

Carcinoma da Nasofaringe: a experiência de 14 anos de um Serviço de ORL

Artigo Original

Autores

Paulo Pina

Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Portugal

Cristina Aguiar

Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Portugal

Mónica Teixeira

Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Portugal

Edite Coimbra Ferreira

Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Portugal

Pedro Oliveira

Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Portugal

Correspondência:

Paulo Pina
pauloaspina@gmail.com

Artigo recebido a 19 de Setembro de 2024.
Aceite para publicação a 16 de Dezembro de 2024.

Resumo

Objetivos: Análise da população com diagnóstico de carcinoma da nasofaringe durante um período de 14 anos e avaliação do impacto de características clínicas na sobrevivência global.

Desenho do estudo: Retrospectivo.

Material e Métodos: Revisão dos processos clínicos e análise de variáveis clínicas: sexo, idade, estadiamento, subtipo histológico, sintoma de apresentação e tempo de evolução do mesmo, existência de hábitos etílicos ou tabágicos, EBV, tratamento realizado e sobrevivência global.

Resultados: Foram incluídos 36 doentes. O subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma pavimento-celular queratinizante (61,1%), este grupo com uma mediana de sobrevivência de 8,0 ± 6,1 meses.

Conclusão: A idade, sexo, origem de referenciação, sintoma de apresentação, tempo de evolução, estadiamento, EBV, terapêutica e fatores de risco (tabaco e álcool) não influenciaram a sobrevivência global a um nível estatisticamente significativo. No nosso estudo, o carcinoma queratinizante apresentou pior prognóstico, correlação que se mostrou estatisticamente significativa (HR=7,3; p=0,026)

Palavras-chave: cancro da nasofaringe, cancro da cabeça e pescoço, fatores de risco, epidemiologia.

Introdução

O carcinoma da nasofaringe é a neoplasia maligna mais frequente (70-95%) desta área anatómica e tem origem no epitélio respiratório.^{1,2} A nível global, esta neoplasia tem um pico de incidência aos 40-60 anos sendo mais frequente no sexo masculino.^{1,3-7} Manifesta-se frequentemente em estadios avançados e o sintoma de apresentação mais comum é o aparecimento de uma tumefação cervical.⁶ De acordo com a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), o carcinoma da nasofaringe é classificado em três tipos histológicos: pavimento-celular queratinizante, pavimento-celular não queratinizante (subdividido em

diferenciado ou indiferenciado) e pavimento-celular basalóide.⁵ Acredita-se que a sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores de suscetibilidade genética, ambientais (como consumo de tabaco e álcool), dietéticos (consumo de níveis elevados de nitrosaminas e produtos fumados) e ocupacionais (exposição prolongada formaldeído e ao pó da madeira).^{1,4} A infeção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento desta neoplasia, particularmente em regiões endémicas (de alto risco), onde predomina o tipo histológico não queratinizante (cerca de 90% dos carcinomas da nasofaringe).^{1,4,5} Estas regiões incluem o sudeste asiático, norte de África, Gronelândia e Alaska, onde atinge uma incidência de 30 casos por 100,000 habitantes.^{1,5,8} Algumas regiões do Mediterrâneo são consideradas regiões de risco intermédio (3-7 casos/100,000 habitantes/ano). Na população Ocidental, a incidência é estimada em 0,9/100,000 habitantes/ano e o tipo queratinizante é mais frequente em relação ao não queratinizante. Estas diferenças poderão estar relacionadas com exposição a tabaco, álcool e com a infeção por HPV.^{1,4,8-10} Contudo, em Portugal, estudos de grupos nacionais indicam que o tipo histológico predominante é o pavimento-celular não queratinizante (88,0 - 95,8%).^{1,4} A infeção por EBV parece estar sempre associada a este tipo histológico, enquanto fatores exógenos poderão representar fatores de risco na população portuguesa, como o consumo de peixe seco e salgado e a exposição laboral ao pó da madeira, em certos grupos profissionais.^{1,4,10} O objetivo deste estudo é a caracterização da população com diagnóstico de carcinoma da nasofaringe, referenciada ao serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2023 e avaliar o impacto de características clínicas e epidemiológicas na sobrevivência global.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, que pretendeu analisar os processos clínicos

dos doentes referenciados ao Serviço de Otorrinolaringologia da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2023. Foram incluídos neste estudo 36 doentes diagnosticados com carcinoma da nasofaringe. O estadiamento dos tumores foi realizado com base nas orientações da 8ª edição da classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).¹¹ As variáveis clínicas e epidemiológicas avaliadas foram: o sexo e a idade dos doentes, o estadiamento e tipo histológico, o sintoma de apresentação e tempo de evolução do mesmo, origem da referenciação, a existência de hábitos etílicos ou tabágicos, EBV, tratamento realizado e a sobrevivência global. A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao software SPSS®, versão 27.0.

