tratamento quimioterápico (37,5%). Apenas um paciente foi submetido a procedimento cirúrgico terapêutico (esvaziamento cervical funcional) em associação à Rxt.

A análise das complicações decorrentes do tratamento (Gráfico 6) mostrou que o paciente submetido ao esvaziamento cervical manteve no pós-operatório dificuldade para elevar o membro superior do lado operado, provavelmente devido a lesão iatrogênica do XI par. Trismo pós radioterapia ocorreu em 2 pacientes, assim como a OMS. Disfagia, candidíase, otite média crônica e insuficiência velofaríngea ocorreram como complicação terapêutica em um paciente cada.

O nosso seguimento variou de 1 a 15 anos, com média de 7,3 anos. Notou-se recidiva local em 2 pacientes, sendo um e cinco anos após o tratamento, respectivamente. Metástase à distância (terceira vértebra lombar) ocorreu em um paciente, enquanto outro evoluiu com lesão intracraniana por extensão de lesão orbitária.

## DISCUSSÃO

Analisando os prontuários dos 16 pacientes com o diagnóstico histopatológico de carcinoma indiferenciado de nasofaringe (WHO III), ou linfopitelioma, notamos inicialmente uma clara predileção pelo sexo masculino (4:1), de acordo com o encontrado na literatura.<sup>8</sup>

Com relação à raça, destacamos que em nosso estudo não foram encontrados pacientes asiáticos, classicamente com maior incidência de carcinomas da nasofaringe. Acreditamos que isto se deva às características da população atendida em nosso ambulatório. Em populações endêmicas, especialmente as provenientes da China meridional, a incidência destes tumores chega a 30:100.000<sup>1</sup>. Os fatores responsáveis não são conhecidos, mas acredita-se em influências genéticas e ambientais. Este caráter multifatorial se torna claro quando notamos que indivíduos descendentes diretos de pessoas provenientes do sul da China, que nasceram em áreas não-endêmicas, têm uma diminuição importante da incidência dos tumores, mas ainda mantêm-se bem acima dos níveis da população normal<sup>1</sup>.

A idade de nossos pacientes variou de 11 a 60 anos, mas houve predomínio de adultos jovens (11 casos de 11 a 39 anos), corroborando os dados da literatura que mostram este predomínio em indivíduos com menos de 40 anos, enquanto os carcinomas diferenciados (WHO I) acometem pessoas acima dos 50 anos<sup>8</sup>.

Entre as neoplasias malignas de nasofaringe, as de linhagem epitelial respondem por 85-95% dos casos<sup>9</sup>. A classificação destes tumores sempre suscitou muitas controvérsias, de modo que, em 1979, a Organização Mundial de Saúde definiu uma divisão dos carcinomas em 3 tipos: o tipo I (carcinoma de células escamosas queratinizadas), II (carcinoma não queratinizado) e III (carcinoma indiferenciado)<sup>10</sup>. Quando este último apresenta um infiltrado linfocitário proeminente (por provável resposta inflamatória do organismo ao tumor<sup>4</sup> ou por crescimento em direção ao tecido linfóide já presente na nasofaringe<sup>11</sup>), temos o chamado linfoepitelioma. Em 1991, a Organização Mundial de Saúde fez uma revisão desta classificação, tendendo a agrupar os grupos II e III conjuntamente<sup>1</sup>. A classificação da AJCC para estadiamento de câncer de nasofaringe vem sendo duramente criticada, principalmente porque ela tende a agregar no grupo IV a quase totalidade dos casos (80%)<sup>12,13</sup>. Ho<sup>14</sup> e Neel<sup>12</sup> apresentaram novas propostas, levando em consideração fatores que influenciam no prognóstico dos pacientes, como a extensão e sintomatologia da doença, extensão extra-nasofaringe, adenopatia cervical baixa, arquitetura histológica e presença de metástases, sendo este último o mais importante. Em nosso estudo, como procuramos dar enfoque na apresentação inicial do tumor, utilizamos os critérios clássicos da AJCC, por serem mais rotineiramente utilizados e familiares aos otorrinolaringologistas em geral.

Analisando o quadro clínico dos pacientes no momento do diagnóstico, notamos que a grande maioria apresentava-se com epistaxe e obstrução nasal. Embora sejam sintomas inespecíficos, devem levantar suspeitas quando se

tornam mais duradouros. Outros sintomas frequentes foram a hipoacusia, plenitude auricular e/ou otalgia, principalmente unilateral (80%), o que demonstra a importância do exame da nasofaringe em pacientes com OMS unilateral. Outra associação frequente é a presença de adenomegalia cervical, principalmente em cadeias altas (níveis II e III), que esteve presente em metade de nossos pacientes. As massas cervicais chegam a ser o sintoma inicial em até 70% dos pacientes. Isto se deve à fraqueza das barreiras da nasofaringe, que permitem uma rápida disseminação aos espaços parafaríngeos. Além disso, a drenagem linfática epitelial da nasofaringe comunica-se livremente através da linha média, tornando comum o acometimento nodal bilateral<sup>1</sup>.

