

IPOTEZE ETIOPATOGENICE SUGERATE DE FRECVENŢA INSOLITĂ A UNOR CARCINOAME RINOFARINGIENE

G. Simu, A. Fazekas, J. Jung, Maria Maier

În cursul practicii zilnice din ultimii ani am fost impresionați de incidența unor carcinoame rinofaringiene la persoane tinere, inclusiv la adolescenți și copii. În ultima împrejurare, la 4 bolnavi sub 20 ani, diagnosticul anatomopatologic s-a stabilit pe biopsia de ganglion cervical care a pus în evidență prezența incontestabilă a metastazelor unui carcinom nediferențiat foarte probabil de origine rinofaringiană. Pe baza acestei indicații, în toate cazurile, tumoarea primitivă a putut fi pusă în evidență pe baza unui examen, de cele mai multe ori insistent și repetat al rinofaringelui.

Impresia menționată s-a atenuat însă în urma confruntării observațiilor noastre cu experiența unor colegi instruiți în institute de cancer americane (Ghilezan, 1981), ca și cu datele din literatura de specialitate care arată tendința carcinomului rinofaringian de a apare la o vîrstă mai tînără decît alte forme de cancer (Bailar, 1967). Acest fenomen este evident în special în cazul unor populații la care tumoarea se întîlnește cu frecvență neobișnuit de ridicată, cum sînt locuitorii din sudul Chinei sau cei originari din această regiune dar trăind în diferite țări din sud-estul Asiei sau în insulele Pacificului (Ho, 1972). O incidență mai ridicată se constată și în țări din Africa centrală sau de nord (Evans, 1976), ca și la populația indigenă din Alaska (Lanier și colab., 1980), existînd o evidență predilecție pentru bărbați.

Studii sistematice au relevat existența a două fenomene interesante la aceste populații. În primul rînd se constată o incidență ridicată a infecției

cu virusul Epstein-Barr, care se produce în general în primii ani de viață, aspect care se regăsește însă și la populații fără o incidență deosebit de ridicată a tumorii. Populațiile cu incidență ridicată sînt, în plus, purtătoare ale unor particularități ale antigenelor de histocompatibilitate. Populația asiatică se caracterizează printr-o frecvență neobișnuit de mare a antigenului HL—A2, ca și prin deficiența celui de al doilea locus de histocompatibilitate majoră de a prescrie antigene. Ultimul aspect a fost regăsit și la celelalte populații cu incidență ridicată a tumorii și a fost considerat de unii specialiști ca expresia existenței unui tip particular de antigen legat de riscul crescut pentru carcinomul rinofaringian, greu de pus în evidență și denumit în mod provizoriu Singapore 2.

Expresie a unui complex raport, la care participă infecția cu virus Epstein-Barr la persoane cu particularități ale antigenelor de histocompatibilitate, incidența cu frecvență neobișnuită și la vîrstă tină a carcinomului rinofaringian constituie un exemplu ilustrativ de patologie imunogenetică, a posibilității ca strînsele raporturi existente pe cromozomul 6 între genele complexului de histocompatibilitate majoră și genele reacțiilor imune să determine susceptibilitatea organismului la anumite boli.

Toate aceste considerente ne-au determinat să supunem unui studiu mai atent tumorile maligne rinofaringiene întîlnite în materialul Laboratorului județean de anatomie patologică Tirgu-Mureș, în decurs de 10 ani.

Materiale și metode

S-a revăzut aspectul microscopic al 163 tumori maligne ale rinofaringelui pe secțiuni la parafină din piese fixate în formol neutru 10—12^o, uneori în lichid Herovici, colorate în mod curent cu hematoxilină-eozină și tricrom van Gieson, în multe cazuri impregnate cu nitrat de argint amoniacal Gömöri pentru fibre reticulare. Clasificarea histologică s-a făcut în conformitate cu indicațiile O.M.S. referitoare la tumorile căilor aeriene superioare (*Shanmugaratnam*, 1978).

Rezultate

În conformitate cu tabelul nr. 1, majoritatea celor 163 tumori maligne rinofaringiene, 148, au prezentat structură carcinomatoasă, 15 fiind tumori de altă natură, în special limfomatoasă.

Printre carcinoame, cele mai multe, 63 cazuri, au îmbrăcat tipul carcinomului nediferențiat rinofaringian, tumoare particulară a acestui organ (38,6^o). În rest a fost vorba de 43 carcinoame spinocelulare necheratinizante (26,3^o) și 38 carcinoame spinocelulare cheratinizante (23,3^o), 3 adenocarcinoame (1,8^o) și 1 carcinom adenoid chistic (0,6^o). Restul tumorilor maligne, cu excepția unui fibrosarcom nediferențiat, au fost limfoame maligne, dintre care 9 forme aparent histiocitare, 3 limfocitare, 1 plasmocitom și 1 limfom Hodgkin.