A medida de sobrevivência utilizada foi a sobrevivência global, que foi analisada através do método Kaplan-Meier complementado com o teste de *log-rank*. A sua relação com as características clínicas foi avaliada utilizando a regressão de Cox. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo 36 doentes, que correspondem a 26 homens (72,2%) e 10 mulheres (27,8%) (Tabela 1), com idade mediana ao diagnóstico de 55,5 ± 11,0 anos (min. 28, máx. 81). No sexo masculino, a idade mediana foi de 56,0 ± 11,6 anos (min. 28, máx. 81), enquanto no sexo feminino foi de 54,0 ± 9,9 anos (min. 43, máx. 75). (Tabela 1)

Os doentes foram referenciados ao Serviço de Otorrinolaringologia através do Serviço de Urgência (n=17, 47,2%), Médico Assistente (n=7, 19,4%) e pedidos de referenciação interna (n=12, 33,3%). (Tabela 1) Relativamente à histologia do tumor primário, o mais frequente foi o carcinoma pavimento-celular queratinizante (n=22, 61,1%), seguido do pavimento-celular não queratinizante (n=13, 36,1%) e carcinoma basalóide (n=1, 2,8%). Considerando os doentes com histologia pavimento-celular não queratinizante, o subtipo diferenciado

Tabela 1
Características clínicas

Variável	Frequência	Porcentagem	Valor p
Sexo			0,662
Masculino	26	72,2%	
Feminino	10	27,8%	
Origem da referência			0,992
Serviço de Urgência	17	47,2%	
Médico Assistente	7	19,4%	
Pedido de referência interno	12	33,3%	
Histologia do tumor primário			0,026
Pavimento-celular queratinizante	22	61,1%	
Pavimento-celular não queratinizante	13	36,1%	
Subtipo diferenciado	9	25,0%	
Subtipo indiferenciado	4	11,1%	
Pavimento-celular basalóide	1	2,8%	
Sintoma de apresentação			0,412
Assintomático	1	2,8%	
Massa cervical	12	33,3%	
Otite média com efusão	10	27,8%	
Obstrução nasal	8	22,2%	
Dor	3	8,3%	
Odinofagia	1	2,8%	
Perdas hemáticas	1	2,8%	
Tempo de evolução dos sintomas			0,412
Assintomático	1	2,8%	
< 1 mês	4	11,1%	
]1-3] meses	15	41,7%	
]3-6] meses	13	36,1%	
> 6 meses	3	8,3%	
EBV			0,252
Positivo	18	50,0%	
Negativo	6	16,7%	
Desconhecido	11	30,6%	
Inconclusivo	1	2,8%	
Tratamento			0,040
RT ¹	3	8,3%	
QT ²	2	5,6%	
QRT ³	29	80,6%	
QRT ³ + Cirurgia de resgate	1	2,8%	
Tratamento de suporte	1	2,8%	
Morte			
Sim	11	30,6%	
Não	25	69,4%	
Hábitos			0,281
Nenhum	18	50,0%	
Etílicos	1	2,8%	
Tabágicos	12	33,3%	
Etílicos e tabágicos	5	13,9%	

