



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA LOUREIRO BRANDÃO

***Abordagem Atual do Carcinoma da Nasofaringe***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. JOÃO EDUARDO CASALTA LOPES

ABRIL DE 2019

# **ABORDAGEM ATUAL DO CARCINOMA DA NASOFARINGE**

ARTIGO DE REVISÃO

Sara Loureiro Brandão <sup>1</sup>, João Casalta Lopes <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Sara Loureiro Brandão

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

sarabrandao.89@gmail.com

# ÍNDICE GERAL

|   |    |
|---|----|
| Índice de Figuras.....  | iv |
| Índice de Tabelas.....  | v  |
| Índice de Quadros.....  | v  |
| Lista de Abreviaturas e Siglas.....   | vi |
| Resumo.....   | 1  |
| Abstract.....   | 2  |
| I – Introdução.....   | 3  |
| II – Metodologia.....   | 4  |
| III – Desenvolvimento.....  | 5  |
| 1. Anatomia e Histologia da Nasofaringe.....  | 5  |
| 1.1 Definição, limites e relações anatómicas da nasofaringe.....                    | 5  |
| 1.2 Histologia da nasofaringe.....  | 7  |
| 2. Epidemiologia.....   | 8  |
| 2.1 Distribuição mundial do carcinoma da nasofaringe.....                           | 8  |
| 2.3 Tipo histológico do carcinoma da nasofaringe e sua distribuição geográfica..... | 11 |
| 2.4 Papel da migração.....  | 11 |
| 2.5 Vírus.....  | 12 |
| 2.6 Tabagismo.....  | 13 |
| 2.7 Álcool.....   | 13 |
| 2.8 Fatores nutricionais.....   | 14 |
| 2.9 Exposição ocupacional.....  | 14 |
| 2.10 Antecedentes pessoais de doenças do trato respiratório.....                    | 14 |
| 2.11 Fatores genéticos e de hereditariedade.....                                    | 15 |
| 2.12 O paradigma do carcinoma da nasofaringe em Portugal.....                       | 15 |
| 3. Manifestações Clínicas do Carcinoma da Nasofaringe.....                          | 17 |
| 4. Diagnóstico e Estadiamento do Carcinoma da Nasofaringe.....                      | 21 |
| 4.1. Avaliação clínica do doente.....   | 21 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2 Meios complementares de diagnóstico e estadiamento.....                | 22 |
| 4.3 Histologia dos tumores da nasofaringe.....                             | 23 |
| 4.3. Diagnóstico Diferencial.....  | 26 |
| 4.4 Estadiamento dos Carcinomas da Nasofaringe.....                        | 27 |
| 5. Tratamento dos Carcinomas da Nasofaringe.....                           | 31 |
| 5.1 Tratamento da doença local / em estágio precoce.....                   | 31 |
| 5.2 Tratamento da doença localmente avançada.....                          | 32 |
| 5.3 Tratamento da doença metastática.....                                  | 34 |
| 5.4 Particularidades na radioterapia do carcinoma da nasofaringe.....      | 34 |
| 5.5 Efeitos secundários da radioterapia.....                               | 38 |
| 5.6 Particularidades na terapia sistémica do carcinoma da nasofaringe..... | 44 |
| 6. <i>Follow-up</i> dos Doentes com Carcinoma da Nasofaringe.....          | 47 |
| 6.1. Consultas.....  | 47 |
| 6.2. Recomendações específicas no seguimento dos doentes com CNF.....      | 47 |
| 7. Prognóstico do Carcinoma da Nasofaringe.....                            | 50 |
| 7.1 Fatores de prognóstico.....  | 50 |
| 8. Carcinoma Recidivante da Nasofaringe.....                               | 52 |
| 8.1 Epidemiologia.....   | 52 |
| 8.2 Abordagem terapêutica no carcinoma recidivante da nasofaringe.....     | 52 |
| IV – Discussão e Conclusão.....  | 54 |
| V – Agradecimentos.....  | 58 |
| VI – Referências Bibliográficas.....                                       | 59 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Anatomia da nasofaringe.....   | 6  |
| Figura 2 - Número de casos incidentes de CNF e de óbitos associados à doença registados em 2012 e 2018 em todo o mundo.....   | 8  |
| Figura 3 - Taxas de incidência do CNF estimadas ao nível mundial para todas as idades e ambos os sexos.....   | 9  |
| Figura 4 – Taxas de incidência do CNF por 100.000 habitantes em diferentes países em 2018.....  | 9  |
| Figura 5 - Número de casos de CNF diagnosticados por continente em 2018. ....   | 10 |
| Figura 6 - Distribuição do número de casos referentes à incidência, prevalência e mortalidade associados ao CNF por sexo em todo o mundo.....                                     | 10 |
| Figura 7 - Casos incidentes, prevalentes e de mortalidade associados aos diferentes tipos de cancro da cabeça e pescoço registados em 2018 em todo o mundo.....                   | 11 |
| Figura 8 - Proporções dos subtipos histológicos do CNF nos 2 principais estudos epidemiológicos realizados em Portugal sobre este tipo de tumor pelos IPO do Porto e Lisboa. .... | 16 |
| Figura 9 - Ilustração dos níveis ganglionares cervicais.....  | 20 |
| Figura 10 - Principais manifestações clínicas presentes à data do diagnóstico nos doentes com CNF na série de casos estudada pelo IPO-Lisboa.....                                 | 20 |
| Figura 11 - Principais manifestações clínicas presentes à data do diagnóstico nos doentes com CNF na série de casos estudada pelo IPO-Porto.....                                  | 20 |
| Figura 12 - Diferenças na definição das categorias T e N com base nas 7ª e 8ª edições do estadiamento da AJCC para o carcinoma da nasofaringe. ....                               | 28 |
| Figura 13 - Algoritmo de decisão terapêutica para o carcinoma da nasofaringe adaptado da última versão das <i>guidelines</i> da NCCN® (versão 1.2019).....                        | 33 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela I - Manifestações clínicas do carcinoma da nasofaringe. <sup>1</sup> .....  | 18 |
| Tabela II - Níveis dos gânglios linfáticos cervicais para onde drenam frequentemente as metástases do carcinoma da nasofaringe. <sup>38</sup> .....  | 19 |
| Tabela III - Comparação entre a 7ª e a 8ª edição (a atual) do estadiamento TNM desenvolvido pela UICC / AJCC para o Carcinoma da Nasofaringe.....  | 29 |
| Tabela IV - Dosimetria e CTVs no tratamento por IMRT do carcinoma da nasofaringe. ....   | 38 |
| Tabela V - Limites de dose para os órgãos / estruturas de risco na irradiação da nasofaringe. (Adaptado de Gunderson <i>et al</i> <sup>5</sup> ) .....   | 39 |
| Tabela VI - Incidência de complicações tardias major em 495 doentes com CNF tratados com IMRT (±QT) num follow-up de 10 anos <sup>70</sup> .....   | 41 |
| Tabela VII - Esquemas de terapia sistémica para o CNF localmente avançado (adaptado de NCCN <i>Guidelines</i> <sup>®</sup> , v1.2019). <sup>47</sup> .....   | 45 |
| Tabela VIII - Esquemas de terapia sistémica para o CNF recorrente, irressecável ou metastático, SEM possibilidade de RT ou cirurgia (adaptado de NCCN <i>Guidelines</i> <sup>®</sup> , v1.2019). <sup>47</sup> ..... | 45 |

## ÍNDICE DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Quadro I – Classificação histológica da Organização Mundial da Saúde para os tumores da nasofaringe. .... | 24 |
|---|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**95% CI** - intervalo de confiança a 95%

**ATM** - Articulação temporomandibular

**CB** - Carcinoma basalóide de células escamosas

**CNF** - Carcinoma da nasofaringe

**CNQ** - Carcinoma não-queratinizante

**CQ** - Carcinoma queratinizante

**CRNF** - Carcinoma recidivante da nasofaringe

**CT** – Tomografia Computorizada

**CTV** - *Clinical Target Volume*

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**EBNA** - Epstein–Barr nuclear antigen 1

**EBV** - Vírus Epstein-Barr

**ECOG** - *Eastern Cooperative Oncology Group*

**ESMO** - *European Society for Medical Oncology*

**EUA** - Estados Unidos da América

**FU** - Fluorouracilo

**GTV** - *Gross Target Volume*

**HPV** - Vírus do Papiloma Humano

**IMRT** - *Intensity-modulated radiation therapy*

**IPO** - Instituto Português de Oncologia

**LMP** - *Latent Membrane Protein*

**MALT** - Tecido linfóide associado à mucosa

**MSKCC** - *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*

**NLT** - Necrose do lobo temporal

**OAR** - *Organs at risk* (órgãos em risco)

**OR** - *Odds ratio*

**ORN** - Osteoradionecrose

**PCR** - Reação em cadeia da polimerase

**PD-L1** - *Programmed death-ligand 1*

**PET** - Tomografia por emissão de positrões

**QRT**- Quimiorradioterapia

**QRTc** - Quimiorradioterapia concomitante

**QT** - Quimioterapia

**QTa** - Quimioterapia adjuvante

**QTi** - Quimioterapia de indução

**RM** - Ressonância magnética

**RT** - Radioterapia

**RTOG** - *Radiation Therapy Oncology Group*

**UICC/AJCC** - *International Union Against Cancer / American Joint Committee on Cancer*



## **RESUMO**

O carcinoma da nasofaringe constitui um tipo particular de tumor maligno da cabeça e do pescoço pela sua distinta distribuição geográfica, relação com o tecido linfóide e associação ao vírus Epstein-Barr em regiões endémicas, concentradas no sudeste asiático. A Organização Mundial da Saúde classifica histologicamente o carcinoma da nasofaringe em três tipos: não queratinizante (diferenciado ou indiferenciado), queratinizante de células escamosas e carcinoma basalóide de células escamosas. O subtipo não queratinizante é o mais prevalente, embora em proporções distintas entre regiões de diferente endemia, sendo o subtipo histológico com associação etiológica ao vírus Epstein-Barr.

Em Portugal não existem normas de orientação clínica publicadas pela Direção-Geral da Saúde que se apliquem a esta patologia. Ao nível europeu, as últimas recomendações publicadas pela ESMO datam de 2012, sendo assim anteriores à última edição do estadiamento TNM pela AJCC para o carcinoma da nasofaringe, de 2016. As recomendações internacionais mais recentes para a abordagem do carcinoma da nasofaringe são americanas e foram publicadas em 2019 pela NCCN®.

Este trabalho consiste num artigo de revisão narrativa redigido após consulta das bases de dados PubMed, Embase, Cochrane e Web of Science. Tem como finalidade reunir a informação mais recente sobre esta doença, fazendo uma revisão da anatomia da nasofaringe, descrevendo os aspetos epidemiológicos que caracterizam o carcinoma da nasofaringe, a sua classificação histológica, as suas manifestações clínicas bem como o diagnóstico, estadiamento, tratamento, prognóstico e seguimento dos doentes com esta doença maligna.

### **Palavras-chave**

Carcinoma da Nasofaringe; Epidemiologia; Vírus Epstein-Barr; Diagnóstico; Estadiamento; Tratamento; Prognóstico; Recomendações.

## **ABSTRACT**

Nasopharyngeal carcinoma is a particular malignant tumor of the head and neck due to its distinct geographic distribution, relation to lymphoid tissue and association with the Epstein-Barr virus in endemic regions, concentrated in Southeast Asia. The World Health Organization classifies nasopharyngeal carcinoma into three histological types: non-keratinizing (differentiated or undifferentiated) carcinoma, keratinizing squamous cell carcinoma and basaloid squamous cell carcinoma. The non-keratinizing subtype is the most prevalent, although in distinct proportions between endemic and non-endemic areas, and it's the subtype etiologically related to the Epstein-Barr virus.

In Portugal, there are no guidelines published by the Direção-Geral da Saúde for the management of this disease. At the European level, the latest guidelines published by ESMO date from 2012, and thus are prior to the latest TNM staging edition by the AJCC for this carcinoma, from 2016. The most recent international guidelines for the management of nasopharyngeal carcinoma are American and were published in 2019 by the NCCN® group.

This work consists of a narrative review article written after research of PubMed, Embase, Cochrane and Web of Science databases. This review attempts to provide the up-to-date information about this carcinoma by reviewing the anatomy of the nasopharynx, the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma, its histological classification, clinical manifestations, diagnosis, staging, treatment, prognosis and patient follow-up.

### **Keywords**

*Nasopharyngeal Carcinoma; Epidemiology; Epstein-Barr virus; Diagnosis; Staging; Treatment; Prognosis; Guidelines.*

## I – INTRODUÇÃO

O carcinoma da nasofaringe (CNF) constitui um tipo particular de tumor maligno da cabeça e do pescoço dada a sua distinta distribuição geográfica, relação anatômica com o tecido linfóide e associação ao vírus Ebstein-Barr (EBV, do inglês *Ebstein-Barr Virus*) em regiões endêmicas. Trata-se, globalmente, de uma doença maligna rara, com uma taxa de incidência anual em todo o mundo próxima de 1:100.000 habitantes. Apesar de mundialmente raro, verifica-se uma elevada incidência em algumas regiões, nomeadamente no sudeste asiático, incidência intermédia na bacia do mediterrâneo e Norte de África, enquanto a maioria dos países da Europa e América registam baixas incidências da doença.

O CNF tem origem no epitélio da nasofaringe, caracterizando-se por células epiteliais malignas intercaladas num estroma rico em linfócitos. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde classifica-o em três tipos: carcinoma queratinizante (CQ), carcinoma não queratinizante (CNQ), diferenciado ou indiferenciado, e carcinoma basalóide de células escamosas. O CNQ é o subtipo histológico mais prevalente, correspondendo à maioria (90 a 95%) dos CNF nas regiões endêmicas e encontra-se invariavelmente associado ao EBV.<sup>1-3</sup> Nas regiões não endêmicas, a proporção de CQ é superior, correspondendo a cerca de 20 a 25% de todos os casos de CNF, não se verificando a relação ao vírus neste subtipo histológico.<sup>1-3</sup>

A nasofaringe é uma região anatômica de difícil acesso cirúrgico, situa-se na proximidade de estruturas críticas e os CNF apresentam frequentemente invasão local. Por estes motivos, a sua resseção cirúrgica é extremamente complexa e associada a elevada morbidade. A radioterapia (RT) consiste na modalidade terapêutica de primeira linha para os CNF, não apenas pelo difícil acesso cirúrgico mas também por serem tumores caracteristicamente radiosensíveis. A RT de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) consiste na técnica universalmente usada no tratamento do CNF. Estes tumores são igualmente quimiossensíveis, sobretudo aos derivados da platina (cisplatina). Apesar da sua radioquimiossensibilidade, é uma doença complexa do ponto de vista clínico, dadas as relações anatômicas da nasofaringe, o comportamento naturalmente invasivo do tumor e o diagnóstico tardio, tornando-se, por conseguinte, desafiante do ponto de vista terapêutico.

Com este trabalho pretende-se, assim, rever a literatura com o objetivo de reunir a informação mais atual sobre a epidemiologia, diagnóstico, tratamento e seguimento dos CNF, visando a abordagem clínica dos doentes com esta patologia conforme o estado da arte.

## II – METODOLOGIA

Para realizar a presente revisão narrativa, foram pesquisados artigos científicos (de revisão e originais), na sua grande maioria nos últimos 10 anos, nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola, nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane e Web of Science com os seguintes termos de pesquisa: “*nasopharyngeal neoplasms*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, “*guidelines*”, “*radiation therapy*”, “*chemotherapy*”, “*immunotherapy*”, “*epidemiology*”, “*prognosis*”, “*Ebstein-Barr Virus*”, “*histology*”, “*classification*”, “*staging*”, “*TNM staging*”, “*recurrent nasopharyngeal neoplasms*”, “*reirradiation*”, “*re-irradiation*”, “*nasopharyngeal neoplasms AND Portugal*”. Foram igualmente consultados artigos referenciados ao longo daqueles encontrados através dos termos de pesquisa, livros de renome nas áreas de Anatomia e Oncologia, foram pesquisadas as recomendações mais recentes de diagnóstico, tratamento e seguimento do CNF ao nível Europeu e Norte-Americano bem como as Normas de Orientação Clínica disponíveis online na página da Direção-Geral da Saúde de Portugal.

### III – DESENVOLVIMENTO

#### 1. Anatomia e Histologia da Nasofaringe

---

##### 1.1 Definição, limites e relações anatómicas da nasofaringe

A nasofaringe, ou porção nasal da faringe, é uma região que se localiza atrás das aberturas posteriores das cavidades nasais ou coanas (limite anterior) e acima do palato mole (limite inferior), permitindo a livre passagem do fluxo aéreo respiratório entre a cavidade nasal e a nasofaringe (Figura 1). Consiste numa estrutura cavitária formada por um teto, uma parede posterior e duas paredes laterais (sendo estes limites rígidos) e um pavimento móvel (acompanha o movimento de elevação ou descida do palato mole). Assim, a nasofaringe trata-se de uma cavidade que nunca se oblitera por ação muscular, contrariamente às cavidades que formam a oro e a laringofaringe.<sup>4</sup> A nasofaringe comunica com a orofaringe ao nível do istmo da faringe, cuja posição é determinada pelo esfíncter palatofaríngeo. Por ação deste esfíncter e da elevação do palato mole, o istmo da faringe é encerrado, permitindo a separação entre as porções nasal e oral da faringe durante a deglutição.<sup>4</sup>

Em cada uma das paredes laterais da nasofaringe encontra-se uma importante estrutura e relação anatómica: a abertura da tuba auditiva. Ao longo das paredes laterais da nasofaringe sobressaem elevações da mucosa e pregas que cobrem a extremidade faríngea da tuba auditiva e os músculos adjacentes.<sup>4</sup> Entre essas elevações, distingue-se uma protusão vertical – a prega salpingofaríngea, classicamente conhecida por *torus tubarius*. Esta protusão é uma importante referência anatómica na nasofaringe, e corresponde à extensão cartilágnea da tuba auditiva. Pósterio-superiormente a esta estrutura, distingue-se uma elevação da mucosa constituída por tecido linfóide, que corresponde à tonsila faríngea ou adenóide.<sup>4</sup> Logo abaixo desta, e posterior ao *torus tubarius* e abertura da tuba auditiva, encontra-se uma depressão – o recesso faríngeo (classicamente conhecido por fossa de Rosenmüller). O recesso faríngeo é uma importante referência a reter na anatomia da nasofaringe dado tratar-se da localização onde mais frequentemente têm origem os CNF.<sup>2, 5</sup>

A nasofaringe é limitada superiormente por estruturas ósseas da base do crânio, nomeadamente a porção posterior do corpo do esfenóide e a porção basilar do occipital. As relações anatómicas superiores da nasofaringe explicam importantes manifestações clínicas dos CNF, na medida em que vários nervos cranianos saem da base do crânio nessa região, podendo estar envolvidos nestes doentes.<sup>4, 5</sup> Vários foramina da base do crânio relacionam-se com o esfenóide e, por conseguinte, com a nasofaringe, nomeadamente a fissura orbitária superior (através da qual passam os pares cranianos III, IV, V<sub>1</sub> e VI), o

forâmen redondo ( $V_2$ ), o forâmen oval ( $V_3$ ) e o forâmen espinhoso (nervo recorrente, ramo do  $V_3$ ).<sup>4, 5</sup>

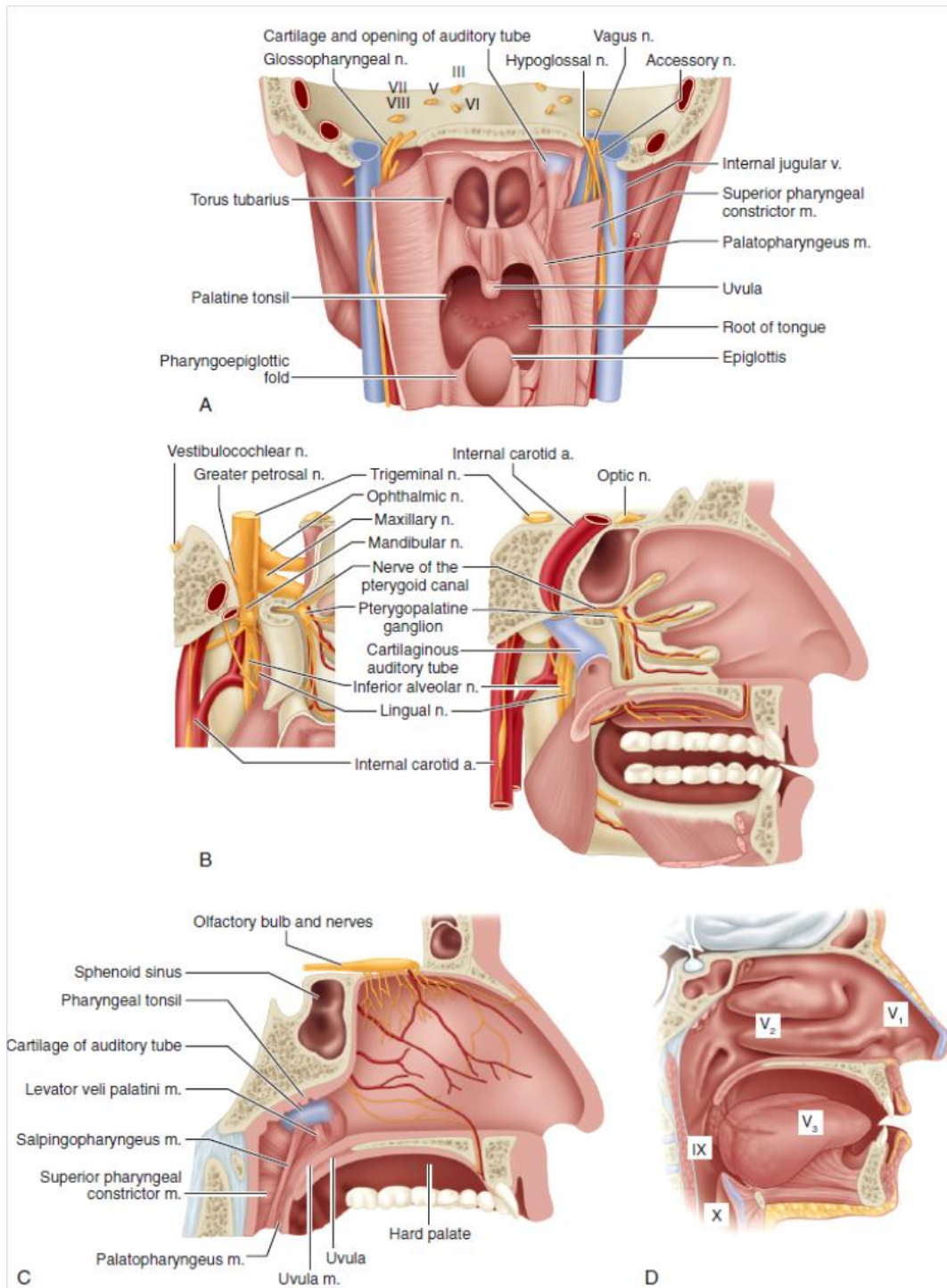


Figura 1 - Anatomia da Nasofaringe. Imagem retirada da obra de Gunderson *et al.*<sup>5</sup>

No capítulo “3 – Manifestações Clínicas do CNF” encontram-se explanadas algumas das implicações das relações anatómicas da nasofaringe.