Se observă evidența predilecției a carcinoamelor pentru sexul masculin (66,8^o), precum și incidența cu frecvență neobișnuită a carcinoamelor, în special a formelor nediferențiate, pentru persoane tinere: 13 astfel de forme se întîlnesc la bolnavi sub 40 ani, dintre care 4 sub 20 ani,

Tabelul nr. 1

Tumori maligne rinofaringiene: repartizare pe tip histologic, vîrstă și sex

Tipul histologic	Sex	Grupa de vîrstă								Vîrsta medie	Total pe sexe	Total general	%
		0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	Peste 70				
Carcinoame nediferențiate	M		2	2	3	10	11	11	3	50,8	42	63	38,6
	F	1	1	3	1	5	3	5	2				
	Total	1	3	5	4	15	14	16	5				
Carcinoame necheratinizate	M			1	1	5	6	9	5	58,7	27	43	26,3
	F			1		5	1	5	4				
	Total			2	1	10	7	14	9				
Carcinoame cheratinizate	M					1	10	12	1	57,8	30	38	23,3
	F					3	3	2	2				
	Total					4	13	14	3				
Adeno-carcinoame	M					1		1		62,1	1	3	1,8
	F					1		1					
	Total					2		2					
Carcinoame adenoide chistice	M					1				45,0	1	1	0,6
	F												
	Total					1							
Sarcoame	M							1		65,0	1	1	0,6
	F							1					
	Total							2					
Limfoame limfocitare	M			1						42,1	1	3	1,8
	F				1			1					
	Total			1	1			1					
Limfoame histiocitare	M	4						2		33,0	6	9	5,5
	F				1	1		1					
	Total	4			1	1		3					
Plasmocitoame	M					1				45,0	1	1	0,6
	F												
	Total					1							
Limfoame Hodgkin	M				1					35,0	1	1	0,6
	F												
	Total				1								

față de numai 6 alte forme de carcinom întâlnite sub 40 ani, dar niciodată sub 20 ani.

Discuții

Incidența cu frecvență neobișnuit de ridicată în cazul tumorilor epiteliale maligne a carcinomului rinofaringian, mai ales a formei nediferențiate, la persoane tinere, inclusiv la adolescenți și copii, ridică, în contextul datelor din literatura de specialitate, o serie de probleme interesante, dintre care unele cu aspect etiopatogenetic.

1. Apare posibilitatea ca și în țara noastră să existe un anumit număr de persoane cu profil imunogenetic care le face susceptibile ca, în cazul unei infecții cu virusul Epstein-Barr, să prezinte, încă de la o vîrstă tină, carcinome rinofaringiene, în special forma nediferențiată. Această tumoare caracteristică rinofaringelui a atras încă demult atenția prin particularitățile sale structurale și biologice. Structural, contactul intim dintre placardele sau celulele tumorale și interstițiul de multe ori foarte bogat în celule limfoide a sugerat o proliferare neoplazică concomitentă, epitelială și limfoidă și numele de limfoepiteliom. Ulterior s-a demonstrat că celulele limfoide nu au caracter neoplazic, după cum microscopul electronic a pus în evidență în celulele epiteliale carcinomatoase semne de diferențiere malpighiană.

Deși înrudit histogenetic cu celelalte tipuri de carcinom rinofaringian, prin frecvența mai ridicată și predilecția pentru vîrstă tină, carcinomul nediferențiat apare prin excelență tipul legat de infecția virală pe teren susceptibil. Comportamentul biologic, deosebita sensibilitate la radioterapie, amintește sensibilitatea limfomului Burkitt la tratamentul cu citostatice.

Desigur că această ipoteză trebuie verificată prin demonstrarea prin metode adecvate, atât a infecției cu virus Epstein-Barr (demonstrarea antigenelor virale în celulele tumorale sau a anticorpilor serici), cît și a profilului caracteristic al antigenelor de histocompatibilitate. Alte forme de imunodeficiențe congenitale sau cîștigate producînd susceptibilitatea epitelului rinofaringian la acțiunea oncogenă a virusului ar putea fi revelate de aceste cercetări.