¹RT – Radioterapia; ²QT – Quimioterapia; ³QRT - Quimiorradioterapia

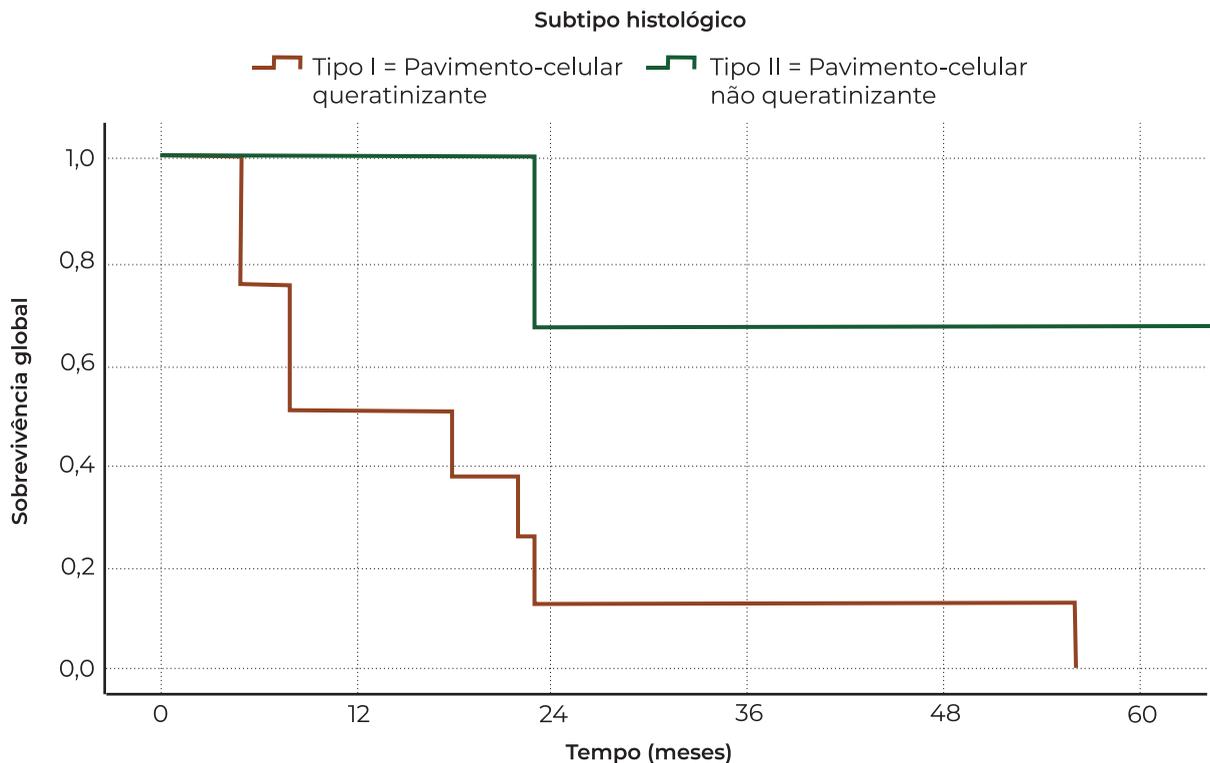
(n=9, 25,0%) foi mais frequente em relação ao subtipo indiferenciado (n=4, 11,1%). (Tabela 1) Os sintomas de apresentação mais comuns foram: aparecimento de tumefação cervical (n=12, 33,3%), otite média com efusão (n=10, 27,8%), obstrução nasal (n=8, 22,2%) e dor (n=3, 8,3%). Menos frequentemente, os doentes manifestaram-se com odinofagia (n=1, 2,8%) ou perdas hemáticas (n=1, 2,8%). Em apenas 1 dos casos o doente era assintomático (n=1, 2,8%). (Tabela 1) Em relação ao tempo de evolução dos sintomas: 4 doentes referiam sintomas há menos de 1 mês (11,1%), 15 doentes referiam sintomas com evolução entre 1 mês e 3 meses (41,7%), 13 doentes referiam sintomas com evolução entre 3 meses e 6 meses (36,1%), 3 doentes apresentaram sintomas com mais de 6 meses de evolução (8,3%) e 1 dos doentes era assintomático (2,8%) (Tabela 1). Em relação à pesquisa de EBV na amostra histológica, constatou-se, na amostra estudada, que 50,0% dos doentes eram EBV positivos, enquanto 16,7% eram EBV negativos. Nos restantes casos: em 1 dos doentes o resultado foi inconclusivo e nos restantes não foi pesquisado o EBV. (Tabela 1) Analisando as modalidades terapêuticas realizadas, verificámos que a maioria dos doentes foi submetido a tratamento com quimiorradioterapia (n=29, 80,6%), sendo que em 3 casos foi realizado tratamento com radioterapia (8,3%) e em 2 casos foi realizado tratamento com quimioterapia (5,6%). Em apenas 1 dos casos foi realizada cirurgia de resgate a metástases cervicais após tratamento com quimiorradioterapia (2,8%) e 1 dos doentes recebeu apenas cuidados de suporte (2,8%). (Tabela 1) Em relação ao estadiamento tumoral no momento do diagnóstico, verificou-se que a maioria dos doentes (58,4%) apresentavam estadiamento T ("tamanho do tumor") 3 ou 4. O estadiamento N ("envolvimento ganglionar regional") foi também, na maioria dos casos (61,1%) 2 ou 3. A maioria dos doentes (83,3%) não se apresentou com metastização (estadiamento M). A maioria dos doentes apresentou-se com estadio III ou IV (83,3%) (Tabela 2). Aplicando o teste de *log-rank* para analisar