## **1.2 Histologia da nasofaringe**

Na porção anterior, e respeitando a continuidade com o aparelho respiratório através das aberturas da cavidade nasal, a mucosa da nasofaringe é revestida por epitélio pseudoestratificado, cilíndrico e ciliado contendo células caliciformes.<sup>4</sup>

Posteriormente, o epitélio do tipo respiratório dá lugar a epitélio pavimentoso estratificado, não queratinizado, que se continua inferiormente pela orofaringe e laringofaringe. Entre os dois epitélios existe uma zona de transição constituída por epitélio cilíndrico com pequenas microvilosidades no lugar dos cílios.<sup>4</sup>

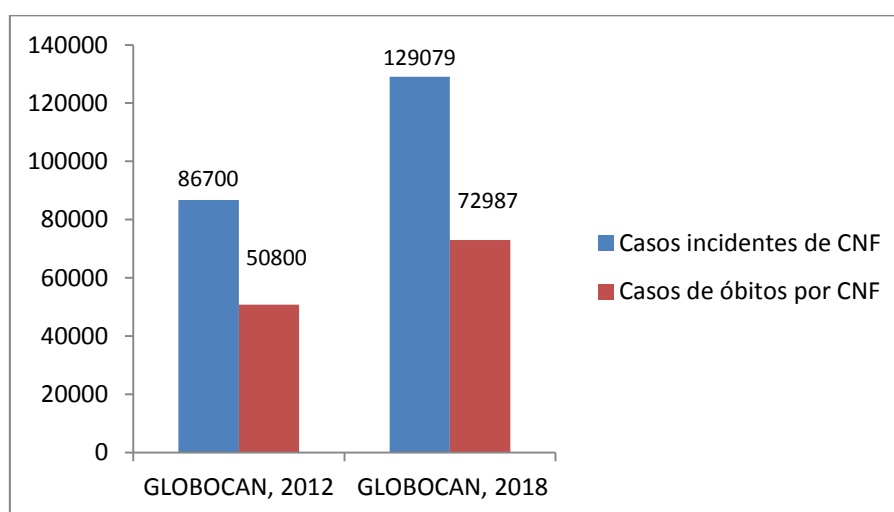
No teto e parede posterior da nasofaringe encontra-se tecido linfóide associado à mucosa (MALT) que constitui a tonsila faríngea ou adenoide, um dos constituintes do anel linfóide circunferencial (ou anel de Waldeyer).<sup>4</sup>

## 2. Epidemiologia

---

### 2.1 Distribuição mundial do carcinoma da nasofaringe

O CNF trata-se, globalmente, de uma doença maligna rara, com uma taxa de incidência anual em todo o mundo próxima de 1 para 100.000 habitantes.<sup>6, 7</sup> Em 2012, os dados da GLOBOCAN indicaram 86.700 novos casos de CNF e 50.800 mortes associadas ao tumor em todo o mundo.<sup>8</sup> Em 2018, registaram-se 129.079 novos casos e 72.987 mortes por CNF, mundialmente (Figura 2).<sup>9</sup>



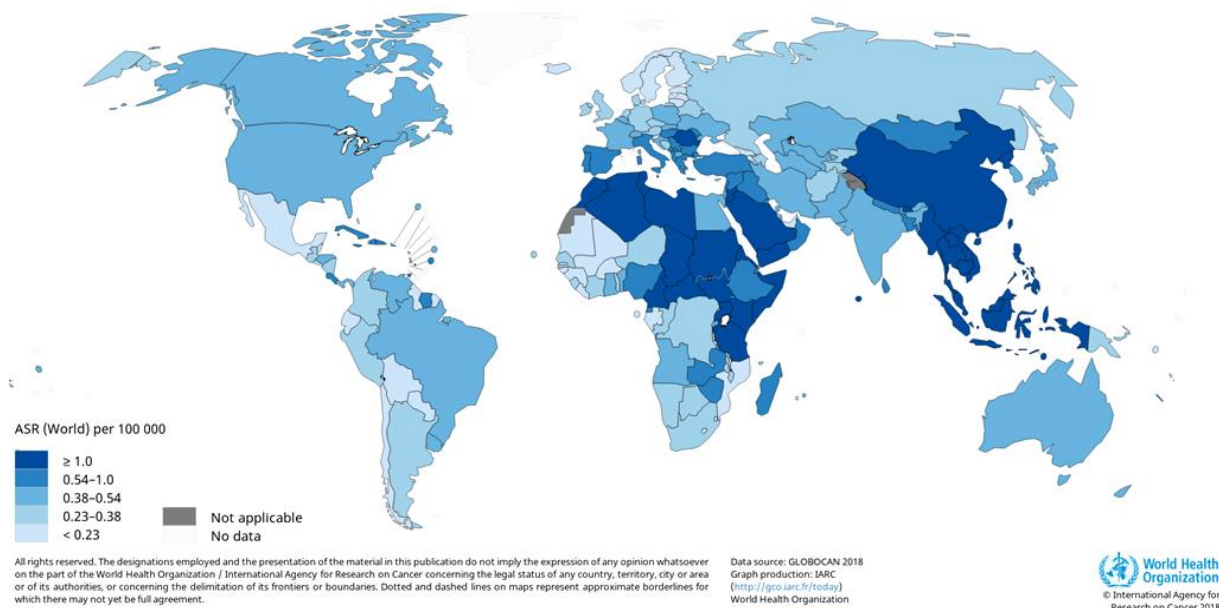
**Figura 2 - Número de casos incidentes de CNF e de óbitos associados à doença registados em 2012 e 2018 em todo o mundo.<sup>8,9</sup>**

Apesar de globalmente raro, verifica-se uma elevada incidência de CNF em algumas regiões geográficas, nomeadamente no sudeste asiático, e em particular em Singapura, Brunei e no sul da China, onde a taxa de incidência chega a atingir em alguns pontos entre 15-50 casos por 100.000 habitantes ao ano.<sup>6, 7, 10</sup> Destaca-se ainda uma incidência intermédia, de cerca de 5 casos por 100.000 habitantes, ao longo da bacia do Mediterrâneo, incluindo a Turquia e o Norte de África (Figura 3).<sup>6</sup>

Para além do padrão geográfico, alguns grupos étnicos parecem apresentar predisposição para desenvolver esta doença, como os Cantonenses que habitam o Sul da China, os Bidayuh no Brunei, os Nagas no Norte da Índia e os Inuítes no Pólo Norte.<sup>11</sup>

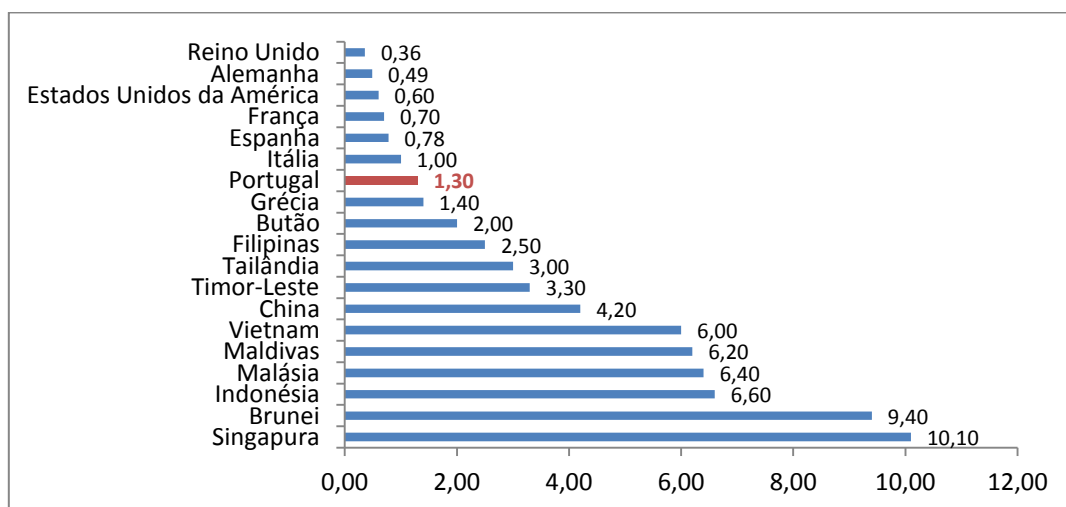
Tem-se verificado um declínio nas taxas de incidência e de mortalidade do CNF, tendo sido mais marcado nas regiões de maior incidência e em particular em Hong Kong, Singapura e Tailândia.<sup>7</sup> Esta tendência decrescente foi também notada noutras populações, por exemplo, em caucasianos de ambos os sexos nos países nórdicos, e nos Estados Unidos da América para negros, asiáticos e mulheres de nacionalidade chinesa.<sup>7</sup>





**Figura 3 - Taxas de incidência do CNF estimadas ao nível mundial para todas as idades e ambos os sexos.<sup>12</sup>**

Nas regiões indicadas como sendo de baixa prevalência, as taxas de incidência têm-se mantido estáveis. Na Figura 4 são apresentados os dados mais recentes disponíveis para as taxas de incidência do CNF em países de diferente endemia para este carcinoma.



**Figura 4 – Taxas de incidência do CNF por 100.000 habitantes em diferentes países em 2018.<sup>9</sup>**

Um estudo realizado em 2016 que comparou as taxas de incidência e de mortalidade concluiu que a redução destas últimas foi a mais animadora, tendo sido registada em 32 populações (para o sexo masculino) e 28 (para o sexo feminino), de um total de 45 populações estudadas.<sup>7</sup> Já em relação às taxas de incidência, a redução foi observada em 16 populações (para o sexo masculino) e 12 (para o sexo feminino), de um total de 34 populações estudadas.<sup>7</sup> Os autores atribuíram a diminuição da taxa de mortalidade não apenas à menor incidência, mas salientaram também o importante contributo do *screening*

em massa das populações em risco através da detecção serológica do anticorpo para o EBV, bem como os avanços nos métodos de diagnóstico e opções terapêuticas do CNF.<sup>7</sup>

Pode resumir-se a desequilibrada distribuição geográfica deste carcinoma atribuindo 81% dos novos casos por ano ao continente asiático, 9% ao africano e 5% ao europeu (Figura 5).<sup>10-12</sup>

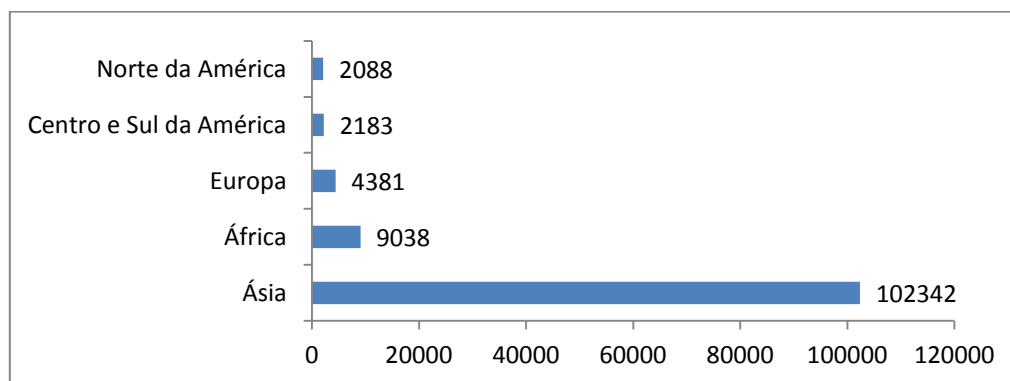


Figura 5 - Número de casos de CNF diagnosticados por continente em 2018.<sup>12</sup>

Apesar do declínio mencionado, globalmente ainda se verifica maior incidência e mortalidade por CNF no sexo masculino. Vários estudos demonstraram que o sexo feminino se traduz como fator de melhor prognóstico para o CNF, podendo tal atribuir-se a diferenças no estilo de vida, menor atraso no diagnóstico (cerca de duas vezes diagnosticado num estágio clínico menor) e a fatores biológicos, mencionando um possível papel protetor das hormonas sexuais femininas (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**).

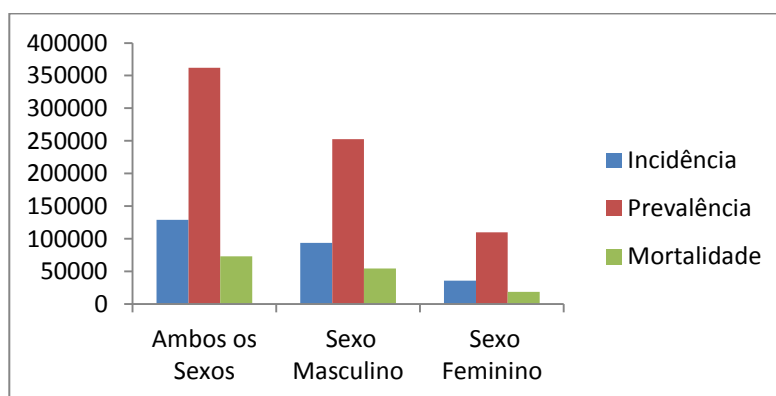


Figura 6 - Distribuição do número de casos referentes à incidência, prevalência e mortalidade associados ao CNF por sexo em todo o mundo.<sup>12</sup>

De forma a contextualizar a epidemiologia do CNF nos diferentes tipos de cancro da cabeça e pescoço, é apresentado na Figura 7 um gráfico com o número de casos incidentes, prevalentes e de mortalidade associados aos carcinomas da nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, lábio, cavidade oral, laringe e glândulas salivares registados em 2018.<sup>12</sup>

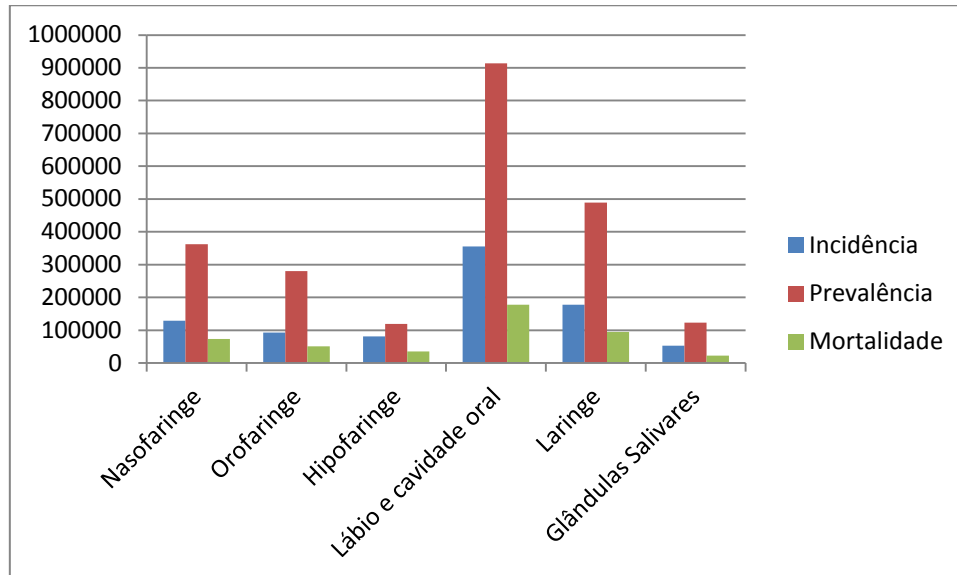


Figura 7 - Casos incidentes, prevalentes e de mortalidade associados aos diferentes tipos de cancro da cabeça e pescoço registados em 2018 em todo o mundo.<sup>12</sup>

### 2.3 Tipo histológico do carcinoma da nasofaringe e sua distribuição geográfica

A distribuição geográfica encontra-se associada a um padrão de apresentação histológica deste carcinoma, de tal forma que nas regiões onde o CNF é endémico, o subtipo histológico não-queratinizante (CNQ) corresponde à esmagadora maioria dos casos (entre 90 a 95%) e está invariavelmente associado à infeção pelo EBV.<sup>1, 2, 7, 13</sup> Nas regiões não endémicas, a proporção de carcinoma queratinizante (CQ) relativamente às regiões endémicas é superior, correspondendo a cerca de 20 a 25% de todos os casos de CNF, não se verificando uma relação com o vírus neste subtipo histológico.<sup>1-3, 7, 13</sup>

### 2.4 Papel da migração

Foi verificada uma menor incidência de CNF na população de origem chinesa imigrada nos Estados Unidos da América (EUA), tanto para a geração que nasceu na China e emigrou para os EUA (1ª geração) como na geração que já nasceu nos EUA (2ª geração). Contudo, ainda assim mantinham maior incidência de CNF relativamente à população caucasiana norte-americana (taxa de incidência 30 vezes superior, no caso da 1ª geração, e de 15 vezes para a 2ª geração, relativamente à população caucasiana norte-americana, ajustando à idade e sexo).<sup>14</sup> Foi observado ainda que, à medida que se progredia nas

gerações de indivíduos de origem chinesa nascidos nos EUA, ia diminuindo a taxa de incidência de CNF (embora nunca chegasse a igualar a população local).<sup>1, 14</sup>

Por outro lado, também já foi descrita uma maior incidência de CNF em caucasianos que nasceram em zonas endêmicas (em particular, no sudeste asiático) relativamente a caucasianos que nasceram em zonas não endêmicas do tumor (tendo sido excluído o cruzamento genético caucasiano-asiático).<sup>15</sup>

## 2.5 Vírus

Vários estudos comprovaram muito forte associação entre a infeção pelo EBV e o CNF. Praticamente todos os casos de CNF indiferenciados ou não queratinizantes estão relacionados com a infeção pelo EBV nas áreas de incidência elevada e intermédia já referidas.<sup>7</sup> Foram identificadas cerca de 30 versões dos genes do EBV nos núcleos de células do CNF, correspondendo a maioria à forma episomal do genoma do vírus.<sup>11</sup> Estes achados tiveram impacto não apenas no estudo etiológico desta doença como também no *screening* da população em risco e no seguimento terapêutico do CNF nas zonas endêmicas. Atualmente faz parte da prática clínica nestas regiões a utilização de testes serológicos para *screening* da população em risco bem como para monitorização do sucesso terapêutico / deteção precoce de recidivas nos doentes com CNF. Elevados níveis de anticorpos do tipo IgA contra antígenos da cápside viral e contra antígenos de fase precoce (*Early Antigen*) do EBV em áreas endêmicas representam um método de *screening* valioso da população em risco.<sup>11</sup> Por outro lado, a quantificação plasmática do DNA do EBV antes do tratamento para o CNF nestas mesmas regiões foi demonstrado como um fator preditivo independente da probabilidade de recorrência e sobrevivência, acrescentando assim valor prognóstico e apresentando potencial de complementar o próprio estadiamento da *International Union Against Cancer / American Joint Committee on Cancer* (UICC / AJCC).<sup>2</sup>

De acordo com técnicas de hibridização *in situ*, o EBV foi detetado exclusivamente nas células tumorais (pré-invasivas e invasivas) da nasofaringe, mas não no epitélio normal – sugerindo a ativação do EBV como um evento associado à carcinogénese nesta região anatómica.<sup>2</sup> No entanto, os vários estudos têm demonstrado que a infeção só por si não seria suficiente para explicar a transformação maligna do epitélio da nasofaringe, tendo sido apontadas também desregulações dos *checkpoints* do ciclo celular através da inativação da p16, sobreexpressão da ciclina D1 e alterações epigenéticas.<sup>1</sup>

Outro agente viral que tem vindo a ser associado à patogénese do CNF é o vírus do Papiloma Humano (HPV, do inglês *Human Papillomavirus*). As estirpes de alto risco do HPV foram associadas à forma não endémica do CNF, pelo que a baixa prevalência do tumor nessas regiões dificulta o estudo etiológico e a determinação da relação de causalidade. Apesar disso, alguns estudos demonstraram associação entre o HPV e o CNF na forma queratinizante (na maioria dos casos) e não queratinizante em caucasianos.<sup>2, 16, 17</sup> Curiosamente, os estudos que compararam o efeito de ambos os vírus na patogénese do CNF concluíram que a presença de EBV ou HPV era, quase sempre, mutuamente exclusiva e representava diferente impacto no prognóstico.<sup>2, 18</sup> Foi observada uma pior sobrevivência e controlo local nos CNF associados a HPV e pior controlo à distância nos CNF associados a EBV.<sup>2, 18</sup> Ainda assim, foram registados fenótipos tumorais mais agressivos nos casos de CNF em que não foi identificado nenhum dos dois vírus, embora os mecanismos subjacentes não sejam totalmente conhecidos.<sup>2, 18</sup>