În orice caz, virusul Epstein-Barr pare să prezinte afinitate și pentru epitelii rinofaringian în care se presupune că se înmulțește în perioada de incubație a mononucleozei infecțioase. Acest aspect ridică problema existenței unui spectru mai larg în ce privește posibilitățile infectante ale virusului respectiv, considerat a fi limitat la limfocitele B. Ar putea exista eventuale variante cu afinitate și pentru epitelii rinofaringian ale cărui celule ar putea prezenta receptori superficiali, așa cum limfocitele B prezintă pe suprafața lor receptori asemănători, fără să fie identici, celor C3d.

2. Predilecția carcinomelor rinofaringiene în general pentru sexul masculin, care în cazuistica noastră reproduce situația menționată de literatura de specialitate, este probabil urmarea unei expuneri mai intense a bărbaților la atmosfera poluată.

3. În conformitate cu datele analizate, punerea în evidență în ganglionii cervicali ai unei persoane sub 20 de ani a unei metastaze de carcinom nediferențiat, trebuie să sugereze în primul rînd existența unui

carcinom rinofaringian, chiar dacă este vorba de un copil (zarurile studiate aveau vârsta de 4, 14, 16 și 18 ani). Această origine este subliniată și de aspectul microscopic al leziunii, care nu trebuie confundat cu al unui limfom, la care anatomopatologul se gîndește în primul rînd în cazul biopsiei ganglionare la o persoană tînără. Uneori diferențierea este dificilă, mai ales în tipul Schmincke, cînd celulele epiteliale neoplazice dispuse în mici placarde sau chiar izolate într-o masă abundentă de limfocite realizează un aspect limfomatos. *Rosai* (1981) atrage atenția asupra importantei infiltrații cu eozinofile prezente în unele metastaze putîndu-se preta la confuzie cu limfomul Hodgkin. În toate aceste cazuri, secțiuni multiple și utilizarea impregnației argentice asigură un diagnostic corect. Clinicianul trebuie, de asemenea, să caute cu insistență tumoarea primitivă, uneori minusculă și să repete recoltarea biopsiei rinofaringiene.

4. Posibila etiologie virală a unor carcinoame rinofaringiene deschide interesante perspective profilactice și terapeutice. Problema vaccinării persoanelor cu risc crescut pentru carcinomul rinofaringian a fost precizată atît de *Epstein* (1976), cit și de specialiștii chinezi (*Zeng* și colab., 1979), ultimii utilizînd metode imunoenzimatică și imunografice pentru depistarea în masă a acestor persoane.

Pe de altă parte, asocierea unor substanțe eficiente împotriva infecției virale, în special împotriva herpesvirusurilor, ar putea ameliora rezultatele terapeutice, cunoscîndu-se, de exemplu, eficiența asocierii citrabinei cu complexul de citostatice în tratamentul limfomului Burkitt.

Bibliografie

1. *Bailar J. C.*: Cancer of the nasopharynx. Munksgaard, Copenhagen, 1967; 2. *Epstein M. A.*: Cancer Res. (1976), 36, 711; 3. *Evans A. S.*: Viral Infections of humans, Plenum Med., New York, 1976; 4. *Ghilezan N.*: Comunicare personală (1981); 5. *Ho H. C.*: Oncogenesis and herpesviruses, IARC, Lyon, 1972; 6. *Lanter A., Bender T., Talbot M., Wilmeth S., Tschopp C., Henle W., Henle G., Ritter D., Terasaki P.*: Cancer (1980), 46, 2100; *Rosai J.*: Ackerman's Surgical Pathology, ed. VI, Mosby, St. Louis, 1981; 8. *Zeng Y., Lin G., Chen I., Wei J., Zen Y., Zai H.*: Chinese J. Oncol. (1979), 1, 2; 9. *Shanmugaratnam K.*: Types histologiques des tumeurs des voies aériennes supérieures, O.M.S., Genève, 1978.

Sosit la redactie: 4 octombrie 1983

G. Simu, A. Fazekas, J. Jung, Maria Maier

AETIOPATHOGENIC HYPOTHESES SUGGESTED BY THE UNUSUAL FREQUENCY OF SOME RHINOPHARYNGEAL CARCINOMAS

The study of 163 malignant rhinopharyngeal tumours diagnosed during 10 years (1972—1981), in the District Laboratory of Pathological Anatomy, Tirgu Mures, Romania, has revealed, in addition to the usual predominance of carcinomas, 148 cases with regard to 15 malignant tumours of other types, mainly lymphomatous ones, an unusual prevalence of undifferentiated forms in young people: 13 such tumours were observed in patients under 40, 4 of them under the age of 20 years. According to the data in literature, this aspect suggests the possibility of a particular pathogenesis, namely the infection by Epstein-Barr virus in immunodeficient field.