a correlação entre as características clínicas previamente descritas e a sobrevivência global, verificámos que o subtipo histológico influenciou de forma estatisticamente significativa a sobrevivência global, com o carcinoma pavimento-celular queratinizante a apresentar pior prognóstico (p=0,026). Na nossa amostra, os doentes com diagnóstico de carcinoma pavimento-celular queratinizante apresentaram uma sobrevivência mediana de 8,0 ± 6,1 meses (IC 95%: 0,0-20,0) em comparação com 96,0 ± 59,6 meses (IC 95%: 0,0-212,9) para os doentes com carcinoma pavimento-celular não queratinizante (Figura 1). Através da análise da regressão de Cox, entre os diferentes subtipos histológicos, obteve-se um *Hazards Ratio* (HR) de 7,3, com um valor de p=0,035.

Tabela 2
Estadiamento

Variável	Frequência	Porcentagem	Valor p
T			0,096
is	1	2,8%	
1	8	22,2%	
2	6	16,7%	
3	11	30,6%	
4	10	27,8%	
N			0,897
0	3	8,3%	
1	11	30,6%	
2	17	47,2%	
3	5	13,9%	
M			0,114
0	30	83,3%	
1	4	11,1%	
x	2	5,6%	
Estadio			0,739
0	1	2,8%	
I	0	0,0%	
II	5	13,9%	
III	14	38,9%	
IVa	13	36,1%	
IVb	3	8,3%	

Figura 1
Sobrevivência global consoante o tipo histológico



Relativamente ao tratamento, a aplicação do teste de *log-rank* verificou uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,040$) entre o tratamento realizado e a sobrevivência global, apesar de a análise com a regressão de Cox não ter identificado uma correlação estatisticamente significativa entre as diferentes modalidades de tratamento ($p=0,365$). O estadiamento do tumor não demonstrou influenciar de forma estatisticamente significativa o prognóstico ($p=0,739$). Analisando separadamente as variáveis T, N e M não se constataram diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos ($p=0,096$, $p=0,897$ e $p=0,114$, respetivamente). O sexo ($p=0,662$), a origem da referência ($p=0,992$), o sintoma de apresentação ($p=0,412$), o tempo de evolução dos sintomas ($p=0,412$), a presença de hábitos etílicos ou tabágicos ($p=0,281$) e a infeção por EBV ($p=0,252$) não demonstraram influenciar o prognóstico na amostra estudada de forma estatisticamente significativa.

Discussão

No carcinoma da nasofaringe, a maior incidência no sexo masculino tem sido reportada em qualquer que seja a população analisada^{1,3-6}, o que se verificou na nossa amostra. Em relação à distribuição etária: nas regiões não endémicas (de baixo risco) o carcinoma da nasofaringe tem uma distribuição bimodal, com um primeiro pico dos 15 aos 24 anos e um segundo dos 65 aos 79 anos; enquanto nas regiões endémicas (de alto risco) tem uma incidência crescente com a idade, com um pico entre os 45 e os 55 anos.⁷ Contudo, em Portugal, apesar de ser considerado uma região de baixo risco, os estudos nacionais indicam que a mediana de idades ao diagnóstico situa-se no pico correspondente às regiões de alto risco.^{1,4} Na nossa amostra a mediana de idade dos doentes encontrava-se no limite superior do considerado pico para as regiões de alto risco. No que diz respeito à histologia do tumor primário, o mais frequente foi o carcinoma pavimento-celular queratinizante (61,1%, $n=22$)

(Tabela 1), o que está de acordo com a literatura no que diz respeito à população ocidental, mas é discordante com os estudos de grupos nacionais em que a incidência de carcinomas pavimento-celular não queratinizantes foi consideravelmente maior (95,8%). Outros fatores predisponentes conhecidos para o carcinoma da nasofaringe, como a exposição a fatores ambientais (como o pó da madeira), a dieta (por exemplo, consumo de peixe seco salgado e produtos fumados, que são frequentes em Portugal) e grupos étnicos afetados não foram avaliados neste estudo, mas a sua análise poderia ajudar a explicar as diferenças observadas em relação à histologia do tumor primário.^{1,4,12}