## 2.6 Tabagismo

A associação entre o tabagismo e o CNF tem sido amplamente estudada. Atualmente estima-se que o risco atribuível ao desenvolvimento de CNF em fumadores é dependente da dose. Uma meta-análise que incluiu estudos realizados entre 1979 e 2011 estimou que os fumadores apresentavam um risco 60% superior de desenvolver CNF comparativamente às pessoas que nunca tinham tido hábitos tabágicos.<sup>19</sup> Uma meta-análise de 2017 demonstrou que os fumadores correntes e fumadores prévios apresentavam um risco de 59% e 56%, respetivamente, de desenvolver CNF relativamente aos que nunca tinham fumado.<sup>20</sup> Foi identificada uma relação dose-dependente, na qual se identificou um acréscimo de 15% ( $p < 0,001$ ) a cada 10 unidades maço-ano (UMA), e um incremento do risco com um consumo tabágico diário superior a 30 cigarros por dia.<sup>20</sup> De salientar que o aumento significativo de risco foi apenas comprovado nos fumadores do sexo masculino.<sup>20</sup>

A associação mais forte ao tabagismo foi observada nas regiões não endémicas (*Odds Ratio* (OR) = 1,76 vs. OR = 1,29 para áreas de CNF com incidência  $< 1/100.000$  e áreas  $> 10/100.000$  pessoas/ano, respetivamente).<sup>19</sup> Quanto à associação entre o tabagismo e o tipo histológico de CNF, foi superior para o carcinoma escamoso bem diferenciado (OR = 2,34; intervalo de confiança a 95% (95% CI) 1,77 a 3,09) comparativamente ao indiferenciado (OR = 1,15; 95% CI 0,90 a 1,46).<sup>20</sup>

## 2.7 Álcool

O consumo de álcool relaciona-se de forma complexa com o desenvolvimento de CNF. Enquanto vários estudos não mostraram uma forte correlação, uma meta-análise de 2010

indicou que o consumo crónico de elevado volume de álcool está associado a um aumento significativo do risco.<sup>21, 22</sup>

## **2.8 Fatores nutricionais**

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de CNF largamente estudado prende-se com o consumo de peixe preservado em sal – uma prática comum na China, um dos países com maior incidência deste tumor. Quando avaliados retrospectivamente os hábitos pessoais de muitos destes doentes oriundos da China, era comum entre eles o consumo destes alimentos, dos quais se destacam os compostos N-nitrosamina como carcinogéneos. Foi estimado um risco relativo que varia entre 1,8 a 7,5 para as pessoas que consomem diariamente peixe conservado em sal, comparativamente a pessoas da mesma região que não apresentavam esses consumos.<sup>11, 23-25</sup> Outros fatores de risco nutricional são os alimentos de conserva, chás ou infusões de determinadas plantas (para regiões endémicas e não endémicas de CNF).<sup>11, 23, 24</sup>

Por outro lado, uma meta-análise indicou que o consumo de quantidades diárias adequadas de frutas e vegetais frescos foi associado a uma redução de 36% do risco de CNF, da mesma forma que a carência destes alimentos ou o consumo dos mesmos em conserva foi associado a um aumento do risco de desenvolvimento destes tumores.<sup>26</sup>

## **2.9 Exposição ocupacional**

A exposição ocupacional ao pó de madeira foi reconhecida como um fator de risco para o CNF.<sup>11, 22, 27, 28</sup> Pensa-se que esta associação ocorra pelo facto dessas partículas ficarem retidas na nasofaringe ao serem transportadas pelo ar inspirado, causando inflamação crónica.<sup>22</sup> A exposição crónica ao formaldeído também foi indicada por vários estudos como fator de risco para o CNF, tendo sido indicado um OR de 2,7 numa meta-análise.<sup>29, 30</sup> A exposição ocupacional a outros químicos e irritantes da mucosa respiratória, como solventes orgânicos, produtos derivados da combustão e pó de algodão também têm sido indicados como possíveis fatores de risco para o CNF.<sup>11, 22</sup>

## **2.10 Antecedentes pessoais de doenças do trato respiratório**

Vários estudos evidenciaram um risco cerca de 2 vezes superior de desenvolver CNF em pessoas com antecedentes pessoais de pólipos nasais, rinite, sinusite ou otite crónicas, como resultado de um processo inflamatório crónico ou de infeções recorrentes do trato respiratório superior.<sup>11</sup>

## 2.11 Fatores genéticos e de hereditariedade

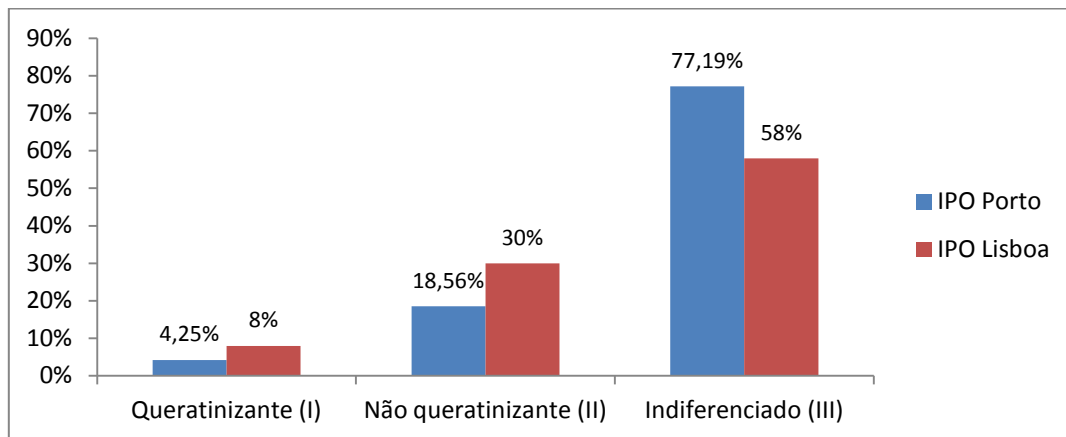
A suscetibilidade genética para desenvolver CNF é considerável quando consideradas as regiões endêmicas, sobretudo quando existe história familiar do mesmo, perante a qual o risco de desenvolver a neoplasia é cerca de 4 a 10 vezes superior relativamente à população geral. Para além de terem sido identificados genes cujos produtos intervêm na resposta imunitária e na reparação do DNA, os estudos com base na sequenciação do genoma humano identificaram em grandes coortes de doentes com CNF um locus de suscetibilidade na região MHC do cromossoma 6p21 que codifica para os genes HLA.<sup>2, 31, 32</sup>

## 2.12 O paradigma do carcinoma da nasofaringe em Portugal

Um estudo realizado por investigadores do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOPFG) publicado em 2007 caracterizou a evolução clínica do CNF na população portuguesa deste instituto ao longo de 31 anos, com uma amostra de 320 doentes.<sup>33</sup> Ao contrário do que era esperado, este estudo permitiu concluir que apenas 4,25% dos doentes apresentava CNF queratinizante, sendo os restantes 95,75% do subtipo não-queratinizante / indiferenciado (subtipos histológicos II ou III da OMS), aproximando-se mais, curiosamente, das populações do sudeste asiático onde o CNF é endémico do que das restantes populações ocidentais.<sup>33, 34</sup> Neste estudo o rácio entre o sexo masculino/feminino foi de 2/1 e a idade média de incidência foi de 49 anos, com pico modal na 6ª década de vida. Os casos apresentados neste estudo foram estadiados com base na 6ª edição da AJCC (de 2002), dos quais 1,9% se encontravam em estágio I, 16,9% em estágio II, 37,1% em estágio III e 44,1% em estágio IV.<sup>33, 34</sup>

Após o tratamento, foi estimada uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos de 64,5% para a população com CNF na região Norte de Portugal.<sup>33, 34</sup> O subtipo histológico não apresentou diferenças significativas em termos de sobrevivência, no entanto os autores sublinham os poucos casos de CNF queratinizante.<sup>33, 34</sup> Este estudo indicou, à semelhança dos restantes estudos para o CNF, que a metastização à distância e a recorrência local são os principais padrões de falência terapêutica no CNF, com 45,5% das mortes atribuíveis a metastização à distância e 32,2% a recidiva local.<sup>33, 34</sup> Em 2010, o mesmo grupo de investigadores reanalisou esta série de casos e verificou que em 84,2% dos casos de CNF não queratinizante / indiferenciado foi identificado DNA do EBV no tecido tumoral, confirmando assim a associação do agente viral a este subtipo histológico na população portuguesa.<sup>35</sup>

Em 2009 foi publicado o resultado de um estudo retrospectivo de 5 anos (2000-2005) com base em dados do IPO de Lisboa (IPOLFG), tendo apresentado resultados concordantes aos obtidos no estudo do Porto. Numa amostra de 157 doentes, apenas 8% apresentava CNF queratinizante, 30% subtipo II / não-queratinizante e 58% subtipo III / indiferenciado (somando 88% com CNF tipo II ou III).<sup>36</sup> Neste estudo o rácio masculino/feminino foi igualmente próximo de 2/1.



**Figura 8 - Proporções dos subtipos histológicos do CNF nos 2 principais estudos epidemiológicos realizados em Portugal sobre este tipo de tumor pelos IPO do Porto e Lisboa.**



### 3. Manifestações Clínicas do Carcinoma da Nasofaringe

---

A apresentação clínica do CNF varia de acordo com a extensão do tumor primário e das metástases ganglionares. A maioria dos doentes (75-95%) com CNF apresenta-se, à data do diagnóstico, com doença locorregional avançada, o que se traduz frequentemente na presença de metástases nas cadeias ganglionares cervicais.<sup>1</sup> A presença de metástases à distância no momento do diagnóstico é considerada rara, tendo sido reportada em 5% dos casos nos locais em que o tumor é endêmico.<sup>37</sup>

Segundo alguns autores, pode considerar-se a divisão das manifestações clínicas do CNF da seguinte forma (e sintetizada na Tabela I):

- (1) Apresentação com massa cervical, tipicamente fixa aos planos profundos, indolor, não pulsátil e dura à palpação, condicionada sobretudo pela presença de conglomerados adenopáticos. Este achado no exame físico é indicativo de estágio avançado.
- (2) Sintomas nasais relacionados com a presença de uma massa na nasofaringe, nomeadamente epistáxis recorrentes, obstrução progressiva, rinorreia seromucosa persistente, podendo estas alterações ser unilaterais ou bilaterais.
- (3) Sintomas auditivos, estando incluídos neste grupo aqueles relacionados com disfunção da tuba auditiva. Pode manifestar-se hipoacusia ou até mesmo surdez de condução, secundária a patologia do ouvido médio por invasão da tuba auditiva, caracteristicamente unilateral. Deverá fazer suspeitar da presença de CNF a ocorrência de otite média seromucosa unilateral no adulto que não cede a tratamento médico para otite média aguda. Está descrita também a ocorrência de acufenos.<sup>1</sup>
- (4) Envolvimento da base do crânio, que se pode manifestar através da disfunção de pares cranianos com diplopia, dor e/ou parestesias faciais.
- (5) Outros sintomas, como cefaleias, anemia (resultante de lesão sangrante), astenia ou perda ponderal.<sup>1</sup>

A extensão superior do CNF através das estruturas ósseas da base do crânio permite perceber o motivo pelo qual os pares cranianos são afetados. Os pares cranianos V e VI são os mais comumente atingidos, na medida em que estes atravessam o esfenoide, pelo que a invasão óssea superior pelo CNF possa afetar estas estruturas nervosas. Esta invasão nervosa também pode ocorrer por extensão tumoral através do forâmen lacerum.

A extensão lateral dos CNF pode levar ao envolvimento vascular (artéria carótida interna e veia jugular interna) e à erosão da abertura medial da tuba auditiva e da lâmina pterigoide medial, explicando os sintomas auditivos e a invasão dos pares cranianos IX, X, XI e XII.

**Tabela I - Manifestações clínicas do carcinoma da nasofaringe.<sup>1</sup>**

| <b>Grupo de sinais e sintomas</b>  | <b>Manifestações clínicas</b>  |                                |                       |   |   |                      |                      |
|--|--|--------------------------------|-----------------------|---|---|----------------------|----------------------|
| <b>Apresentação com massa cervical</b>   | Aumento de volume da região cervical, com massa palpável fixa, indolor e dura à palpação   |                                |                       |   |   |                      |                      |
| <b>Sintomas nasais relacionados com a presença de uma massa na nasofaringe</b> | Epistáxis<br>Obstrução nasal<br>Rinorreia  |                                |                       |   |   |                      |                      |
| <b>Sintomas auditivos</b>  | Diminuição da acuidade auditiva<br>Acufenos<br>Otite média seromucosa unilateral   |                                |                       |   |   |                      |                      |
| <b>Envolvimento da base do crânio</b>  | <table border="0"> <tr> <td rowspan="2">Atingimento de pares cranianos</td> <td>Por extensão superior</td> <td>V<br/>VI</td> <td rowspan="2">Cefaleias<br/>Diplopia<br/>Dor facial<br/>Dor neuropática<br/>Parestesias da face</td> </tr> <tr> <td>Por extensão lateral</td> <td>IX<br/>X<br/>XI<br/>XII</td> </tr> </table> | Atingimento de pares cranianos | Por extensão superior | V<br>VI   | Cefaleias<br>Diplopia<br>Dor facial<br>Dor neuropática<br>Parestesias da face | Por extensão lateral | IX<br>X<br>XI<br>XII |
| Atingimento de pares cranianos   | Por extensão superior  |                                | V<br>VI               | Cefaleias<br>Diplopia<br>Dor facial<br>Dor neuropática<br>Parestesias da face |   |                      |                      |
|  | Por extensão lateral   | IX<br>X<br>XI<br>XII           |                       |   |   |                      |                      |
| <b>Outros</b>  | Cefaleias<br>Astenia<br>Perda ponderal<br>Anemia   |                                |                       |   |   |                      |                      |

O envolvimento dos gânglios linfáticos no CNF é comum, na medida em que entre 65 a 80% dos doentes se apresentam clinicamente com aumento de gânglios linfáticos cervicais.<sup>5</sup> Destes, os grupos ganglionares mais frequentemente envolvidos são os de nível Va (parte superior do triângulo posterior) em 54% dos casos, seguido do nível II (grupo jugular superior), em 49% dos casos.<sup>5</sup> Outros níveis ganglionares para onde drenam os CNF são o nível III (grupo jugular médio) em 24% dos casos, o nível Vb (parte inferior do triângulo posterior), grupo VII (grupo do compartimento pré-vertebral, tanto para gânglios retrofaríngeos como retro-estiloides) e grupo parotídeo (Tabela II, Figura 9).<sup>5, 38</sup>

Segundo um estudo realizado em Hong Kong numa amostra de 4768 doentes, a manifestação clínica mais comum nos doentes sintomáticos consistiu na presença de massa cervical, em 75,8% dos doentes, em metade dos quais foi o primeiro sintoma a surgir.<sup>37</sup> Nesse mesmo estudo, 73,4% dos doentes apresentavam sintomas nasais (rinorreia, epistáxis ou obstrução), 62% apresentava sintomas auditivos (acufenos ou diminuição da acuidade auditiva), 34,8% queixava-se de cefaleias, 10,7% referia sintomas oftalmológicos (diplopia, estrabismo), 7,6% apresentava parestesias na face, 6,9% perda ponderal, 3% referia trismus, 2,4% disartria, 1,2% apresentava outros sintomas devido a envolvimento metastático e em 0,9% dos casos houve registo de dermatomiosite.<sup>37</sup> Ao diagnóstico, 82% dos doentes eram sintomáticos, e aproximadamente ¼ dos mesmos apresentava um único sintoma, com presença de adenopatias cervicais indolores em 74,5% dos doentes (sinal mais comum). Registou-se envolvimento de pares cranianos em 22% dos casos, correspondendo a um total de 214 doentes, dos quais 185 apresentavam afeção de

múltiplos pares. O V par craniano foi o mais frequentemente afetado, seguido do VI. Dois doentes manifestaram clínica compatível com síndrome de Horner.<sup>37</sup>

Em relação às manifestações clínicas dos casos de CNF publicados no estudo do IPO-Lisboa, foram a presença de massa cervical (33%), obstrução nasal (28%) acompanhada ou não de epistáxis (9%), hipoacusia (21%), cefaleias (7,6%) e alterações visuais (2,5%) (Figura 10).<sup>36</sup> No estudo realizado no IPO-Porto, em 51% dos casos estudados registou-se a presença de adenopatias cervicais, em 24% sintomas nasais e em 23% sintomas auditivos (Figura 11).<sup>33</sup>

**Tabela II - Níveis dos gânglios linfáticos cervicais para onde drenam frequentemente as metástases do carcinoma da nasofaringe.**<sup>38</sup>

| Nível dos gânglios cervicais | Terminologia anatómica   |
|------------------------------|--|
| <b>II</b>                    | Grupo jugular superior   |
| <b>III</b>                   | Grupo jugular médio  |
| <b>V</b><br>Va<br>Vb         | Grupo do triângulo posterior<br>- Parte superior do triângulo posterior<br>- Parte inferior do triângulo posterior |
| <b>VII</b><br>VIIa<br>VIIb   | Grupo do compartimento pré-vertebral<br>- Gânglios retrofaríngeos<br>- Gânglios retro-estiloides                   |
| <b>VIII</b>                  | Grupo parotídeo  |

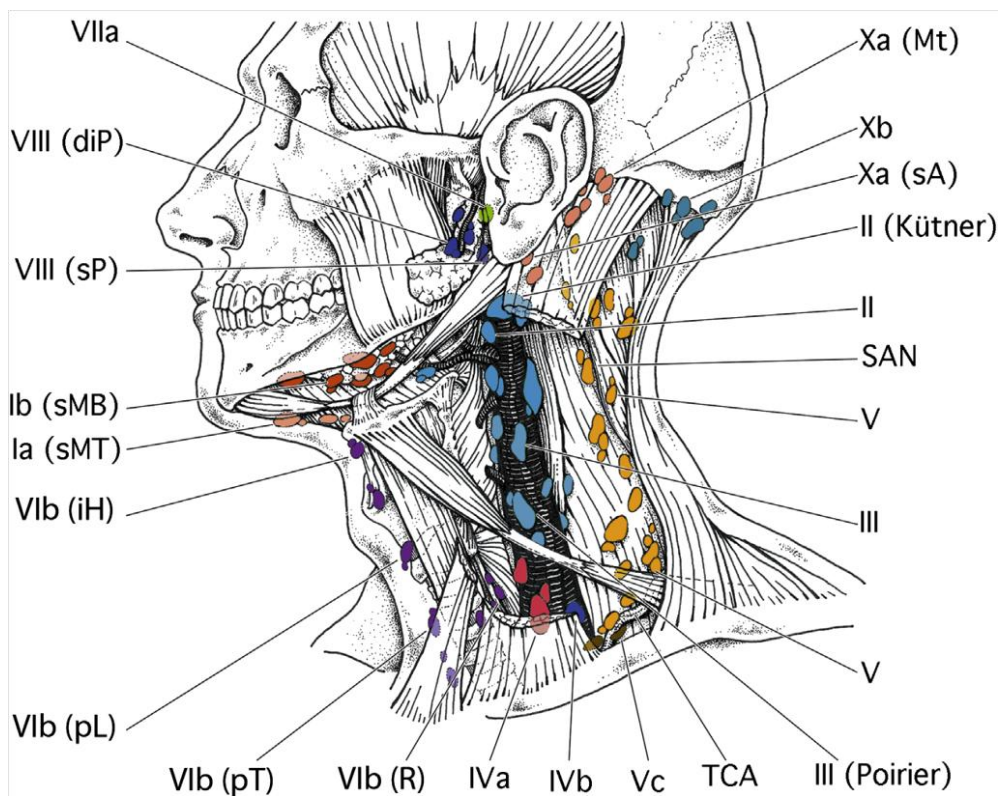


Figura 9 - Ilustração dos níveis ganglionares cervicais retirada do artigo de Grégoire *et al.*<sup>38</sup>

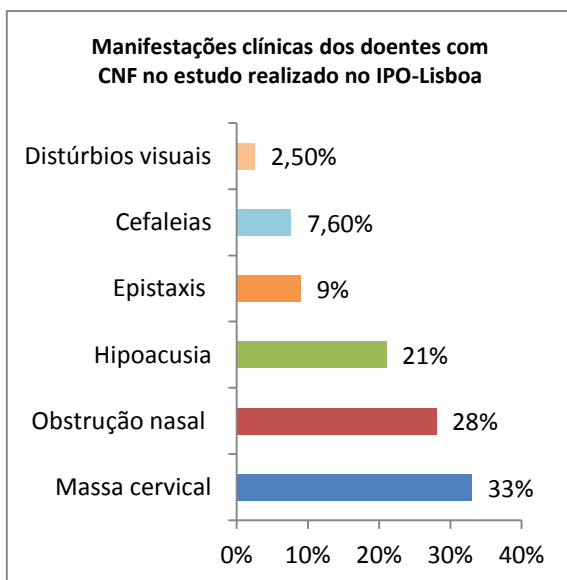


Figura 10 - Principais manifestações clínicas presentes à data do diagnóstico nos doentes com CNF na série de casos estudada pelo IPO-Lisboa.<sup>33</sup>

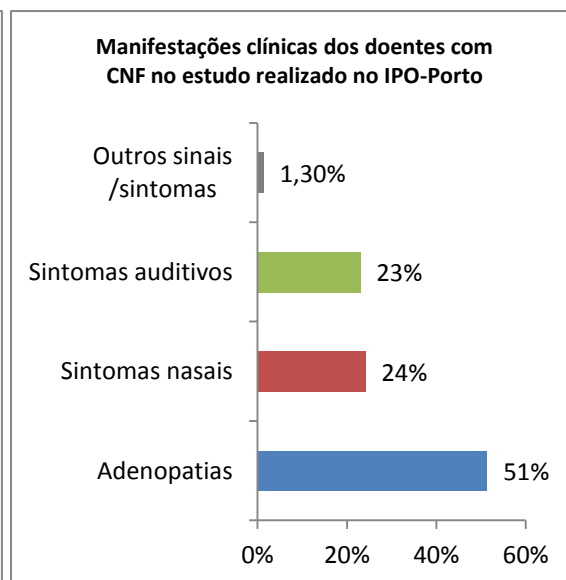


Figura 11 - Principais manifestações clínicas presentes à data do diagnóstico nos doentes com CNF na série de casos estudada pelo IPO-Porto.<sup>30</sup>

## 4. Diagnóstico e Estadiamento do Carcinoma da Nasofaringe

---

### 4.1. Avaliação clínica do doente

Deverá ser realizada uma história clínica detalhada, atendendo particularmente a características sociodemográficas e étnicas do doente, hábitos pessoais (tabágicos, etílicos e nutricionais), antecedentes patológicos, medicação habitual, cirurgias ou tratamentos anteriores, exposição ambiental e ocupacional, alergias e antecedentes familiares relevantes, sobretudo os de natureza oncológica.