Acreditamos que o exame endoscópico seja o exame de escolha para o diagnóstico dos carcinomas de nasofaringe por ser pouco invasivo e fácil de realizar. Além disso, permite a biópsia da lesão durante o procedimento. A tomografia computadorizada é um exame essencial para o estadiamento tumoral, mas só foi realizada em oito pacientes porque não era disponível até meados da década de 80. Destes, cinco já apresentavam comprometimento além da rinofaringe.

A incidência de metástases (6,25%) mostrou-se compatível com os dados de literatura para populações de áreas não endêmicas<sup>15</sup>. A localização óssea também é a mais comum<sup>1</sup>.

Os linfoepiteliomas caracteristicamente respondem muito bem à Radioterapia, o que já levou alguns autores a descreverem-nos como entidade clínica e patológica única<sup>16,17</sup>. Apesar disso, a sobrevida desses pacientes mantém-se limitada a 30-48% em 5 anos<sup>8</sup>, continuando a decair por até 10 anos ou mais<sup>12,18</sup>, com alta incidência de metástases e recorrências, principalmente ganglionares. Isto ocorre provavelmente pela dificuldade em se diagnosticar precocemente este tipo de tumor, devido à pouca sintomatologia que apresentam, muitas vezes mimetizando uma rinossinusite comum<sup>1</sup>.

Todos os pacientes receberam Radioterapia e as complicações decorrentes deste procedimento foram discretas, de baixa morbidade, devidas principalmente à localização do tumor e ao grau avançado da doença no momento do diagnóstico, levando à necessidade de doses maiores de radiação. Dos nossos pacientes, 2 (12,5%), apresentaram recidiva local, um evoluiu com metástase e outro com extensão intracraniana. O restante dos pacientes estão bem, livres de recidiva até o momento.

## CONCLUSÃO

Os carcinomas de nasofaringe são tumores com alta

responsividade ao tratamento radioterápico, porém o prognóstico nem sempre é bom. Isto se deve à sua proximidade a estruturas vitais, às características invasivas do seu crescimento, à inespecificidade de seus sintomas iniciais e à dificuldade de se examinar a região. Por todos estes motivos, uma compreensão clara acerca da história clínica e evolução natural destes tumores, bem como dos antecedentes implicados em sua patogênese, torna-se imperiosa para garantir um diagnóstico precoce e consequente melhora do prognóstico dos pacientes.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FEARON, B.; FORTE, V.; BRAMA, I. - Malignant Nasopharyngeal Tumors in Children. Laryngoscope 100:470-472, May 1990.
2. BAILAR, J. C., III. - Nasopharyngeal Cancer in White Population. A World-wide Survey in Cancer of the Nasopharynx. Medical Examination Publishing Co., Flushing, NY. pp.18-23, 1967.
3. LAING, D. - Nasopharyngeal Carcinoma. Otolaryngol. Clin. North Am. 2:703-725, 1969.
4. WITTE, M. C.; NEEL, B. H. III. - Nasopharyngeal cancer. In: Bailey, B. J., eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 1637-1654.
5. NEEL, H. B. III. - Nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, staging, and management. Oncology 1992;6:87-95.
6. SKINNER, D. W., VAN HASSELT, C. A., TSAO, S. Y. - Nasopharyngeal carcinoma: modes of presentation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:544-551.
7. American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting: Manual for Staging of Cancer, pp. 33-35, 1978
8. APPLEBAUM, E. L.; MANTRAVADI, P.; HAAS, R. - Lymphoepithelioma of the Nasopharynx. Laryngoscope 92:510-514, May 1982.
9. HILDESHEIM, A.; LEVINE, P. H. - Etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. Epidemiol Rev 1993; 15:466-485.
10. SHANMUGARATNAM, K. - Histologic typing of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Nasopharyngeal carcinoma. Etiology and Control, G. de-Thé and Y. Ito (Eds.). I.A.R.C. Scientific Publications, No. 20. International Agency for Research on Cancer, Lyons, pp. 347-357, 1978.
11. YEH, S. A. - Histological Classification of Carcinomas of the Nasopharynx with a Critical Review as to the Existence of Lymphoepitheliomas. Cancer, 25:895-920, 1962.
12. NEEL, H. B. III, TAYLOR, W. F. - New staging systems for nasopharyngeal carcinoma: long term outcome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115:1293-1303.
13. TEO, P. M., TSAO, S. Y., HO, J. H., YU, P. - A proposed modification of the Ho stage-classification for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 1991; 21:11-23.
14. HO, J. H. - Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: a review. IARC Sci Publ 1978; 20:99-113.
15. LEE, A. W., POON, Y. F., et al. - Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:261-270.
16. RÉGAUD, C. and REVERCHON, L. - Sur un cas d'épithélioma épidermoïde développé dans le massif maxillaire supérieur, étendu aux téguments de la face aux cavités buccale, nasale et orbitaire, ainsi qu'aux ganglions du cou, guéri par la curiethérapie. Rev. Laryngol., 42: 69-378, 1921.
17. SCHMINCKE, A. - Uber Lymphoepitheliale Geschwulste. Beitr. Pathol. Anat., 68:161-170, 1921.
18. CHEN, W. Z., ZHOU, D. L., LUO, K. S. - Long-term observation after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:311-314.