Deverá ficar devidamente registado o desenvolvimento e evolução dos sinais e sintomas, tanto os referentes à região da cabeça e pescoço como sinais e sintomas constitucionais (astenia, perda ponderal, anorexia, entre outros).

Em relação ao exame objetivo, para além da avaliação do estado geral, deverá ser realizado um estudo otorrinolaringológico completo que deverá incluir nasofibroscopia (com fibroscópio rígido ou flexível) ou rinoscopia posterior com recurso a espelho, avaliação da orofaringe e língua e palpação de todas as cadeias ganglionares cervicais.

Dever-se-á realizar exame neurológico para avaliar a função de pares cranianos (com particular atenção para o V, VI, IX, X, XI e XII pares, dado serem os mais frequentemente afetados no CNF).<sup>5</sup>

Deverá ser realizado um estudo laboratorial com hemograma completo, perfil metabólico, análise bioquímica que inclua o estudo das funções renal e hepática. Quanto a marcadores tumorais, pode considerar-se testar o EBV, mais precisamente quantificar o DNA viral no plasma utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polimerase Chain Reaction*) que permita detetar regiões do genoma viral como a EBNA ou LMP, com sensibilidade variável entre si.<sup>39</sup> A quantificação plasmática do DNA do EBV pode refletir-se em informação prognóstica, na medida em que quantidade de DNA viral mais baixa tendencialmente se associa a prognóstico mais favorável, podendo traduzir-se também como um marcador de resposta à terapêutica. Para isso é importante ter um valor de DNA viral prévio ao tratamento de forma a permitir estudar a evolução deste parâmetro. Esta medição é sobretudo importante perante CNF não queratinizantes ou indiferenciados.<sup>39</sup>

Em todos os casos dever-se-á realizar avaliação dentária e nutricional, com devida referenciação e acompanhamento pelos respetivos profissionais, bem como avaliação audiológica, da fala ou deglutição conforme se justifique clinicamente. Particularmente em relação à avaliação dentária, todas as potenciais fontes de infeção dentária devem ser

eliminadas de imediato, nomeadamente através do tratamento de todas as cáries ativas e doença periodontal, e na necessidade de realizar extrações dentárias, estas devem ser realizadas pelo menos duas semanas antes do início dos tratamentos de RT.

Em cada consulta deverá ser avaliado o *status* de performance global do doente, podendo para este efeito utilizar-se escalas como a de Karnofsky ou a de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Dado o impacto físico e emocional que a doença oncológica imprime no doente e seus cuidadores, deverá realizar-se avaliação e acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico sempre que necessário, bem como tratar perturbações de ansiedade ou depressivas que coloquem particularmente em risco o bem-estar psíquico e autocuidado do doente.

É igualmente importante avaliar o perfil socioeconómico e de suporte familiar / institucional do doente, promovendo articulação com os serviços de ação social sempre que se justifique.

Em suma, é aconselhada uma avaliação multidisciplinar do doente que deverá incluir otorrinolaringologistas, radioncologistas, oncologistas médicos, médicos dentistas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

#### **4.2 Meios complementares de diagnóstico e estadiamento**

O diagnóstico definitivo do CNF é estabelecido através do estudo histológico da lesão primária, normalmente conseguido através de biópsia por via endoscópica.<sup>40</sup> O tipo histológico do tumor deverá ser classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Alguns centros utilizam preparações de citologia aspirativa ou exfoliativa para o diagnóstico de CNF. Contudo, a sensibilidade do diagnóstico citológico do CNF é limitada (entre 70-90%)<sup>3</sup>, pelo que o estudo histológico por biópsia é o método de preferencial para estudar a lesão. Por outro lado, a punção aspirativa para análise citológica de adenomegalias cervicais é insuficiente para diagnosticar um CNF metastático, quer para efeitos de diagnóstico inicial, quer para estadiamento do tumor, particularmente quando está em causa um CNQ.

A extensão da lesão primária deverá ser avaliada por ressonância magnética (RM) e/ou tomografia computadorizada (CT) da cabeça e pescoço. A RM é superior à CT na deteção de tumores de pequenas dimensões, no estudo da extensão tumoral para tecidos moles e na extensão perineural.<sup>1</sup> Por outro lado, a CT é superior no estudo da invasão de estruturas ósseas, nomeadamente erosão de estruturas ósseas da base do crânio.<sup>1</sup>

Na presença de CNF dos tipos não queratinizante e indiferenciado e/ou nos casos de doença N2-N3, dever-se-á investigar a presença de doença sistêmica, com CT do tórax, abdómen e pélvis ou com tomografia por emissão de positrões (PET) associada a CT (PET-CT).<sup>5</sup> A PET-CT é útil para a detecção de recidiva local e de metástases à distância, no entanto alguns autores invocam o cuidado necessário para a possibilidade de falsos negativos na PET-CT.<sup>1</sup> Nos restantes doentes (não N2-N3), deverá ser considerada a realização de radiografia simples do tórax, ou mesmo CT do tórax, sobretudo perante história pessoal de tabagismo, com o intuito de excluir neoplasia do pulmão síncrona.

### **4.3 Histologia dos tumores da nasofaringe**

Existe uma variedade de tumores que pode acometer a nasofaringe, nomeadamente tumores epiteliais malignos ou benignos, tumores hematológicos, dos tecidos moles, ósseos, cartilagueos ou tumores secundários (Quadro I).

O tumor que mais frequentemente afeta a nasofaringe é o carcinoma (CNF), com as características epidemiológicas já descritas. O CNF origina-se a partir do epitélio de revestimento da mucosa da nasofaringe. Em alguns casos parece ter origem nas camadas basais do epitélio pavimentoso estratificado, aspeto que é suportado pela forte marcação imunohistoquímica com p63.<sup>3</sup>

A análise histológica dos CNF permitiu identificar um componente de carcinoma *in situ* em apenas 3-8% dos casos e, mesmo nesses, foi difícil concluir se o carcinoma invasivo teria tido origem no componente de carcinoma *in situ* subjacente ou se, por outro lado, o carcinoma invasivo estaria a invadir a superfície do epitélio da nasofaringe.<sup>3</sup> Esses dados sugerem que a maioria dos casos de CNF invasivos não parecem progredir de carcinomas *in situ* ou, caso exista essa base na histopatogénese do tumor, a evolução ocorrerá num espaço de tempo tão curto que inviabiliza a deteção precoce de lesões precursoras, caso estas efetivamente existam.<sup>3</sup>

A classificação mais atual da OMS para o CNF compreende três tipos histológicos de tumores epiteliais malignos com origem na mucosa na nasofaringe:

- O **carcinoma queratinizante (CQ)**, anteriormente designado por CNF tipo I na classificação OMS;
- O **carcinoma não queratinizante de células escamosas (CNQ)**, anteriormente tipos II e III conforme diferenciado ou indiferenciado, respetivamente;
- O **carcinoma basalóide de células escamosas (CB)**.

O presente trabalho aborda precisamente estes 3 tipos histológicos, focando na sua esmagadora maioria os CNF escamosos queratinizantes e não queratinizantes, dado que é sobre estes dois subtipos que se baseia a grande maioria dos estudos.

**Quadro I – Classificação histológica da Organização Mundial da Saúde para os tumores da nasofaringe.<sup>3</sup>**

| Tumores Epiteliais Malignos  |
|--|
| <p><b>Carcinoma da Nasofaringe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma Não Queratinizante               <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;&gt; Diferenciado</li> <li>&gt;&gt; Indiferenciado</li> </ul> </li> <li>Carcinoma Queratinizante de Células Escamosas</li> <li>Carcinoma Basalóide de Células Escamosas</li> </ul> |
| <p><b>Carcinomas de Diferenciação glandular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenocarcinoma papilar da nasofaringe</li> <li>Carcinomas do tipo glândula salivar</li> </ul>   |
| Tumores Epiteliais Benignos  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Pólipo piloso da nasofaringe</li> <li>Papiloma tipo-<i>Schneiderian</i></li> <li>Papiloma escamoso</li> <li>Adenoma ectópico da hipófise</li> <li>SGAT (<i>Salivary gland anlage tumor</i>) – “Adenoma pleomórfico congénito”</li> <li>Craniofaringioma</li> </ul>  |
| Tumores dos Tecidos Moles  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Angiofibroma juvenil</li> </ul>   |
| Tumores Hematológicos  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfoma de Hodgkin</li> <li>Linfoma B Difuso de Células Gigantes</li> <li>Linfoma Extra-nodal de células NK/T</li> <li>Tumor / Sarcoma de células dendríticas foliculares</li> <li>Plasmocitoma Extramedular</li> </ul>   |
| Tumores do osso e cartilagem   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Cordoma</li> </ul>  |
| Tumores Secundários  |

Apesar de na classificação da OMS o CNF corresponder a células malignas com diferentes graus de diferenciação escamosa, vários autores são da opinião de que esta classificação deveria ser revista, dado que a nasofaringe também pode ser sede de adenocarcinoma e que este não consta na classificação da OMS para o CNF propriamente dito. De referir que a classificação do CNF na China inclui todos os tipos de tumores epiteliais malignos da



mucosa da nasofaringe bem como das glândulas salivares *minor*, independentemente do facto de as células malignas apresentarem ou não algum grau de metaplasia pavimentosa.

#### **4.3.1 - Carcinoma Não Queratinizante (CNQ)**

O CNQ da nasofaringe pode compreender folhetos de células malignas dispostas de forma coesa, desagregadas, em ilhotas ou em trabéculas, intimamente relacionadas com um número variável de linfócitos e plasmócitos.<sup>3</sup> Pode ser subclassificado em diferenciado ou indiferenciado. Contudo, existe a possibilidade de apresentar simultaneamente áreas com diferentes graus de diferenciação, pelo que nesse caso a subclassificação deverá respeitar o componente com maior representatividade na lesão.<sup>3</sup> O tipo indiferenciado é o mais comum, sendo caracterizado por células tumorais de grande dimensão, do tipo sincicial, com bordos celulares indistintos, com núcleos vesiculares e nucléolos centrais proeminentes.<sup>3</sup> É raro identificar-se estroma desmoplásico.<sup>3</sup> Por vezes podem estar presentes áreas extensas de necrose de coagulação.

Relativamente ao imunofenótipo do CNQ da nasofaringe, pode dizer-se que virtualmente são todos fortemente positivos para pan-citoqueratinas (AE1/AE3, MNF-116) bem como para citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/6, 34βE12).<sup>3</sup> São habitualmente fracamente positivos para citoqueratinas de baixo peso molecular (como CAM5.2) e negativos para citoqueratinas 7 e 20.<sup>3</sup> Na maioria dos casos, as células do CNQ apresentam forte marcação nuclear para p63 (um marcador de células basais, que normalmente evidencia as células com origem no estrato basal ou parabasal do epitélio pavimentoso).<sup>3</sup>

Alguns estudos indicaram que a presença de grandes populações de células dendríticas, elevado infiltrado linfocitário e baixo número de células T citotóxicas positivas para granzima B no estroma do CNQ são características que se associam a melhor prognóstico.<sup>3</sup>

#### **- Deteção do Vírus Epstein-Barr (EBV)**

O EBV encontra-se associado virtualmente a todos os casos de CNQ da nasofaringe, independente do grupo étnico do doente. A Proteína de Latência associada à Membrana (LMP-1) do EBV está presente em apenas 30-40% dos casos deste tumor, pelo que se trata de um marcador imunohistoquímico pouco sensível para a identificação do vírus nestas lesões.<sup>3</sup> O método mais sensível baseia-se da identificação através de hibridação *in situ* do ácido ribonucleico de transcrição precoce do vírus (EBER), que está presente em grande quantidade nas células com infeção latente por EBV. Este último método permite ainda distinguir o CNF de células epiteliais reativas bem como permite sugerir origem nasofaríngea em carcinomas não queratinizantes secundários de foco primário desconhecido.<sup>3</sup> O uso de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) para a

identificação do genoma viral é pouco específica para o CNF, dado que basta existir uma pequena população de linfócitos EBV-positivos para dar origem a um resultado positivo, sem que isso se traduza em patologia.<sup>3</sup>

#### **4.3.2. – Carcinoma Queratinizante (CQ)**

Trata-se de um carcinoma invasivo, com diferenciação escamosa, distinguindo-se pontes intercelulares ao microscópio óptico, focos de queratinização e ocasionalmente pérolas de queratina, sendo morfológicamente semelhantes aos restantes CQ das mucosas da cabeça e do pescoço.<sup>3</sup> Relativamente aos graus de diferenciação celular, podem ser bem diferenciados (os mais comuns), moderadamente diferenciados ou pouco diferenciados. As células tumorais encontram-se frequentemente associadas a um estroma desmoplásico abundante, com infiltrado inflamatório constituído por quantidades variáveis de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos.<sup>3</sup>

O CQ pode surgir *de novo*, com aparente associação ao tabagismo, tal como os restantes CQ da cabeça e do pescoço e trato aerodigestivo superior. Por outro lado, o CQ pode surgir no contexto de tumores radioinduzidos, muitos anos após o tratamento de RT para CNF.<sup>3</sup>

O CQ encontra-se mais frequentemente associado a tumores localmente invasivos comparativamente ao CNQ (76% vs. 55%, respetivamente) e em menor frequência associado a metástases ganglionares (29% vs. 70%, respetivamente).<sup>3</sup>

À semelhança do CNQ, o CQ apresenta positividade imunohistoquímica para pan-citoqueratinas e citoqueratinas de alto peso molecular, e focalmente para o antigénio de membrana epitelial (EMA).<sup>3</sup>

O EBV desempenha um papel muito menos evidente na patogénese do CQ da nasofaringe, sobretudo nas regiões do globo onde o tumor não é considerado endémico.<sup>3</sup>

#### **4.3.3. – Carcinoma Basalóide de Células Escamosas**

O carcinoma basalóide da nasofaringe é uma neoplasia maligna rara. Dos poucos casos descritos na literatura, aparentou menor agressividade clínica comparativamente aos carcinomas basalóides de outras regiões anatómicas da cabeça e pescoço.<sup>3</sup>

### **4.3. Diagnóstico Diferencial**

Quanto ao diagnóstico diferencial de CNF podem enumerar-se o linfoma, o plasmocitoma, o melanoma, o rabdomiossarcoma, o condrossarcoma, o carcinoma adenóide cístico e o angioma juvenil da nasofaringe.<sup>2</sup> Apesar de todas estas lesões serem relativamente raras, são os diagnósticos diferenciais mais comuns a considerar.

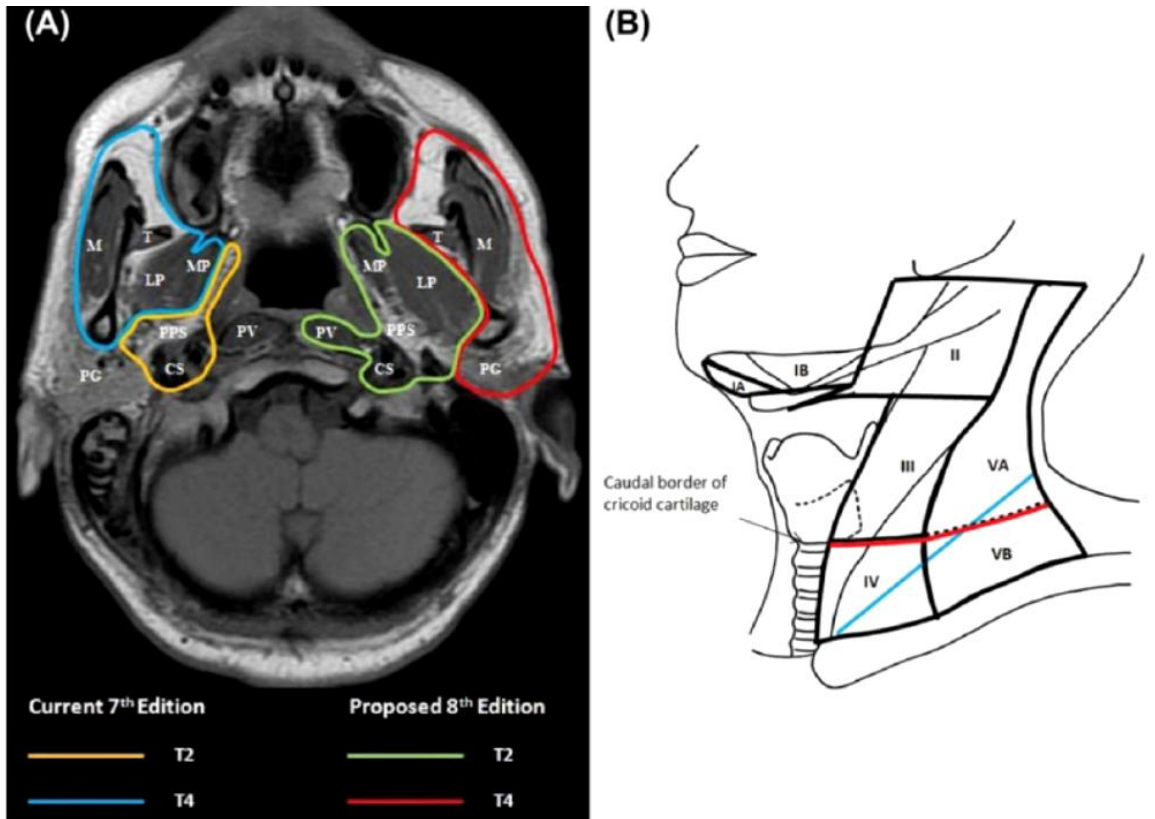
Quanto a lesões benignas, há a salientar sobretudo as do tipo granulomatoso, em particular a tuberculose, a considerar sobretudo em indivíduos imunodeprimidos.<sup>2</sup>

O Quadro I, ao enumerar os vários tipos de tumores além do CNF que podem ter origem na nasofaringe, acaba inevitavelmente por enunciar alguns dos seus diagnósticos diferenciais.

#### **4.4 Estadiamento dos Carcinomas da Nasofaringe**

O fator mais determinante para o prognóstico do CNF é caracterizado pelo estadiamento no momento do diagnóstico. Assim, uma classificação correta e estadiamento preciso do mesmo são essenciais para escolha terapêutica e gestão adequadas do doente, bem como para registo apropriado e uniformizado dos casos diagnosticados para fins de investigação.<sup>41</sup>

Apesar do CNF se originar de uma linhagem celular semelhante, o seu comportamento biológico bem como as considerações epidemiológicas, terapêuticas e prognósticas do mesmo distinguem-no dos restantes tumores epiteliais da cabeça e do pescoço.<sup>42</sup> Para apoiar as suas singularidades contribuíram os recentes avanços em termos de imagem de diagnóstico, como a RM e a PET, bem como os desenvolvimentos em termos terapêuticos, com a nova era da RT caracterizada pelo advento da IMRT. Tendo em conta estes avanços, o estadiamento TNM desenvolvido pela UICC/AJCC para o CNF foi editado em 2016, na sua oitava e última edição, com início de aplicação a 1 de janeiro de 2018.<sup>41, 42</sup> De entre as alterações que constam na nova edição, salientam-se: (1) a infiltração tumoral dos músculos pterigoideu medial, lateral e/ou paravertebrais é considerada atualmente como T2; (2) foram clarificados os critérios anatómicos de classificação T4 pelo envolvimento além da superfície lateral do músculo pterigoideu lateral e/ou glândula parótida; (3) as alterações na classificação N tiveram em linha de conta a clarificação da classificação N3, previamente definida como existência de gânglios linfáticos invadidos ao nível da fossa supraclavicular e sendo atualmente definido como extensão ganglionar abaixo do bordo caudal da cartilagem cricoide.<sup>41, 42</sup> Na Figura 12 e na Tabela III são comparadas as duas últimas edições do estadiamento da AJCC para o CNF.



**Figura 12 - Diferenças na definição das categorias T e N com base nas 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edições do estadiamento da AJCC para o carcinoma da nasofaringe.**

**(A)** Alterações da extensão do envolvimento dos tecidos moles em T2 e T4; **(B)** Redefinição da categoria N3, previamente definida como invasão ganglionar ao nível da fossa supraclavicular (limite superior definido pela linha azul) e atualmente definida como existência de invasão ganglionar abaixo do bordo caudal da cartilagem cricoide (vermelho), englobando os níveis IV e Vb. CS – espaço carotídeo; LP – músculo pterigoide lateral; M – músculo masséter; MP – músculo pterigoide medial; PG – glândula parótida; PPS – espaço parafaríngeo; PV – espaço pré-vertebral; T – músculo temporal. (Imagem retirada do artigo de Pan *et al*, Cancer. 2016 Feb 15;122(4):546-58).<sup>43</sup>

**Tabela III - Comparação entre a 7ª e a 8ª edição (a atual) do estadiamento TNM desenvolvido pela UICC / AJCC para o Carcinoma da Nasofaringe.**

| 7ª edição da UICC/AJCC   | 8ª edição (e atual) da UICC / AJCC  |
|--|---|
| <b>Categoria T</b>   |   |
| <b>T1:</b> Nasofaringe, orofaringe ou cavidade nasal, sem extensão parafaríngea  |   |
| <b>T2:</b> Tumor com extensão para o espaço parafaríngeo   | <b>T2:</b> Tumor com extensão para o espaço parafaríngeo e/ou infiltração dos músculos pterigoide medial, pterigoide lateral e/ou músculos pré-vertebrais   |
| <b>T3:</b> Tumor invade estruturas ósseas e/ou os seios perinasais   | <b>T3:</b> Tumor invade estruturas ósseas (base do crânio, vértebras cervicais, estruturas pterigoides) e/ou seios perinasais.  |
| <b>T4:</b> Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, ou fossa infratemporal / espaço mastigatório   | <b>T4:</b> Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótida e/ou infiltração além da superfície lateral do músculo pterigoide lateral.  |
| <b>Categoria N</b>   |   |
| <b>N0:</b> Nenhum gânglio cervical invadido  |   |
| <b>N1:</b><br>- Metástases unilaterais em gânglio(s) linfático(s) cervical(ais)<br><b>e/ou</b><br>- unilaterais ou bilaterais em gânglios linfáticos retrofaríngeos,<br><b>e</b><br>- ≤6 cm, <u>acima da fossa supraclavicular</u> | <b>N1:</b><br>- Metástases <b>unilaterais</b> em gânglio(s) linfático(s) cervical(ais)<br><b>e/ou</b><br>- unilaterais ou bilaterais em gânglios linfáticos retrofaríngeos,<br><b>e</b><br>- ≤6 cm, <u>acima do bordo caudal da cartilagem cricoide</u> |
| <b>N2:</b><br>- Metástases bilaterais em gânglio(s) linfático(s) cervical(ais),<br><b>e</b><br>- ≤6 cm, <u>acima da fossa supraclavicular</u>  | <b>N2:</b><br>- Metástases bilaterais em gânglio(s) linfático(s) cervical(ais),<br><b>e</b><br>- ≤6 cm, <u>acima do bordo caudal da cartilagem cricoide</u>   |
| <b>N3a:</b> Metástases em gânglios linfáticos > 6cm  | <b>N3:</b><br>- Metástases em gânglio(s) linfático(s) cervical(ais) de dimensão > 6 cm<br><b>e/ou</b><br>- abaixo do bordo caudal da cartilagem cricoide (independentemente da lateralidade).   |
| <b>N3b:</b> Metástases em gânglios linfáticos na fossa supraclavicular   |   |
| <b>Categoria M</b>   |   |
| <b>M0:</b> Sem metástases à distância  |   |
| <b>M1:</b> Metástases à distância  |   |
| <b>Estádio</b>   |   |
| <b>I:</b> T1N0M0   |   |
| <b>II:</b> T1N1M0, T2N0-1M0  |   |
| <b>III:</b> T1-2N2M0, T3N0-2M0   |   |
| <b>IVa:</b> T4N0-2M0   | <b>IVa:</b> T4 ou N3M0  |
| <b>IVb:</b> Qualquer T N3M0  | <b>IVb:</b> Qualquer T, qualquer N M1   |
| <b>IVc:</b> Qualquer T, qualquer N, M1   |   |

A 8ª edição do estadiamento TNM da UICC/AJCC incrementou valor prognóstico à edição anterior, particularmente na classificação da categoria N.<sup>41, 42</sup> Contudo, alguns autores acreditam que, ainda assim, a última edição poderia ser otimizada, apontando lacunas na separação entre as categorias T2 e T3 e entre os estádios II e III.<sup>42</sup> Suportam esta crítica pelo facto do controlo local da doença ter melhorado significativamente na nova era da RT, pelo que seria razoável otimizar a definição da categoria T.<sup>42</sup>

## 5. Tratamento dos Carcinomas da Nasofaringe

---

A nasofaringe é uma região anatómica de difícil acesso, quer por via cirúrgica quer endoscópica, situa-se na proximidade de estruturas críticas e os CNF apresentam frequentemente invasão local. Por estes motivos, a resseção cirúrgica com adequadas margens de segurança dos tumores desta região é extremamente complexa e associada a elevada morbidade, inviabilizando assim a cirurgia como primeira linha de tratamento.

A RT consiste na modalidade terapêutica de primeira linha para os CNF, não apenas pelo difícil acesso cirúrgico mas também pelo facto destes tumores serem caracteristicamente radiosensíveis. O prognóstico global do CNF tem melhorado significativamente ao longo dos últimos 30 anos devido aos avanços no tratamento, particularmente devido aos avanços tecnológicos da RT, a um espectro de atuação mais alargado dos agentes de quimioterapia e a uma metodologia de estadiamento mais precisa.<sup>44</sup>

As decisões terapêuticas no CNF têm por base o estadiamento da doença. O consenso geral consiste em tratar a doença no estágio I apenas com RT, estágio II com RT associada a quimioterapia (QT) concomitante (QRTc), e estádios III e IVa com QRTc associada ou não a esquemas adjuvantes ou de indução.<sup>5, 39, 44-47</sup>

Apesar de se conseguir um excelente controlo local através da RT e de inclusivamente se atingir a remissão nos casos que se apresentam em fases iniciais da doença, o controlo de doença localmente avançada constitui um desafio terapêutico. Embora o CNF seja caracteristicamente um tumor radiosensível, são necessárias doses de radiação elevadas para atingir uma resposta tumoral completa.<sup>5, 46</sup> Não obstante, as estruturas anatómicas adjacentes à nasofaringe são, também elas, radiosensíveis, pelo que atingir níveis terapêuticos de irradiação tumoral com o mínimo de toxicidade para estruturas vizinhas são torna-se verdadeiramente desafiante, especialmente em tumores com extensão intracraniana.

### 5.1 Tratamento da doença local / em estágio precoce

Doentes com CNF classificado como cT1, cN0, cM0 devem ser tratados exclusivamente com RT, incluindo RT cervical eletiva.<sup>47</sup> A modalidade atualmente recomendada para o tratamento do CNF exclusivamente tratado com RT é a IMRT.<sup>5, 39, 47</sup>

## 5.2 Tratamento da doença localmente avançada

Dada a elevada sensibilidade do CNF à RT, da RT definitiva atingir taxas de sobrevivência aos 5 anos de pelo menos 75% nos estádios I e II da doença e somando-se a estes aspetos os avanços tecnológicos nos últimos anos na área da RT, com a utilização da IMRT, foi debatido e questionado durante vários anos o benefício de administrar QT (de indução, concomitante e/ou adjuvante – tratamento de QRT) no tratamento do CNF.<sup>48</sup> Esta dúvida dissipou-se quando em 1998 foi publicado o resultado de um ensaio clínico em fase III que demonstrou um claro benefício para os doentes em estádios III e IV quando tratados com QRT comparativamente a RT.<sup>49</sup> Neste ensaio a taxa de sobrevivência aos 3 anos foi de 47% e de 78% para os doentes tratados exclusivamente por RT e para os doentes tratados com QRT, respetivamente.<sup>49</sup>

Vários estudos posteriores confirmaram o benefício em combinar QRT, demonstrando diminuição da ocorrência de recidivas locais, regionais ou à distância bem como aumento da sobrevivência nos casos de doença locorregional avançada (estádios III e IV), mas que estas diferenças não eram significativas para os estádios I e II.<sup>48, 50</sup> Um dos estudos demonstrou uma sobrevivência global aos 5 anos de 58,6% para o grupo de RT e de 70,3% para o grupo de QRT.<sup>50</sup> Outro estudo demonstrou sobrevivência global aos 2 anos de 78% vs. 85% e aos 3 anos de 65% vs. 80%, respetivamente para RT vs. QRT.<sup>39</sup>

Várias meta-análises clarificaram o papel dos esquemas de QT no tratamento do CNF.<sup>51,52</sup> Uma das meta-análises, que data de 2017, reforçou a conclusão de que qualquer esquema que incluísse QRTc, quer fosse em exclusivo ou associada a QT de indução (QTi) ou adjuvante (QTa) apresentava eficácia superior em termos de sobrevivência e resposta tumoral completa.<sup>51</sup> Segundo vários autores, a QRTc aumentava a eficácia do tratamento por ampliar a radiosensibilidade do CNF. Por outro lado, os esquemas QTi-RT, RT-QTa ou QTi-RT-QTa, isto é, sem nenhuma forma de tratamento concomitante, não evidenciaram benefício terapêutico. Assim, atualmente, quer o uso de QTi ou de QTa no tratamento do CNF é feito tendo já por base um esquema de QRTc.<sup>51</sup>

Outra meta-análise de 2017 confirma estes resultados, reafirmando que os esquemas terapêuticos que contêm QRTc foram praticamente sempre superiores àqueles que não tinham tratamento concomitante.<sup>52</sup> Ao compararem os vários esquemas de QRTc, aqueles que eram sucedidos por QTa quase sempre pontuaram melhor que os que usaram apenas QRTc, apresentando diferenças significativas nos *endpoints* progressão livre de doença e controlo locorregional.<sup>52</sup> Por outro lado, o esquema que incluía QTi seguida de QRTc apresentou melhores resultados que QRTc exclusiva nos *endpoint* progressão livre de



doença, controlo locorregional e controlo à distância.<sup>52</sup> É ainda importante referir que os tratamentos que obtiveram melhores resultados em termos de sobrevivência global foram QRTc-QTa, QRTc e QTc-QRTc, com score-P respetivamente de 96%, 70% e 63% (em que score-P maior significa maior probabilidade de se tratar de um melhor tratamento), sendo o benefício absoluto destes tratamentos relativamente ao uso de apenas RT aos 5 anos de 12%, 8% e 6%, respetivamente.<sup>52</sup> Em relação à toxicidade, os esquemas que continham mais do que um momento de QT foram aqueles que apresentaram maior toxicidade, comparando aos que usaram apenas um tempo de QT.<sup>52</sup>

Segundo as últimas *Guidelines* (Março de 2019) do *National Comprehensive Cancer Network*<sup>®</sup> (NCCN<sup>®</sup>), os doentes com CNF localmente avançado (T1, N1-N3; T2-T4, com qualquer N), deverão preferencialmente ser incluídos num ensaio clínico (Figura 13).<sup>47</sup>

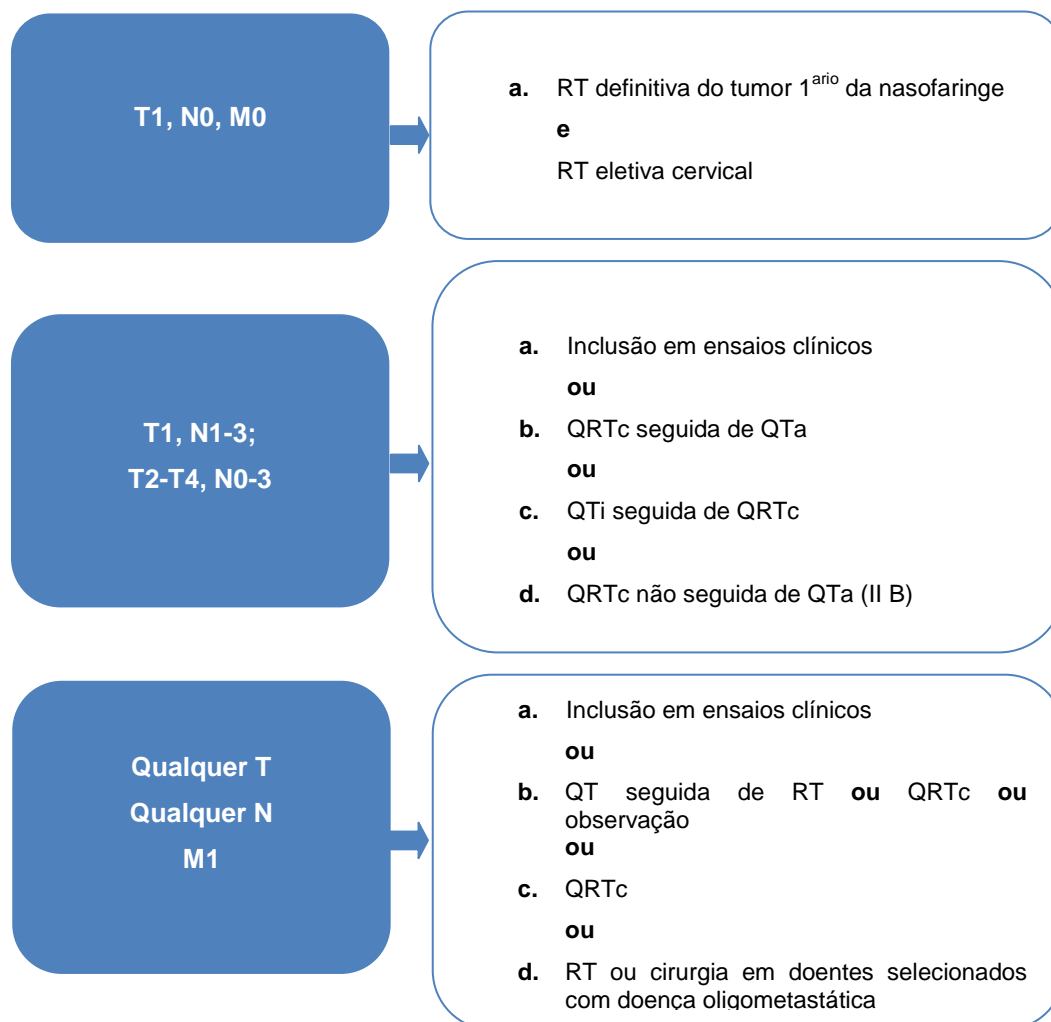


Figura 13 - Algoritmo de decisão terapêutica para o CNF adaptado da última versão das *guidelines* da NCCN<sup>®</sup> (versão 1.2019).<sup>47</sup> As recomendações são de categoria IIA salvo indicação contrária.

Como tratamento nestes casos, recomenda-se QRTc (com cisplatina), seguida de QTa.<sup>39</sup> A exclusão de QTa é atualmente uma recomendação de categoria 2B, baseada no facto de apenas um estudo até hoje não ter demonstrado uma evidente superioridade na administração de QTa após QRTc.<sup>39</sup> O uso da cisplatina para os esquemas de QRTc é o recomendado para os doentes que não têm contraindicação a este fármaco dado ter sido unanimemente usado nos ensaios clínicos randomizados. Caso o tratamento inclua QTa, são aceites os esquemas cisplatina/5-FU ou carboplatina/5-FU.<sup>47</sup> No grupo de doentes referido (T1, N1-N3; T2-T4, com qualquer N) também é recomendado o uso de QT<sub>i</sub> seguida de QRTc, sendo esta uma recomendação de categoria 2A nas *guidelines* supracitadas <sup>47</sup> (ver capítulo 5.6 Particularidades na terapia sistémica do carcinoma da nasofaringe). Os esquemas terapêuticos específicos para o CNF localmente avançados encontram-se esquematizados na Tabela VII.

### **5.3 Tratamento da doença metastática**

A metastização óssea, pulmonar e hepática são as formas mais comuns de disseminação à distância do CNF.

Para o CNF metastizado deverá preferir-se, caso possível, a inclusão do doente em ensaios clínicos. A QT paliativa com derivados da platina é a opção terapêutica de primeira linha. Dependendo da resposta à QT e da sintomatologia do doente, poderá associar-se RT a título paliativo.<sup>47</sup> As opções de agentes de terapia sistémica a utilizar na doença metastática estão listados na Tabela VIII. As recomendações mais atuais (Março de 2019, NCCN®) acrescentaram como opção terapêutica de primeira linha para a doença oligometastática (T1-4, N0-3, M1) a realização de RT ou cirurgia em doentes devidamente selecionados. <sup>47</sup>

### **5.4 Particularidades na radioterapia do carcinoma da nasofaringe**

#### ***5.4.1. Intensity-modulated radiation therapy***

A IMRT consiste na técnica de RT universalmente aceite e usada na prática clínica para o tratamento do CNF.<sup>53</sup> A técnica de IMRT utiliza múltiplos feixes de intensidade e forma variadas graças a um colimador multifolhas, o que permite otimizar a conformação de dose distribuída ao volume-alvo, minimizando simultaneamente a irradiação de estruturas sãs adjacentes com doses elevadas.<sup>5, 53</sup> Isto significa que uma elevada dose de radiação pode ser administrada ao tumor enquanto os tecidos normais adjacentes recebem doses significativamente menores, permitindo assim reduzir as taxas de complicações ou efeitos secundários relacionados com o tratamento.<sup>54</sup>

Vários autores desenharam estudos comparativos entre o tratamento convencional e a IMRT para casos de CNF localmente avançados, tendo concluído que a IMRT permitia uma administração de dose adequada para controlar o tumor, poupando simultaneamente os tecidos adjacentes à nasofaringe, traduzindo-se atualmente no método de tratamento preferencial para o CNF.<sup>54-61</sup>

Um ensaio clínico randomizado comparou a RT bidimensional (2D) com a IMRT em CNF, tendo demonstrado superioridade clínica da IMRT sobre a RT-2D, com controlo local aos 5 anos de 90,5% vs. 84,7 e sobrevivência global aos 5 anos de 79,6% vs. 67,1%, respetivamente).<sup>62</sup> Apesar do estudo apenas ter demonstrado superioridade em termos de sobrevivência para a doença no estágio III, quando considerados os efeitos secundários dos doentes submetidos a irradiação bilateral, a IMRT mostrou-se não apenas superior ao nível da sobrevivência mas também claramente superior em termos de menor incidência de toxicidade, com ganhos na qualidade de vida particularmente no que diz respeito à xerostomia.<sup>62</sup>

#### **5.4.2. Planeamento do tratamento e delimitação dos volumes-alvo**

O planeamento do tratamento de RT requer a definição prévia detalhada dos volumes-alvo através da realização de uma CT para o estudo dosimétrico. A CT é feita em decúbito dorsal, podendo ser administrado contraste iodado intravenoso, e as imagens deverão ser adquiridas com espessura reduzida (de pelo menos 3mm) desde o vértex até ao mediastino superior.<sup>53</sup>

Tanto para a aquisição da CT de planeamento como para o tratamento em si, a cabeça, região cervical e ombros do doente devem ser imobilizados com uma máscara termoplástica individual e adaptada, com pelo menos 5 pontos de fixação.<sup>5, 53</sup> Eventuais movimentos do alvo a irradiar traduzem-se numa limitação à aplicabilidade da IMRT, dado que o movimento aquando da irradiação pode resultar numa sobreposição não intencional de feixes ou na omissão de pontos-alvo a tratar. Por este motivo, a IMRT é usada em condições em que o movimento é mínimo ou em que possa ser reduzido ao mínimo através do uso destes sistemas de imobilização, que permitem garantir a reprodutibilidade entre frações de tratamento. Para além de fixa e em posição de decúbito dorsal, a cabeça não deverá ser posicionada em flexão para permitir uma separação máxima entre o tumor primário e as estruturas linfáticas, garantindo o conforto e reprodutibilidade necessários.<sup>5</sup>

O planeamento do tratamento por IMRT requer informação espacial precisa, quer ao nível da extensão da doença clínica detetável por exames de imagem (*gross tumor*) como ao nível dos potenciais santuários de doença microscópica, isto porque a dose de radiação

terapêutica será apenas distribuída às áreas designadas para tal.<sup>5</sup> A fusão das imagens da CT de planeamento com outro meio de diagnóstico por imagem, como RM ou PET, pode constituir uma mais-valia na definição do *gross tumor volume* (GTV), assim como de estruturas adjacentes. O GTV inclui o tumor primário da nasofaringe e qualquer gânglio cervical ou retrofaríngeo superior a 1 cm de maior eixo ou com evidência imagiológica de necrose.<sup>5</sup>

Vários volumes-alvo clínicos (*Clinical Target Volumes – CTVs*) são delineados e faz-se incidir sobre estes diferentes doses de radiação, tanto por fração como em termos de dose total de tratamento. O volume-alvo designado por **CTV<sub>gross disease</sub>** (ou **CTV<sub>doença clínica</sub>** ou **CTVp1 – p de *primary tumor*, e CTVn1 – n de *nodal***) inclui o GTV e uma margem para inclusão de potencial doença microscópica. As margens de segurança contempladas no CTVp1 / CTVn1 encontram-se discriminadas na Tabela IV. As recomendações internacionais mais recentes para o tratamento do CNF indicam que as margens de CTVp1 com maior consenso entre os estudos são de 5mm além do GTV e que as margens para irradiação dos gânglios linfáticos positivos para tumor (CTVn1) são de 5mm (na ausência de invasão extracapsular) ou de 10mm (na presença de invasão extracapsular).<sup>63</sup> Os CTVp1 / CTVn1 contemplam, assim, a região de alto risco, pelo que lhes é dirigida a dose terapêutica total ou máxima.<sup>63</sup>

Outro volume-alvo corresponde ao **CTV<sub>doença subclínica</sub>** (ou **CTVp2, CTVn2**), que contempla a região de risco intermédio, com potencial invasão tumoral microscópica, pelo que nele se incide uma dose de radiação inferior à do CTV<sub>doença clínica</sub>.

De forma simplificada, consideram-se as seguintes recomendações:

- CTVp1 = GTV + 5mm de margem (consenso de 90%);<sup>63</sup>  
ou
- CTVp1 = inclusão de toda a nasofaringe (bem como o GTV + 5mm de margem) (consenso de 55%);<sup>63</sup>  
e
- Definição do limite caudal da nasofaringe como o bordo caudal de C1 (consenso de 86%);<sup>63</sup>
- CTVp2 = 5mm de expansão a partir do CTVp1 (consenso moderado, de 76%);<sup>63</sup>
- CTVn1 = GTVn + 5mm, nos casos sem extensão extracapsular (considerar 10 mm se extensão extracapsular presente);<sup>63</sup>
- CTVn2 = GTVn1 + 5mm (ou seja, GTVn + 5mm + 5mm); (consenso baixo, de 64%).<sup>63</sup>

Importa salientar que a recomendação referida,<sup>63</sup> e da qual se apresentam acima as recomendações gerais, dispõe de especificidades na definição dos CTVs, com particular

referência a estruturas na proximidade da nasofaringe, cujas margens deverão ser consultadas nesse documento e adaptadas ao contexto clínico de cada doente.

#### **5.4.3. Padrão de disseminação do CNF e delimitação dos volumes-alvo**

Para compreender as recomendações acerca da delimitação de volumes, mais precisamente a delimitação dos CTVs, há que ter conhecimento do padrão habitual de disseminação do CNF. Como referido, os CNF desenvolvem-se habitualmente no recesso faríngeo e tendencialmente disseminam através da submucosa e acabam por infiltrar precocemente os músculos do palato contidos no espaço parafaríngeo.<sup>63</sup> Devido à sua natureza altamente infiltrativa, o tumor rapidamente dissemina-se para áreas de menor resistência ao longo da fáscia faringobasilar, e a sua infiltração acaba por acompanhar vias nervosas.<sup>63</sup>

Anteriormente, é comum registar-se uma disseminação para a fossa nasal, devido à falta de barreiras anatómicas. Daí o tumor pode disseminar-se para a fossa esfenopalatina através do forâmen esfenopalatino e subsequentemente a nível superior para o forâmen redondo, (acompanhando o ramo V2, nervo maxilar), pode seguir um trajeto através das fissuras orbitárias (inferior e superior) ou estender-se através do forâmen lacerum, e em qualquer uma destas hipóteses pode culminar em invasão intracraniana.<sup>63</sup>

Lateralmente o tumor pode disseminar-se diretamente para os espaços parafaríngeos e daí para a fossa infratemporal ou acompanhar a raiz nervosa do nervo mandibular (V3).

A extensão posterolateral de CNF de grandes dimensões poderá fazer-se através do forâmen jugular e do canal do nervo hipoglosso, acometendo as estruturas nervosas que aí têm o seu trajeto.<sup>63</sup>

Os vários estudos permitiram concluir que o tumor atinge de forma sequencial estruturas proximais para distais e que as suas vias de disseminação acompanham estruturas nervosas ao longo do seu trajeto, incluindo as foramina da base do crânio.<sup>63</sup>

#### **5.4.4. Fracionamento de Dose**

Estudos retrospectivos evidenciaram um efeito dose-resposta tumoral significativo, pelo que o controlo local do tumor está altamente correlacionado com a dose administrada ao mesmo, sendo consistentemente demonstrada a necessidade de dose total de radiação  $\geq 70$ Gy mesmo para tumores T1-T2.<sup>54</sup>

Para o tratamento na região designada de alto risco, ou seja, considerando o uso de dose terapêutica total que abranja o tumor primário e gânglios positivos (CTVp1 e CTVn1), são necessárias doses entre 66 a 70,2 Gy administradas em fracionamento convencional (1,8 a

2,0 Gy).<sup>39</sup> Os esquemas de fracionamento poderão variar ligeiramente entre instituições, contudo é habitual utilizar-se doses entre 2,0 a 2,12 Gy/fração diária (de segunda a sexta-feira), num total de 33 a 35 frações, perfazendo uma dose total de aproximadamente 70 Gy.<sup>39</sup> Quanto à irradiação de áreas suspeitas de disseminação subclínica, isto é, de risco intermédio (CTVp2 e CTVn2), considera-se a administração de 54 Gy a 63 Gy (1,6 a 1,8 Gy/fração), e para as áreas de baixo risco consideram-se doses entre 44 Gy e 50 Gy (2,0 Gy/fração) – Tabela IV.<sup>5, 39</sup>

**Tabela IV - Dosimetria e CTVs no tratamento por IMRT do carcinoma da nasofaringe.**

| V.-alvo             | Dosimetria  | Margens incluídas no CTV  | Regiões / estruturas incluídas   |
|---------------------|---|---|--|
| CTVp1<br>e<br>CTVn1 | 70 Gy,<br>2–2,12 Gy/fr<br><br>Total de<br>frações:<br>33 a 35 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV + 5mm de margem</li> </ul> e <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTVn +               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5mm (se extensão extracapsular ausente)</li> <li>ou</li> <li>• 10 mm (se extensão extracapsular presente)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV</li> <li>• Tumor primário</li> <li>• Todos os gânglios linfáticos positivos</li> <li>• NOTA: 1 mm é aceitável na proximidade do tronco cerebral, medula espinhal, quiasma e nervos ópticos</li> </ul>   |
| CTVp2<br>e<br>CTVn2 | 54–63 Gy,<br>1,6–1,8 Gy/fr                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5mm de expansão a partir do CTVp1</li> </ul> e <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTVn1 + 5mm (i.e.: GTVn + 5mm + 5mm)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV e toda a nasofaringe</li> <li>• Clivus</li> <li>• Base do crânio</li> <li>• Fossa pterigoide</li> <li>• Espaço parafaríngeo</li> <li>• Seio esfenoidal</li> <li>• 1/3 a 1/2 da r. posterior da cavidade nasal</li> <li>• R. posterior dos seios maxilares</li> <li>• R. posterior dos seios etmoidais</li> <li>• Gânglios cervicais bilaterais: Nível Ib-V para doença N+ (Omitir nível Ib para doença N0)</li> <li>• Gânglios retrofaríngeos (VIIa)</li> </ul> |
| CTVp3               | 44–50 Gy<br>2,0 Gy/fr   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nível Ib se N0</li> </ul>   |

**Legenda:** V.-alvo: volume-alvo. **CTVp1:** Região do tumor primário / região de alto risco, à qual se dirige a dose terapêutica total ou máxima. **CTVn1:** gânglios linfáticos de alto risco clínico, histológico ou imagiológico; **CTVp2/n2:** Região de doença subclínica, ou de risco intermédio, à qual se dirige a dose terapêutica profilática. **CTVp3:** Região de baixo risco. R. – região. (Adaptado de Gunderson *et al*<sup>6</sup> e de Lee *et al*<sup>63</sup>).

## 5.5 Efeitos secundários da radioterapia

Apesar do CNF ser caracterizado pela sua elevada radiosensibilidade, as estruturas anatómicas adjacentes à nasofaringe são, também elas, altamente radiosensíveis, com particular relevância para as glândulas salivares, o quiasma e os nervos ópticos, a cóclea, o tronco cerebral e os lobos temporais – algumas das estruturas a considerar como órgãos de risco (OAR) na irradiação da nasofaringe.<sup>64, 65</sup>

Em relação às complicações agudas da RT, salientam-se a xerostomia, perda da acuidade auditiva, radiodermite facial e/ou cervical e ulceração ou necrose da mucosa da nasofaringe (com epistáxis, odor fétido e cefaleias).<sup>62</sup> Entre as principais complicações tardias severas indicadas nos estudos salientam-se a xerostomia (a mais comum), trismus, fibrose ou necrose dos tecidos moles cervicais, disfunções tiroideias (hipotireoidismo) e hipotálamo-hipofisárias (hipopituitarismo), necrose óssea, surdez, disfunção de nervos cranianos, disfagia, sinusite, otite crónica e mielite rádica.<sup>5</sup>

Com o objetivo de diminuir a frequência de efeitos secundários, no planeamento da RT dever-se-ão respeitar diversos limites de dose aos vários OAR, descritos na Tabela V (doses de tolerância recomendadas pelo *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC).

**Tabela V - Limites de dose para os órgãos / estruturas de risco na irradiação da nasofaringe. (Adaptado de Gunderson et al<sup>5</sup>)**

| Órgãos de Risco                  | Doses de tolerância segundo o MSKCC  |
|----------------------------------|--|
| <b>Tronco Cerebral</b>           | $D_{max} = 54 \text{ Gy}$ ou $60 \text{ Gy}$ para 1% do volume   |
| <b>Nervos Ópticos</b>            | $D_{max} = 54 \text{ Gy}$ ou $60 \text{ Gy}$ para 1% do volume   |
| <b>Quiasma Óptico</b>            | $D_{max} = 54 \text{ Gy}$ ou $60 \text{ Gy}$ para 1% do volume   |
| <b>Medula Espinhal</b>           | $D_{max} = 45 \text{ Gy}$ ou $50 \text{ Gy}$ para 1% do volume   |
| <b>Lobos Temporais</b>           | $D_{max} = 60 \text{ Gy}$ ou $65 \text{ Gy}$ para 1% do volume   |
| <b>Mandíbula e ATM</b>           | $D_{max} = 70 \text{ Gy}$ ou $75 \text{ Gy}$ para 1 cc do volume   |
| <b>Glândulas Parótidas</b>       | $D_{média} = 26 \text{ Gy}$ (em pelo menos numa das glândulas)   |
| <b>Glândulas Submandibulares</b> | Dose tão baixa quanto possível<br>( $D_{média} < 39 \text{ Gy}$ , se não houver envolvimento lb) <sup>64</sup> |
| <b>Cavidade Oral</b>             | $D_{média} = 40 \text{ Gy}$  |
| <b>Laringe</b>                   | $D_{média} = 40 \text{ a } 45 \text{ Gy}$ ou $D_{max} = 70 \text{ Gy}$ ou = 105% da dose prescrita             |
| <b>Cóclea</b>                    | $D_{max} = 50 \text{ Gy}$  |
| <b>Retina (globo ocular)</b>     | $D_{max} = 45 \text{ Gy}$  |
| <b>Cristalino</b>                | $D_{max} = 5 \text{ Gy}$   |
| <b>Plexo Braquial</b>            | $D_{max} = 65 \text{ Gy}$ e D05 $D_{max} = 70 \text{ Gy}$  |

**Legenda:** ATM – articulação temporomandibular; **Dmax** – Dose máxima; **Dmédia** – dose média.

Na era da RT-2D, as taxas de complicações globais eram elevadas (entre 31-69%), incluindo complicações severas em 6-15% dos casos e complicações fatais em 1-3% dos casos.<sup>64, 66, 67</sup> Na era da RT com base em aquisição tomográfica, especialmente com recurso a técnicas altamente conformadas como a IMRT, é possível poupar-se com maior exatidão os tecidos normais adjacentes à região irradiada.

O estudo de Peng, previamente referido (um ensaio clínico randomizado que comparou diretamente IMRT vs. RT-2D em termos de benefício na sobrevivência e na incidência de efeitos secundários) provou menor incidência de xerostomia quando usada IMRT.<sup>62</sup>

Noutro ensaio clínico randomizado de fase III, que limitou a dose a toda a glândula parótida contralateral a menos de 24 Gy, demonstrou que a IMRT permitia uma redução significativa da incidência de xerostomia, o que mais uma vez comprovou superioridade desta última técnica de irradiação no que concerne aos ganhos na qualidade de vida em carcinomas escamosos da cabeça e pescoço.<sup>68</sup>

Todos os estudos comparativos têm consistentemente demonstrado superioridade da IMRT em relação à RT-2D nos ganhos em termos de qualidade de vida para o CNF, nomeadamente dor, anorexia, alterações dos sentidos, fala, alimentação, saúde dentária, trismus, xerostomia, qualidade salivar e sensação de mal-estar geral.<sup>69</sup> Um estudo quantificou esses ganhos demonstrando que, entre os sobreviventes de CNF, aqueles que recebiam técnicas conformacionais, IMRT ou RT conformacional tridimensional (3D-CRT, do inglês *three-dimensional conformal radiotherapy*) tinham uma probabilidade 2 vezes superior de apresentar melhor qualidade de vida global (OR = 2,01, 95% CI: 1,19 a 3,68) e 2,7 vezes menor probabilidade de sofrer de xerostomia (OR = 0,37, 9% CI 0,20 a 0,66) comparativamente aos sobreviventes tratados com RT-2D.<sup>69</sup>

Um estudo retrospectivo publicado em 2017 avaliou os resultados ao longo de 10 anos de doentes com CNF de uma região não endémica tratados com IMRT, cujos resultados são apresentados na .<sup>70</sup> Neste estudo registaram-se complicações tardias em 80,6% dos doentes tratados com IMRT, embora a grande maioria se tratasse de complicações de grau I/II, ou seja, ligeiras a moderadas, sem distúrbio funcional de relevo.<sup>70</sup>

### **5.5.1. Xerostomia**

A xerostomia é a complicação tardia mais comum após o tratamento do CNF.<sup>64</sup> Uma dose de radiação média das parótidas inferior a 10-15 Gy raramente influencia a secreção salivar, enquanto doses médias superiores a 40 Gy se associam a redução drástica do fluxo salivar.<sup>64</sup> A recuperação da função salivar é possível ao longo do tempo mesmo com doses de radiação de 40 Gy. Contudo, esses níveis de dose podem resultar em xerostomia permanente e irreversível, pelo que a qualidade de vida dos doentes poderá ficar comprometida na medida em que funções como o paladar, digestão oral e a fala podem ficar afetadas.<sup>71</sup> A xerostomia também pode predispor à ocorrência de fissuras ou úlceras na mucosa oral e cáries dentárias, lesões estas que podem complicar-se de infeções.<sup>71</sup>

O grau de xerostomia é largamente dependente da dose de radiação e do volume da glândula salivar irradiada com doses elevadas. Segundo o MSKCC (Tabela V) e os resultados de vários ensaios clínicos, a dose média individual para a glândula parótida



deverá ser de 26 Gy e de 39 Gy para cada glândula submandibular (neste último caso, para doentes que não tenham envolvimento clínico dos gânglios de nível Ib).<sup>5, 64</sup>

**Tabela VI - Incidência de complicações tardias major em 495 doentes com CNF tratados com IMRT ( $\pm$ QT) num follow-up de 10 anos (Tabela traduzida do artigo de Wu et al, in Oral Oncol. 2017 Jun;69:26-32).<sup>70</sup>**

| Complicações tardias                 | Número de doentes por grau de toxicidade (%) |            |           |          |         |         |          |
|--------------------------------------|--|------------|-----------|----------|---------|---------|----------|
|                                      | Grau 0                                       | Grau 1     | Grau 2    | Grau 3   | Grau 4  | Grau 5  | ≥ Grau 3 |
| <b>Complicações neurológicas</b>     |  |            |           |          |         |         |          |
| Neuropatia n. cranianos              | 474 (95.8)                                   | 21 (4.2)   | 0 (0)     | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Lesão lobo temporal                  | 439 (88.7)                                   | 55 (11.1)  | 1 (0.2)   | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Lesão plexo braquial                 | 494 (99.8)                                   | 0 (0.2)    | 0 (0)     | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Lesão tronco cerebral                | 483 (97.6)                                   | 12 (2.4)   | 0 (0)     | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Lesão medula espinhal                | 488 (98.6)                                   | 7 (1.4)    | 0 (0)     | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| <b>Complicações não neurológicas</b> |  |            |           |          |         |         |          |
| <b>Mastigação</b>                    |  |            |           |          |         |         |          |
| Disfagia                             | 447 (90.3)                                   | 31 (6.3)   | 14 (2.8)  | 3 (0.6)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 3 (0.6)  |
| Trismus                              | 451 (91.1)                                   | 35 (7.1)   | 6 (1.2)   | 3 (0.6)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 3 (0.6)  |
| <b>Auditivas</b>                     |  |            |           |          |         |         |          |
| Diminuição acuidade auditiva         | 283 (57.2)                                   | 124 (25.1) | 62 (12.5) | 23 (4.6) | 3 (0.6) | 0 (0)   | 26 (5.2) |
| Acufenos                             | 448 (90.5)                                   | 40 (8.1)   | 7 (1.4)   | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Otorreia                             | 464 (93.7)                                   | 21 (4.3)   | 7 (1.4)   | 3 (0.6)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 3 (0.6)  |
| <b>Pele e tecido subcutâneo</b>      |  |            |           |          |         |         |          |
| Pele                                 | 323 (65.3)                                   | 151 (30.5) | 21 (4.2)  | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Tecidos moles da nasofaringe         | 369 (74.5)                                   | 75 (15.2)  | 20 (4.0)  | 13 (2.6) | 16(3.2) | 2 (0.4) | 31 (6.2) |
| Fibrose cervical                     | 319 (64.4)                                   | 139 (28.1) | 35 (7.1)  | 2 (0.4)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 2 (0.4)  |
| <b>Endocrinopatias</b>               |  |            |           |          |         |         |          |
| Hipotiroidismo 1ºario                | 291 (58.8)                                   | 174 (35.2) | 30 (6.0)  | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Hipopituitarismo                     | 482 (97.4)                                   | 9 (1.8)    | 4 (0.8)   | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)    |
| <b>Outras</b>                        |  |            |           |          |         |         |          |
| Xerostomia                           | 102 (20.9)                                   | 241 (49.3) | 142 (29)  | 4 (0.8)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 4 (0.8)  |
| Lesão do globo ocular                | 490 (99.0)                                   | 2 (0.4)    | 0 (0)     | 3 (0.6)  | 0 (0)   | 0 (0)   | 3 (0.6)  |
| Osteoradionecrose                    | 486 (98.2)                                   | 4 (0.8)    | 2 (0.4)   | 0 (0)    | 3 (0.6) | 0 (0)   | 3 (0.6)  |

No estudo cujos resultados estão sumariados na , praticamente todos os doentes ( $\approx$ 98%) apresentaram algum grau de xerostomia, mas apenas 0,8% se traduziam em grau  $\geq$ 3. Ou seja, apesar de a xerostomia ainda ser uma complicação frequente nos doentes tratados com IMRT, ao discriminar-se a sua severidade constata-se uma baixa implicação funcional ou na qualidade de vida.<sup>70</sup> Os resultados do RTOG 0225 indicaram uma taxa de xerostomia de grau 1 de 52% e de grau 2 de 13,5% no período de 1 ano após RT.<sup>71</sup>

Noutro estudo que comparou a influência de várias modalidades de RT no tratamento do CNF na capacidade de alimentação, usando escalas para avaliação da xerostomia e trismus, concluiu que ambos eram menos frequentes e, estando presentes, eram menos intensos, nos doentes que tinham sido submetidos a IMRT comparativamente àqueles submetidos a RT-2D.<sup>72</sup>

### **5.5.2. Ototoxicidade**

A ototoxicidade induzida pela RT pode verificar-se sob a forma de (1) otite externa, caracterizada por queratite na sequência de erosão epitelial severa ao nível do ouvido externo; (2) otite média com efusão; (3) otite média crónica e (4) lesão do nervo coclear e/ou do nervo auditivo.<sup>73</sup> Estas complicações podem originar surdez/hipoacusia de condução (por lesão no ouvido externo e/ou ouvido médio) ou surdez/hipoacusia neurosensorial (por lesão do ouvido interno ou do nervo auditivo).<sup>73</sup>

No estudo retrospectivo já referido e cujas complicações são apresentadas na , a diminuição da acuidade auditiva foi a segunda complicação mais prevalente, a seguir à xerostomia, tendo afetado 212 de 495 doentes (42,8%).<sup>70</sup> Esta foi ainda uma das complicações tardias com maior registo de grau  $\geq 3$  (em 5,2% dos casos).<sup>70</sup> No entanto, importa salientar que grande parte dos doentes em estudo foi também submetida a QT, e que as complicações descritas e apresentadas na não discriminam entre os doentes que receberam tratamento apenas com RT daqueles submetidos a QRT. Essa discriminação teria sido importante para perceber o risco relativo de cada uma destas terapias no desenvolvimento de hipoacusia após tratamento do CNF.

Um ensaio clínico controlado e randomizado demonstrou que os doentes com CNF submetidos a QRT (quer sob a forma de QT concomitante ou adjuvante com cisplatina) apresentaram maior incidência de ototoxicidade comparativamente aos doentes apenas submetidos a RT. Se, por um lado, a acuidade para sons de elevada frequência (a necessária para a compreensão dos sons transmitidos pela fala) pode ser severamente afetada com a RT, por outro lado a toxicidade induzida pela cisplatina é caracterizada por hipoacusia bilateral, irreversível e progressiva para elevadas frequências, estando diretamente relacionada com a dose e inversamente relacionada com a idade do doente.<sup>74</sup> A cisplatina trata-se de um fármaco eficaz no tratamento de vários tumores malignos, incluindo o CNF, sendo contudo amplamente conhecido o seu efeito ototóxico. Assim, é expectável que um tratamento que combine a irradiação da cabeça e pescoço (e, particularmente, a nasofaringe) com a administração de cisplatina atue sinergicamente no desenvolvimento de toxicidade otológica, com diminuição da acuidade auditiva.<sup>74</sup>

Vários autores são da opinião que os limiares de tolerância para o ouvido interno saudável na irradiação da cabeça e pescoço deveriam ser redefinidos quando a abordagem terapêutica a usar implique combinar QT e RT, dado o seu comprovado efeito sinérgico deletério na acuidade auditiva na generalidade do tratamento dos tumores da cabeça e pescoço.<sup>74-76</sup>

Alguns estudos indicam que a dose de radiação máxima sobre a cóclea deverá ser inferior a 40 Gy<sup>76</sup> ou 47 Gy<sup>75</sup> de forma a prevenir hipoacusia / surdez neurossensorial. Da mesma forma, doses de cisplatina inferiores a 100 mg/m<sup>2</sup> também permitirão poupar a acuidade auditiva. Contudo, quando combinados ambos os tratamentos, alguns autores estimaram que para obter os mesmos resultados em termos de proteção da audição, o limite máximo para a dose a irradiar sobre a cóclea deveria ser de 10 Gy.<sup>76</sup>

### **5.5.3. Neuropatia óptica induzida pela radiação**

A neuropatia óptica induzida pela radiação pode resultar em perda definitiva da acuidade visual e/ou de campos visuais. Uma revisão sugere que a neuropatia óptica pode ser reduzida a uma incidência inferior a 2% quando a dose de radiação sobre o quiasma e nervos ópticos não ultrapassa os 55 Gy.<sup>64, 77</sup> Este limite coloca-se sobretudo em causa quando o CNF se encontra junto ao quiasma, na medida em que as doses terapêuticas necessárias (>60 Gy) aumentam grandemente (até 20%) o risco de ocorrer cegueira bilateral. Nestes casos pode considerar-se uma citorredução com QTi, embora raramente produza efeitos desejáveis em verdadeiros casos de CNF que se apresentam como massas *bulky*.<sup>64</sup>

### **5.5.4. Necrose cerebral**

A irradiação cerebral no contexto da RT do CNF, particularmente dos lobos temporais, pode conduzir a efeitos secundários graves, como por exemplo a necrose do lobo temporal (NLT). Para além de se tratar de uma complicação rara, nem sempre as alterações radiológicas compatíveis com NLT têm tradução clínica direta ou, melhor dizendo, podem traduzir-se em apresentação clínica variável, passível até de se confundir com progressão tumoral. Estudos comparativos entre a RT-2D e a IMRT comprovaram que através desta última a incidência de NLT é altamente reduzida e, mesmo quando surgem estas lesões, radiologicamente são menos extensas e severas.<sup>78</sup> Com a IMRT é possível limitar a irradiação cerebral a uma dose máxima de 60 Gy, mesmo quando está em causa um envolvimento extenso da base do crânio ou do seio cavernoso.<sup>64</sup> No entanto, embora menos frequentes e radiologicamente menos graves com o uso de IMRT, uma vez surgindo, parecem não existir diferenças significativas em termos clínicos entre as técnicas.<sup>78</sup>

Já em relação ao tronco cerebral, a sua totalidade pode ser sujeita a doses de radiação de 54 Gy em fracionamento convencional sem sequelas neurológicas graves, tais como paralisia bulbar, e quando consideradas áreas de irradiação menor (1-10 cm<sup>3</sup>), o tronco cerebral pode tolerar doses até 59 Gy.

A maioria das complicações neurológicas ocorre em doentes com doença T3 ou T4.<sup>70</sup>

### **5.5.5. Necrose de estruturas ósseas ou cartilaginosas e trismus**

A osteoradionecrose (ORN) consiste numa complicação tardia na irradiação da cabeça e pescoço, com elevada morbidade e afeção da qualidade de vida.

Uma das estruturas particularmente em risco de ORN é a mandíbula, nomeadamente quando se atingem doses de radiação superiores a 70 Gy.<sup>5</sup>

Os efeitos da radiação na articulação temporomandibular (ATM) podem causar trismus (limitação na abertura da boca por restrição da movimentação da mandíbula), e esta complicação pode dever-se tanto a fibrose e contração dos músculos pterigóides como a dano direto da ATM. Pode diminuir-se o risco de trismus quando se limitam as doses de radiação para a ATM, músculo pterigóide medial e masséter a 60 Gy.<sup>64</sup>

## **5.6 Particularidades na terapia sistémica do carcinoma da nasofaringe**

### **5.6.1. Quimioterapia**

A escolha da terapia sistémica deverá ser individualizada e ter em consideração as características do doente (funções renal e hepática, tolerância ao tratamento, *status* de performance, entre outros aspetos), o estadiamento do tumor e os objetivos terapêuticos.<sup>39</sup>

A abordagem preferencial de QRTc para doença localmente avançada em doentes com bom *status* de performance baseia-se no tratamento concomitante com cisplatina e RT, com administração de cisplatina nos dias 1, 22 e 43 de tratamento, numa dose de 100mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (estimada pela fórmula de DuBois a partir do peso e altura).<sup>39, 40</sup>

Para os doentes com CNF que se apresentem com doença locorregional avançada (T1, N1-3; T2-4, qualquer N, M0), o painel de especialistas da NCCN<sup>®</sup> recomenda QRTc com cisplatina seguida de QTa (cisplatina/5-FU).<sup>47</sup> As últimas *guidelines* da ESMO, que datam de 2012, indicam a cisplatina como agente preferencial na QRTc do CNF (recomendação de nível IA) e que o seu uso tem benefícios em termos de sobrevivência global, controlo locorregional e à distância.<sup>40</sup>

A QT<sub>i</sub> seguida de QRTc é atualmente uma das abordagens propostas nas recomendações para os doentes com CNF localmente avançado (T1, N1-3; T2-4, qualquer N).<sup>47</sup> Com base nos resultados de ensaios clínicos e uma meta-análise, as recomendações da NCCN<sup>®</sup> foram atualizadas em 2018, tendo alterado o nível de recomendação da QT<sub>i</sub> seguida de QRTc de categoria III para IIA.<sup>39, 47</sup> Na Tabela VII e na Tabela VIII encontram-se esquematizadas as recomendações mais atuais para a terapia sistémica do CNF localmente avançado.

**Tabela VII - Esquemas de terapia sistêmica para o CNF localmente avançado (adaptado de NCCN Guidelines®, v1.2019).<sup>47</sup>**

| Esquemas terapêuticos para o CNF localmente avançado                                     | Nível de evidência da recomendação   |
|--|--|
| <b>QRTc seguida de QTa:</b>  |  |
| ▶ Cisplatina + RT seguida de ...   |  |
| ○ Cisplatina/5-FU  | ▶ categoria II A   |
| ○ Carboplatina/5-FU  | ▶ categoria II B   |
| <b>QRTc sem QTa:</b>   |  |
| ▶ Cisplatina + RT  | ▶ categoria II B   |
| <b>QTi / QT sequencial:</b>  |  |
| ▶ Docetaxel / cisplatina / 5-FU  | ▶ categoria I, se doença associada a EBV, categoria II A, se doença não associada a EBV. |
| ▶ Cisplatina / 5-FU  | ▶ categoria II A   |
| ▶ Cisplatina / epirrubicina / paclitaxel   | ▶ categoria II A   |
| ▶ Docetaxel / cisplatina   | ▶ categoria II B   |
| ▶ Após QTi, os esquemas de QRTc incluem habitualmente cisplatina ou carboplatina semanal | ▶ categoria II A   |
| ▶  |  |

**Tabela VIII - Esquemas de terapia sistêmica para o CNF recorrente, irressecável ou metastático, SEM possibilidade de RT ou cirurgia (adaptado de NCCN Guidelines®, v1.2019).<sup>47</sup>**

| Opções de terapia sistêmica para CNF recorrente, irressecável ou metastático (sem opção de cirurgia ou RT) | Nível de evidência da recomendação |
|--|------------------------------------|
| <b>Opções de 1ª linha em terapia combinada:</b>  |                                    |
| ▶ Cisplatina / gemcitabina   | ▶ categoria I                      |
| ▶ Cisplatina ou Carboplatina/docetaxel   | ▶ categoria II A                   |
| ▶ Cisplatina ou Carboplatina/ paclitaxel   | ▶ categoria II A                   |
| ▶ Cisplatina / 5-FU  | ▶                                  |
| ▶  | ▶ categoria II A                   |
| ▶ Carboplatina / cetuximab   | ▶ categoria II A                   |
| <b>Opções de 1ª linha em monoterapia:</b>  |                                    |
| ▶ Cisplatina   | ▶ 5-FU                             |
| ▶ Carboplatina   | ▶ Metotrexato                      |
| ▶ Paclitaxel   | ▶ Gemcitabina                      |
| ▶ Docetaxel  | ▶ Capecitabina                     |
| <b>Opções de 2ª linha ou opções terapêuticas subsequentes:</b>   |                                    |
| ▶ Opções de monoterapia ou de combinações listadas acima   | ▶ categoria II A                   |
| <b>Imunoterapia</b>  |                                    |
| ▶ Pembrolizumab, se previamente tratado, recorrente ou metastático, PD-L1 positivo                         | ▶ categoria II B                   |
| ▶ Nivolumab, se previamente tratado, recorrente ou metastático, não queratinizante                         | ▶ categoria II B                   |

### **5.6.2. Imunoterapia**

São várias as características do CNF que possibilitam a aplicabilidade de estratégias de imunoterapia no seu tratamento, tais como a sua associação a agentes virais (EBV, HPV), a expressão de PD-L1 e o infiltrado inflamatório característico da sua apresentação histopatológica.<sup>79</sup>

Um artigo de revisão publicado em 2016 divide as estratégias de imunoterapia do CNF em (a) aquelas dirigidas a fatores específicos da neoplasia e, destas, destaca as que se aplicam aos tumores EBV-positivos, e (b) estratégias dirigidas a fatores do hospedeiro.<sup>80</sup>

Vários ensaios clínicos têm explorado antígenos do EBV como alvo para o desenvolvimento das estratégias de imunoterapia, e é possível que no futuro sejam validados para aplicação clínica em tumores EBV-positivos.

Por outro lado, têm-se registado alguns resultados promissores em ensaios clínicos baseados nos inibidores de PD1/PD-L1, apesar do seu uso se limitar a um pequeno conjunto de doentes que apresenta resposta das células T e de se associar ainda a uma proporção considerável de reações adversas.<sup>79</sup> Ainda assim, um ensaio clínico (estudo KEYNOTE-028) cujos critérios de inclusão eram CNF irressecáveis, metastáticos ou com falência da terapêutica primária, demonstrou atividade antitumoral com Pembrolizumab, associado a um perfil de segurança aceitável.<sup>81</sup> Previamente a este estudo já tinha sido demonstrada atividade antitumoral significativa do Pembrolizumab em doentes com carcinomas escamosos da cabeça e pescoço, recorrentes ou metastáticos, previamente sujeitos a outras terapêuticas.<sup>82</sup> Nesse estudo foi demonstrada que a atividade antitumoral do Pembrolizumab era tanto maior nos tumores que expressavam maiores níveis de PD-L1 e interferão- $\gamma$ .<sup>82</sup> Atualmente, a NCCN<sup>®</sup> recomenda como categoria IIB o uso do Pembrolizumab nos doentes com CNF, com falência à terapia convencional, que sejam PD-L1 positivos recorrentes ou metastáticos.<sup>39, 47</sup>

## 6. FOLLOW-UP DOS DOENTES COM CARCINOMA DA NASOFARINGE

### 6.1. Consultas

As consultas de seguimento têm como principais objetivos avaliar a resposta do tumor à terapêutica, identificar e gerir possíveis efeitos secundários da mesma, documentar a remissão da doença ou, por outro lado, identificar recidiva locorregional e / ou à distância.

A recomendação internacional mais recente para a abordagem do CNF recomenda uma periodicidade de avaliação do doente em consulta conforme a indicada na Tabela IX.<sup>39</sup> Cada avaliação deverá compreender a atualização da história clínica e um exame físico completo da cabeça e pescoço, que deverá incluir nasofibrosopia ou rinoscopia posterior com recurso a espelho, palpação das cadeiras ganglionares cervicais, exame neurológico direcionado para a função dos pares cranianos e avaliação de sinais ou sintomas possíveis de identificar disseminação da doença à distância.<sup>40</sup>

**Tabela IX - Periodicidade recomendada das consultas de seguimento nos doentes com CNF.**

| Ano              | Periodicidade da avaliação |
|------------------|----------------------------|
| 1º Ano           | A cada 1 - 3 meses         |
| 2º Ano           | A cada 2 - 6 meses         |
| 3º ao 5º Ano     | A cada 4 - 8 meses         |
| Depois do 5º ano | Anualmente                 |

### 6.2. Recomendações específicas no seguimento dos doentes com CNF

#### 6.2.1. Exames de imagem

Após o tratamento, deverá considerar-se:

- Repetir o(s) exame(s) de imagem, nomeadamente CT e/ou RM 6 meses após o tratamento (categoria IIB, NCCN<sup>®</sup>, 2019), devendo incluir a região cervical, se implicada no tratamento; dever-se-á optar preferencialmente pela mesma modalidade de imagem usada no pré-tratamento para termo de comparação;<sup>47</sup>
- A RM é frequentemente usada para avaliar a resposta ao tratamento por RT ou QRT, especialmente para tumores T3 ou T4, embora possa ser difícil distinguir alterações pós-irradiação de recidiva local.<sup>40</sup> Ainda assim, a ESMO indica que a RM deverá ser realizada periodicamente com intervalos de 6 a 12 meses para avaliar a nasofaringe e a base do crânio, pelo menos durante os primeiros anos após o tratamento.<sup>40</sup> A NCCN<sup>®</sup> indica como recomendação de categoria IIA a realização de

exame de imagem anual de rotina para avaliação de áreas difíceis de avaliar no exame físico.<sup>47</sup>

- Realizar CT do tórax, com ou sem contraste radiológico, conforme clinicamente indicado, para doentes com antecedentes pessoais de tabagismo;<sup>47</sup>
- Realizar subsequentes exames de imagem (CT/RM crânio e pescoço) e CT do tórax, conforme surjam sinais ou sintomas preocupantes ou áreas suspeitas mas inacessíveis ao exame físico.<sup>47</sup>

### **6.2.2. Outros exames / avaliações**

- Deverá realizar-se avaliação da dentição e outros locais da cavidade oral expostos a dose de radiação significativa e instituir-se medidas de higiene oral apropriadas. A avaliação dentária deverá ser feita regularmente, pelo menos a cada 6 meses, ou mais frequentemente para os doentes com queixas de xerostomia, com novas cáries ou outras lesões subsequentes à RT. A abordagem ao nível da saúde oral nestes doentes tem como objetivos:
  - a gestão adequada da xerostomia, nomeadamente através de medidas como:
    - reforço da ingestão hídrica;
    - uso de substitutos da saliva (exemplo: soluções contendo fosfato de cálcio; géis contendo lisozima, lactoferrina e peroxidase);
    - uso de soluções de higiene oral de base não alcoólica;
    - uso de estimulantes salivares (exemplo: agentes colinérgicos, como a pilocarpina, ou estimulantes do paladar).
  - a prevenção ou minimização do trismus, promovendo reabilitação dos movimentos oromandibulares;
  - a prevenção e tratamento de cáries dentárias, reforçando medidas de higiene oral com tópicos contendo elevada quantidade de fluor; os médicos dentistas deverão contactar o radioncologista perante a necessidade de realizar alguma extração dentária em local previamente sujeito a radiação;
  - a prevenção de osteoradionecrose;
  - a prevenção e gestão de mucosite e candidíase oral com agentes antifúngicos tópicos sempre que necessário,
- Doseamento de TSH a cada 6-12 meses, se a região cervical tiver sido irradiada (categoria IIA, NCCN®, 2019).<sup>39, 47</sup> A ESMO indica avaliação da função tiroideia aos 1, 2 e 5 anos após irradiação da região cervical.<sup>40</sup>



- Considerar a hipótese de monitorizar os valores de DNA do EBV (categoria IIB NCCN®, 2019);<sup>47</sup>
- Tratamento de suporte e reabilitação: <sup>47</sup>
  - Avaliação clínica da afeção da fala, audição, função salivar e deglutição, e referenciação para respetivos tratamentos de reabilitação quando clinicamente indicado;
  - Avaliação do estado nutricional (quantificar alterações ponderais, referenciar a nutricionista / dietista, avaliar necessidade de nutrição entérica);
  - Avaliação do estado mental, sendo particularmente relevante excluir patologia depressiva ou outras, como síndrome de privação alcoólica;
  - Avaliação e gestão da dor de acordo com a escalada terapêutica recomendada pela Organização Mundial de Saúde, e referenciar a consulta da dor quando clinicamente indicado;
  - Avaliação da adesão à cessação tabágica, e referenciação para consulta de cessação tabágica quando necessário;
  - Avaliação de fatores de risco socioeconómicos, promovendo articulação com os serviços de ação social sempre que se justifique.

## 7. Prognóstico do Carcinoma da Nasofaringe

---

À semelhança da maioria das neoplasias malignas, o melhor preditor de prognóstico para o CNF consiste no seu estágio no momento do diagnóstico. De acordo com a *American Cancer Society*, a taxa de sobrevivência aos 5 anos para doentes com estágio I e II é próximo de 80% e 60%, respetivamente, reduzindo para valores entre 30 e 40% para estádios III e IVa.<sup>1</sup> Dados relativos ao anterior estágio classificado como IVc (atual IVb), i.e., doença metastizada à distância, indicam que a taxa de sobrevivência aos 5 anos é inferior a 10%.<sup>1</sup> No estudo RTOG 0225 atingiram-se, aos 2 anos, taxas livres de recorrência e de sobrevivência global de 93% e de 80%, respetivamente, quando combinada a IMRT com QT (em esquema QRTc) em doentes com estágio  $\geq$  IIb.<sup>71</sup>

Vários estudos evidenciam diminuição da mortalidade por CNF ao longo das últimas décadas, por um lado, por diminuição da incidência, mas também devido à introdução de técnicas de IMRT, que possibilitou maior controlo da doença primária e menor taxa de efeitos secundários, à maior eficácia dos agentes de terapia sistémica, às alterações nos estilos de vida e ao *screening* das populações em risco nas regiões endémicas.<sup>2</sup>

### 7.1 Fatores de prognóstico

Os doentes com CNF associados a melhor prognóstico (nomeadamente, com taxas de sobrevivência superior) são caracteristicamente os do sexo feminino, não fumadores, de ascendência asiática, diagnosticados em estágio precoce, T1-T2, com idade inferior a 65 anos, com tumores dos tipos histológicos não queratinizante ou indiferenciado e associados à infeção por EBV.<sup>83, 84</sup> O subtipo histológico é indicado por vários estudos como um fator de prognóstico independente. Os CNQ têm uma forte correlação com a infeção por EBV e esta associação apresenta caracteristicamente uma sobrevivência superior.<sup>85</sup>

Por outro lado, a presença de comorbilidades na altura do diagnóstico, perda ponderal crítica ( $\geq$  5%), subtipo histológico queratinizante, doses superiores de RT e/ou volume de irradiação maior, T3-T4, fixação de gânglios linfáticos cervicais e presença à data do diagnóstico de paralisia de nervos cranianos e/ou de sintomas auditivos foram indicados como fatores de mau prognóstico para o CNF.<sup>1, 86, 87</sup> Foi ainda identificado como fator de mau prognóstico o aumento de volume do tumor, estimando-se que para cada aumento tumoral de 1cm<sup>3</sup>, aumente 1% a probabilidade de falência terapêutica local.<sup>1</sup>

A quantificação plasmática do DNA do EBV previamente à instituição terapêutica para doentes com CNF localmente avançado apresentou correlação positiva e significativa com o

volume de gânglios linfáticos cervicais metastáticos.<sup>88</sup> Doentes com valores negativos de DNA viral circulante no plasma antes do tratamento apresentam prognóstico mais favorável, existindo uma correlação positiva entre o seu valor e o estágio do tumor.<sup>88</sup> O uso clínico deste biomarcador no CNF continua a aumentar, podendo a quantificação do DNA viral servir para fazer o *screening* de populações em risco de desenvolver CNF, como indicador prognóstico e para o seguimento da doença após o tratamento.<sup>1,2</sup>

## 8. Carcinoma Recidivante da Nasofaringe

---

### 8.1 Epidemiologia

Até 15% dos doentes com CNF tratados com RT, associada ou não a QT, podem desenvolver recidiva local após o tratamento do tumor primário.<sup>44, 89</sup>

Enquanto as taxas de falência terapêutica são geralmente baixas, na ordem dos 5-10%, para os CNF tratados com IMRT para doença local, as taxas reportadas de falência podem ascender a valores tão elevados como 50-60% quando considerada doença primária localmente avançada.<sup>89</sup>

Apesar dos avanços terapêuticos, continua a ser desafiante obter controlo adequado na doença primária localmente avançada, tendo-se observado que mais de metade das recidivas locais ocorrem num período de 2 anos após o tratamento.<sup>90</sup>

### 8.2 Abordagem terapêutica no carcinoma recidivante da nasofaringe

O carcinoma recidivante da nasofaringe (CRNF) trata-se de um desafio terapêutico pois, à semelhança do tumor primário, apresenta difícil abordagem cirúrgica e estreita proximidade a estruturas críticas (vasculares, neurológicas, entre outras). Para além destes fatores, acresce à dificuldade de tratar o CRNF a possível presença de complicações relacionadas com o tratamento do tumor primário.<sup>89</sup>

A estratégia ótima para tratar a recidiva local do CNF ainda não se encontra bem estabelecida.<sup>89, 91</sup> Contudo, existe evidência de benefício em termos de sobrevivência global quando se usa uma medida radical na abordagem do CRNF, e que esta deverá ser preferencial comparativamente a uma abordagem paliativa.<sup>89</sup>

Uma meta-análise publicada em 2018 debruçou-se sobre os resultados a longo prazo após reirradiação dos CNF com IMRT.<sup>89</sup> Este estudo concluiu que é possível uma sobrevivência a longo prazo ao usar-se esta técnica de RT nos CRNF.<sup>89</sup> Contudo, de forma a prevenir morbimortalidade iatrogénica, os autores do estudo propõem que, para além de a IMRT ser a modalidade de eleição na reirradiação (à semelhança do que é universalmente aceite para o tratamento do tumor primário), acrescentam que a dose a utilizar deverá ser no mínimo de 60 Gy para ser eficaz, mas que não deverá ultrapassar os 70 Gy. Paralelamente a estas recomendações, referem a necessidade de eleger criteriosamente os doentes que beneficiam de reirradiação, indicando como bons fatores de prognóstico (a) recorrência local

de dimensões reduzidas (T1, T2), (b) baixa evidência clínica de metastização ganglionar e (c) um longo intervalo (superior a 3 anos) entre a RT do tumor primário e a reirradiação.<sup>89</sup>

Um estudo de caso publicado recentemente reportou pela primeira vez o resultado do tratamento de um CRNF que evidenciou excelente resposta e sinais de imunoestimulação após “re-reirradiação” e tratamento sistêmico com Pembrolizumab.<sup>92</sup> Trata-se, assim, de mais um resultado que contribui para o atual paradigma de que a RT possa exercer um efeito imunoestimulatório em doentes sob tratamento imunológico com inibidores dos *checkpoints*, como o Pembrolizumab.<sup>92</sup>

## IV – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O CNF constitui um tipo distinto de tumor maligno da cabeça e pescoço dada a sua particular distribuição geográfica, relação anatomofisiológica com o tecido linfóide, pela sua associação ao EBV em regiões endémicas e pela sua abordagem terapêutica.

Para compreender os diferentes estudos e abordagens sobre esta doença, é imprescindível conhecer a sua assimétrica distribuição geográfica entre as regiões ocidentais e orientais do globo. Nas regiões onde o CNF é endémico, particularmente no sudeste asiático, os subtipos histológicos não-queratinizante e indiferenciado (tipos II e III, respetivamente, na anterior classificação da OMS) correspondem à maioria dos casos (> 95%), encontrando-se invariavelmente associados à infeção pelo EBV.<sup>1, 2, 7, 13</sup> Por outro lado, nas regiões não endémicas (que na sua maioria incluem os estudos realizados na Europa e EUA) predomina o subtipo queratinizante, sem associação ao EBV.<sup>1, 2, 7, 13</sup>

Pode ser útil, assim, de forma simplificada e com aplicabilidade clínica, em termos de prevenção, diagnóstico, tratamento, prognóstico e follow-up, dividir o CNF numa perspetiva dualista. Nesse sentido, pode incluir-se num grupo os carcinomas não-queratinizantes e indiferenciados, com relação ao EBV, maior associação a metástases ganglionares, com possibilidade de *screening* através da pesquisa de EBV nas secreções da nasofaringe, com maior radiosensibilidade, melhor prognóstico, possibilidade de *follow-up* através da medição dos níveis plasmáticos de DNA do EBV, suscetibilidade de maior resposta às abordagens de imunoterapia e eventual prevenção no futuro através da criação de uma vacina contra o EBV. Num segundo grupo, poderá inclui-se então os CNF queratinizantes, sem associação ao EBV mas com aparente associação ao tabagismo, menor radiosensibilidade e pior prognóstico.

O subtipo histológico não queratinizante é o mais comum dos CNF, embora em proporções distintas (relativamente ao CQ) conforme as regiões do globo. Nas regiões de endemia elevada (sudeste asiático) e intermédia (norte de África e Bacia do Mediterrâneo) este subtipo histológico corresponde a cerca de 95% dos casos de CNF, descendo para cerca de 70-75% nas regiões não endémicas. Atendendo a este padrão de distribuição epidemiológica extensamente estudado, seria de esperar que a distribuição dos subtipos histológicos do CNF em Portugal fosse equivalente ao observado nas regiões não endémicas (com cerca de 25% dos casos atribuíveis ao subtipo queratinizante). Contudo, dois estudos retrospectivos realizados em Portugal, baseados em dados dos IPO de Lisboa e Porto, demonstraram uma prevalência inferior à esperada para os CQ, correspondendo a apenas 4% a 8% dos casos. Alguns autores avançam uma curiosa teoria para explicar esta

semelhança, indicando que o consumo de peixe conservado em sal – um dos fatores de risco identificado no sudeste asiático para o desenvolvimento de CNF – é comum aos hábitos portugueses no que concerne ao tradicional consumo de bacalhau.<sup>34</sup>

É perceptível, assim, que estas diferenças na sua distribuição global tenham tido implicações na sua abordagem ao longo dos anos. Por exemplo, nas regiões onde é endémico já se considera o *screening* da população em risco através da pesquisa do EBV em secreções na nasofaringe. Ainda assim, sendo uma neoplasia relativamente rara, levantam-se questões relacionadas com a aplicabilidade de um rastreio de base populacional através da pesquisa de EBV na nasofaringe, mesmo nas regiões onde o carcinoma é endémico. Contudo, a pesquisa do vírus, nessas regiões, poderá ser útil perante manifestações clínicas otorrinolaringológicas inespecíficas, como diminuição da acuidade auditiva e/ou sintomas nasais, como obstrução ou rinorreia progressivas. Da mesma forma, o surgimento de aumento de volume região cervical deverá levantar a suspeita, entre outros diagnósticos diferenciais, da possibilidade de CNF subjacente, já que se trata da manifestação clínica mais frequente do CNF.

Em relação às manifestações clínicas do CNF, a mais comum consiste no aumento de volume região cervical, seguido de sintomas auditivos (diminuição da acuidade auditiva, acufenos...) e sintomas nasais (como obstrução ou rinorreia progressivas). Estas manifestações, apesar de poderem motivar consulta por parte do doente, são na sua generalidade inespecíficas e, quando presentes, muitas vezes são representativas de um estágio avançado, pelo que a maioria dos doentes com CNF se apresenta, à data do diagnóstico, com doença locorregional avançada.

O diagnóstico definitivo do CNF é estabelecido através do estudo histológico da lesão primária, normalmente conseguido através de biópsia por via endoscópica.<sup>40</sup> O tipo histológico do tumor deverá ser classificado de acordo com a versão mais recente da OMS (CQ, CNQ e CB), estando assim desatualizada a versão clássica de CNF tipo I, II ou III, embora ainda seja comum encontrar-se essa designação na literatura, motivo pelo qual se apresenta neste trabalho a par da nomenclatura atual.

O estadiamento TNM dos CNF pela UICC/AJCC foi alterado na sua 8ª (e última) edição, em 2016, o que acabou por incrementar valor prognóstico comparativamente à edição anterior. Na nova edição foi modificada a classificação T, passando a ser classificado como T2 o envolvimento dos músculos pterigoide medial, lateral e prévertebrais; foram clarificados os critérios anatómicos de classificação T4, particularmente através da extensão parotídea e infiltração além da superfície lateral do músculo pterigoide lateral. Foi também modificada a

classificação N, com a substituição da definição de fossa supraclavicular por regiões ganglionares localizadas abaixo do bordo caudal da cartilagem cricoide (níveis ganglionares IV e Vb).<sup>41, 42</sup>

Após análise clínica do doente e realizado o diagnóstico e estadiamento do CNF, o doente deverá ser avaliado em âmbito multidisciplinar, que deverá incluir otorrinolaringologistas, radioncologistas, médicos oncologistas, médicos dentistas, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais ou outros profissionais clinicamente designáveis para responder às necessidades individuais de casa doente.

Relativamente ao tratamento, importa realçar que a nasofaringe é uma região anatómica de difícil acesso, por via cirúrgica ou endoscópica, situa-se na proximidade de estruturas críticas e os CNF apresentam frequentemente invasão local. Por estes motivos, a ressecção cirúrgica com adequadas margens de segurança dos tumores desta região é extremamente complexa e associada a elevada morbidade, inviabilizando assim a cirurgia como primeira linha de tratamento. A RT consiste classicamente na modalidade terapêutica de primeira linha para os CNF, não apenas pelo difícil acesso cirúrgico mas também pelo facto destes tumores serem caracteristicamente radiosensíveis. O consenso geral consiste em tratar a doença no estágio I apenas com RT, estágio II com RT associada a QT concomitante, e estádios III e IVa com QRTc, associada ou não a esquemas adjuvantes ou de indução.

As últimas *guidelines* europeias (da ESMO) para a abordagem dos CNF datam de 2012, sendo assim anteriores à última atualização do estadiamento TNM da UICC/AJCC para estes tumores. Tendo em conta que os estudos indicam que o novo estadiamento para os CNF apresentou incremento prognóstico, seria de interesse atualizar as diretrizes no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes com CNF. Para além disso, várias meta-análises foram publicadas entretanto, atualizando a evidência científica no que concerne ao melhor tratamento para os CNF. Foram atualizadas, em 2019, as *guidelines* americanas (da NCCN®), para a abordagem destes tumores, contendo alterações importantes no que diz respeito ao tratamento da doença localmente avançada.

Pode concluir-se, assim, que as diretrizes europeias para o diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes com CNF carecem de revisão e atualização de forma a corresponderem a uma prática da medicina baseada na evidência.

Em Portugal, não existem normas de orientação clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde que abordem o CNF. O último estudo epidemiológico realizado em Portugal sobre o CNF foi publicado em 2009. Seria importante a realização de estudos em Portugal que



permitam uma caracterização atualizada da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes com CNF. Estes estudos teriam impacto clínico na medida em que poderiam constituir a base para a realização e aplicação de normas de orientação clínica baseadas na evidência científica mais atual e adaptada ao contexto da população portuguesa.

Não obstante às idiosincrasias da doença oncológica revista neste trabalho, a abordagem do doente com CNF deverá ser centrada no doente, adaptando as opções terapêuticas às especificidades clínicas e respeitando os direitos individuais e os princípios fundamentais da bioética.

## **V – AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, por acreditarem em mim e por me apoiarem incondicionalmente.

Agradeço ao meu orientador, Dr. João Casalta Lopes, pelo rigor e dedicação, por toda a atenção e tempo despendidos na elaboração deste trabalho e por todos os conhecimentos que me tem transmitido. Acima de tudo, obrigada pela inspiração que me incute e que contribui para que me forme uma médica mais completa do ponto de vista científico e humano.

Uma palavra de agradecimento à Professora Doutora Helena Donato pela prontidão e disponibilidade na transmissão de conhecimentos sobre a consulta nas bases de dados.

Obrigada aos meus colegas que me inspiram pelo seu método, capacidade de trabalho em equipa e companheirismo que supera qualquer forma de competitividade - juntos chegaremos longe, em prol do bem maior para o qual temos trabalhado: os nossos doentes.

Obrigada aos meus amigos - são a minha casa. Devo-vos muito.

Obrigada, pai, por me teres ensinado que se tratam doentes e não doenças. Obrigada por me fazeres acreditar que um dia chegarei a tempo.

Eternamente grata a todos vós!

## VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: a review. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(1):54-73.
2. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012-1024.
3. El-Naggar AK CJ, Grandis JR, Takata T, Slotweg PJ. *WHO Classification of Head and Neck Tumours; WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9.*: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Standing S, Borley NR. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
5. Lee N, Riaz N, Ove R, Reyngold ML, Foote RL, Bonner JA. Chapter 34 - Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gunderson LL, Tepper JE, (eds). *Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2016, 629-648.e4.
6. Patel VJ, Chen NW, Resto VA. Racial and Ethnic Disparities in Nasopharyngeal Cancer Survival in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156(1):122-131.
7. Tang LL, Chen WQ, Xue WQ, He YQ, Zheng RS, Zeng YX, Jia WH. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett* 2016;374(1):22-30.
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
10. Mahdavifar N, Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Salehiniya H. Epidemiology and Inequality in the Incidence and Mortality of Nasopharynx Cancer in Asia. *Osong Public Health Res Perspect* 2016;7(6):360-372.
11. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavifar N. Nasopharyngeal Cancer in the World: Epidemiology, Incidence, Mortality and Risk Factors. *World Cancer Research Journal* 2018;5(1):8.
12. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.(2018) Recuperado a 14/03/2019 de <https://gco.iarc.fr/today>.
13. Ho CS. Beating 'Guangdong cancer': a review and update on nasopharyngeal cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):497-502.
14. Buell P. The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res* 1974;34(5):1189-91.
15. Buell P. Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates. *Int J Cancer* 1973;11(2):268-72.
16. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, McHugh JB, Cordell KG, Eisbruch A, Worden FP, Wolf GT, Prince ME, Moyer JS, Teknos TN, Chepeha DB, Stoerker J, Walline H, Carey TE, Bradford CR. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 2010;32(5):562-7.
17. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, Rath TJ, Assaad AM, Chiosea SI. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck* 2014;36(4):511-6.
18. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, Walline HM, Komarck C, Feng FY, Worden FP, Wolf GT, Chepeha DB, Prince ME, Bradford CR, Mukherji SK, Eisbruch A, Carey TE. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):580-8.

19. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol* 2013;178(3):325-38.
20. Long M, Fu Z, Li P, Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open* 2017;7(10):e016582.
21. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Schwartz SM, Rudnai P, Purdue MP, Olshan AF, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, McClean M, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Cadoni G, Chen C, Castellsague X, Boccia S, Benhamou S, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Moller H, Hashibe M. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):182-96.
22. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):117-26.
23. Yu MC, Ho JH, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986;46(2):956-61.
24. Yu MC, Huang TB, Henderson BE. Diet and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1989;43(6):1077-82.
25. Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: salted fish and other dietary exposures. *Int J Cancer* 1998;77(2):228-35.
26. Gallicchio L, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, Boyd K, Robinson KA, Balick L, Mickelson S, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Adulthood consumption of preserved and nonpreserved vegetables and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Int J Cancer* 2006;119(5):1125-35.
27. Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):991-8.
28. Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E, et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(3):179-90.
29. Punal-Rioboo J, Varela-Lema L, Barros-Dios JM, Juiz-Crespo MA, Ruano-Ravina A. [Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61(5):375-83.
30. Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer--a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(1):8-15.
31. Bei JX, Jia WH, Zeng YX. Familial and large-scale case-control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):96-106.
32. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors. *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):107-16.
33. Breda E, Catarino R, Azevedo I, Fernandes T, da Costa CB, Medeiros R. Characterization of the Clinical Evolution of Nasopharyngeal Carcinoma in a Portuguese Population. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2007;58(5):191-197.
34. Eduardo B, Raquel C, Rui M. Nasopharyngeal carcinoma in a south European population: epidemiological data and clinical aspects in Portugal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(10):1607-12.
35. Breda E, Catarino RJ, Azevedo I, Lobao M, Monteiro E, Medeiros R. Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma: implications in a low-risk area. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76(3):310-5.
36. d'Espiney Amaro C, Montalvao P, Henriques P, Magalhaes M, Olias J. Nasopharyngeal carcinoma: our experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(6):833-8.

37. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, Tung SY, Lau WH. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997;**3**(4):355-361.
38. Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Lengele B. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. *DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol* 2014;**110**(1):172-81.
39. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Jr., Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Maghami E, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rocco J, Rodriguez CP, Shah JP, Weber RS, Witek M, Worden F, Zhen W, Burns JL, Darlow SD. *NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw* 2018;**16**(5):479-490.
40. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, Felip E. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;**23** Suppl 7:vii83-5.
41. OuYang PY, Xiao Y, You KY, Zhang LN, Lan XW, Zhang XM, Xie FY. Validation and comparison of the 7th and 8th edition of AJCC staging systems for non-metastatic nasopharyngeal carcinoma, and proposed staging systems from Hong Kong, Guangzhou, and Guangxi. *Oral Oncol* 2017;**72**:65-72.
42. Tang LL, Chen YP, Mao YP, Wang ZX, Guo R, Chen L, Tian L, Lin AH, Li L, Sun Y, Ma J. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;**15**(7):913-919.
43. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LL, O'Sullivan B, Lin SJ, Sze HC, Chen YB, Choi HC, Guo QJ, Kan WK, Xiao YP, Wei X, Le QT, Glastonbury CM, Colevas AD, Weber RS, Shah JP, Lee AW. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2016;**122**(4):546-58.
44. Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *J Clin Oncol* 2015;**33**(29):3356-64.
45. Xu C, Chen YP, Ma J. Clinical trials in nasopharyngeal carcinoma-past, present and future. *Chin Clin Oncol* 2016;**5**(2):20.
46. Liu JC. *Head and Neck Cancer, Multimodality Management*, 2nd ed, Editor: Jacques Bernier Jeffrey C. Liu Springer, Switzerland, 2016, USD \$329, 878 pages. Head Neck 2017.
47. Pfister D, Spencer S, Adelstein D. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Head and Neck Cancers; Version 1.2019*. March 6, 2019.
48. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, Chua ET, Yang E, Lee KM, Fong KW, Tan HS, Lee KS, Loong S, Sethi V, Chua EJ, Machin D. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;**23**(27):6730-8.
49. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;**16**(4):1310-7.
50. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, Hui EP, Yiu HY, Yeo W, Cheung FY, Yu KH, Chiu KW, Chan DT, Mok TS, Yau S, Yuen KT, Mo FK, Lai MM, Ma BB, Kam MK, Leung TW, Johnson PJ, Choi PH, Zee BC. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;**97**(7):536-9.
51. He J, Wu P, Tang Y, Liu S, Xie C, Luo S, Zeng J, Xu J, Zhao S. Chemoradiotherapy enhanced the efficacy of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017;**8**(24):39782-39794.

52. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, Huang PY, Zhu G, Chua DTT, Chen Y, Mai HQ, Kwong DLW, Cheah SL, Moon J, Tung Y, Chi KH, Fountzilias G, Bourhis J, Pignon JP, Blanchard P. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(5):498-505.
53. Haberer-Guillerm S, Touboul E, Huguët F. Intensity modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(3):147-51.
54. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, Akazawa P, Weinberg V, Fu KK. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):12-22.
55. Pan XB, Chen KH, Huang ST, Jiang YM, Ma JL, Liang ZG, Qu S, Li L, Chen L, Zhu XD. Comparison of the efficacy between intensity-modulated radiotherapy and two-dimensional conventional radiotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(44):78096-78104.
56. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, Bosch W, Morrison WH, Quivey J, Thorstad W, Jones C, Ang KK. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3684-90.
57. Verhey LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):78-98.
58. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):49-60.
59. Munter MW, Debus J, Hof H, Nill S, Haring P, Bortfeld T, Wannemacher M. Inverse treatment planning and stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of the tumor and lymph node levels for nasopharyngeal carcinomas. Description of treatment technique, plan comparison, and case study. *Strahlenther Onkol* 2002;178(9):517-23.
60. Sultanem K, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, Fu KK. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):711-22.
61. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51(11):1041-1046.
62. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, Han J, Wu G. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286-93.
63. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, Corry J, Grau C, Gregoire V, Harrington KJ, Hu CS, Kwong DL, Langendijk JA, Le QT, Lee NY, Lin JC, Lu TX, Mendenhall WM, O'Sullivan B, Ozyar E, Peters LJ, Rosenthal DI, Soong YL, Tao Y, Yom SS, Wee JT. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126(1):25-36.
64. Chan JW, Parvathaneni U, Yom SS. Reducing radiation-related morbidity in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol* 2017;13(5):425-431.
65. Mao YP, Yin WJ, Guo R, Zhang GS, Fang JL, Chi F, Qi ZY, Liu MZ, Ma J, Sun Y. Dosimetric benefit to organs at risk following margin reductions in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy. *Chin J Cancer* 2015;34(5):189-97.
66. Johansen LV, Mestre M, Overgaard J. Carcinoma of the nasopharynx: analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 1992;14(3):200-7.
67. Lee AW, Law SC, Foo W, Poon YF, Cheung FK, Chan DK, Tung SY, Thaw M, Ho JH. Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: survival after local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(5):773-82.

68. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-36.
69. Fang FM, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Hsiung CY, Chien CY, Ko SF. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques. *Cancer* 2007;109(2):313-21.
70. Wu LR, Liu YT, Jiang N, Fan YX, Wen J, Huang SF, Guo WJ, Bian XH, Wang FJ, Li F, Song D, Wu JF, Jiang XS, Liu JY, He X. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: An analysis of 614 patients from a single center. *Oral Oncol* 2017;69:26-32.
71. Lee N. RTOG 0225 Protocol Information - A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) +/- Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer. In. *RTOG Foundation Group*; 12/15/2016.
72. Chen YJ, Chen SC, Wang CP, Fang YY, Lee YH, Lou PJ, Ko JY, Chiang CC, Lai YH. Trismus, xerostomia and nutrition status in nasopharyngeal carcinoma survivors treated with radiation. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;25(3):440-8.
73. Wakisaka H, Yamada H, Motoyoshi K, Ugumori T, Takahashi H, Hyodo M. Incidence of long-term ipsilateral and contralateral ototoxicity following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2011;38(1):95-100.
74. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1904-9.
75. Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, Lee AW, Chow SK. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1335-42.
76. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):779-88.
77. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
78. Mao YP, Zhou GQ, Liu LZ, Guo R, Sun Y, Li L, Lin AH, Zeng MS, Kang TB, Jia WH, Shao JY, Mai HQ, Ma J. Comparison of radiological and clinical features of temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with 2D radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy. *Br J Cancer* 2014;110(11):2633-9.
79. Yeo ELL, Li YQ, Soo KC, Wee JTS, Chua MLK. Combinatorial strategies of radiotherapy and immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2018;7(2):15.
80. Jain A, Chia WK, Toh HC. Immunotherapy for nasopharyngeal cancer-a review. *Chin Clin Oncol* 2016;5(2):22.
81. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, Even C, Cohen RB, Le Tourneau C, Mehnert JM, Algazi A, van Brummelen EMJ, Saraf S, Thanigaimani P, Cheng JD, Hansen AR. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4050-4056.
82. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, Heath K, McClanahan T, Lunceford J, Gause C, Cheng JD, Chow LQ. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956-965.
83. Qu Y, Chen Y, Yu H, Zhao Y, Chen G, Bai L, Liu D, Su H, Wang H. Survival and Prognostic Analysis of Primary Nasopharyngeal Carcinoma in North China. *Clin Lab* 2015;61(7):699-708.
84. Hu J, Kong L, Gao J, Hu W, Guan X, Lu JJ. Use of Radiation Therapy in Metastatic Nasopharyngeal Cancer Improves Survival: A SEER Analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):721.

85. Shi W, Pataki I, MacMillan C, Pintilie M, Payne D, O'Sullivan B, Cummings BJ, Warde P, Liu FF. Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):1997-2006.
86. Guo R, Chen XZ, Chen L, Jiang F, Tang LL, Mao YP, Zhou GQ, Li WF, Liu LZ, Tian L, Lin AH, Ma J. Comorbidity predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma: development and validation of a predictive score model. *Radiother Oncol* 2015;114(2):249-56.
87. Zeng Q, Shen LJ, Guo X, Guo XM, Qian CN, Wu PH. Critical weight loss predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:169.
88. Chen M, Yin L, Wu J, Gu JJ, Jiang XS, Wang DJ, Zong D, Guo C, Zhu HF, Wu JF, He X, Guo WJ. Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int* 2015;2015:617949.
89. Leong YH, Soon YY, Lee KM, Wong LC, Tham IWK, Ho FCH. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head Neck* 2018;40(3):622-631.
90. Setton J, Han J, Kannarunimit D, Wu YR, Rosenberg SA, DeSelm C, Wolden SL, Jillian Tsai C, McBride SM, Riaz N, Lee NY. Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2016;53:67-73.
91. Tian YM, Huang WZ, Yuan X, Bai L, Zhao C, Han F. The challenge in treating locally recurrent T3-4 nasopharyngeal carcinoma: the survival benefit and severe late toxicities of re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy. *Oncotarget* 2017;8(26):43450-43457.
92. Finazzi T, Rordorf T, Ikenberg K, Huber GF, Guckenberger M, Garcia Schueler HI. Radiotherapy-induced anti-tumor immune response and immune-related adverse events in a case of recurrent nasopharyngeal carcinoma undergoing anti-PD-1 immunotherapy. *BMC Cancer* 2018;18(1):395.