O sintoma de apresentação mais comum foi o aparecimento de tumefação cervical (33,3%, n=12) (Tabela 1), embora numa percentagem menor, está de acordo com o habitualmente descrito para os países não endémicos em que esta percentagem pode rondar os 60%. No nosso estudo, também foi frequente a apresentação de doentes com otite média com efusão (27,8%, n=10) e obstrução nasal (22,2%, n=8), o que está de acordo com a literatura nacional e internacional.^{1,6,13}

Na maioria dos casos, os doentes referiam sintomas com 1 a 3 meses de evolução (41,7%), sendo também frequentes doentes com sintomas desde 3 a 6 meses de evolução (36,1%), enquanto apenas 3 doentes apresentavam sintomas há mais de 6 meses (8,3%). O diagnóstico do carcinoma da nasofaringe tende a ser tardio, em cerca de 50 a 80% dos casos, devido à escassez de sintomas nos estádios iniciais da doença. Um reflexo do diagnóstico tardio é a percentagem de doentes referenciados em estádios avançados (III e IV) ser bastante elevada, quer na literatura nacional e internacional, quer no nosso estudo em que esse valor foi de 83,3%.^{1,6,13}

A origem da referência não se correlacionou com o tempo de apresentação de sintomas ($p=0,128$) ou com a sobrevivência global ($p=0,992$), pelo que este fator não parece influenciar o prognóstico.

De um modo geral, a literatura refere

que os carcinomas da nasofaringe na população endémica (geralmente EBV positivo) apresentam melhor prognóstico, qualquer que seja o subtipo histológico.^{1,4,14} O doseamento sérico do vírus EBV é o biomarcador mais estudado no diagnóstico precoce do carcinoma da nasofaringe, mas também no seu prognóstico. A sua presença está frequentemente associada ao tipo histológico não queratinizante¹⁴ e apresenta um valor prognóstico importante, podendo ser utilizado para avaliar a resposta ao tratamento, detetar recorrência da doença¹⁵, e tem também utilidade em casos de tumor primário oculto.¹¹ Apesar desta utilidade, não existem *guidelines* para a utilização do doseamento plasmático do EBV no estadiamento do carcinoma da nasofaringe, e, no nosso centro, a sua pesquisa não era realizada por rotina. Contudo, no nosso estudo, apesar de a pesquisa do EBV na amostra histológica não ter sido realizada em todos os doentes, não foi encontrada uma relação prognóstica estatisticamente significativa em relação à presença de infeção EBV ($p=0,252$).

No que diz respeito à existência de fatores de risco, *Ji X. et al.* e *Chang et al.* relatam uma associação prognóstica do carcinoma da nasofaringe à existência de hábitos tabágicos, mas não etílicos.^{12,16} *Guo SS et al.* também relatam uma associação prognóstica e do risco de recorrência com o tabaco.¹⁷ No nosso estudo, não verificámos uma relação prognóstica estatisticamente significativa entre a sobrevivência e os grupos de doentes com hábitos tabágicos, etílicos ou com ambos ($p=0,281$).

A literatura refere que a sobrevivência para doentes tratados com RT de intuito curativo pode rondar os 80-90% aos 3 anos, semelhante para os doentes tratados com QRT, enquanto os doentes tratados com QT isoladamente apresentam uma sobrevivência inferior.¹⁴ No nosso centro, a proposta de tratamento para os doentes com carcinoma da nasofaringe cT1N0M0 é a RT com intuito curativo e QRT, no caso dos tumores cT1 N1-3 ou cT2-4.⁹ Na nossa população, a maioria dos doentes foi

submetido a tratamento com QRT (n=29, 80,6%), sendo que em 3 casos foi realizado tratamento com RT (8,3%) e em 2 casos foi realizado tratamento com QT paliativa (5,6%). Os casos em que o doente não realizou ou não completou o tratamento proposto com QRT estão detalhados na Tabela 3.

A análise de Kaplan-Meier complementada com o teste de *log-rank* revelou uma correlação entre o tratamento realizado e a sobrevivência global (p=0,040), apesar de a análise com a regressão de Cox não ter identificado uma correlação estatisticamente significativa entre as diferentes modalidades de tratamento (p=0,365). Estes resultados poderão indicar que a realização de qualquer modalidade terapêutica melhora a sobrevivência global, sem haver uma diferença estatisticamente significativa entre as distintas modalidades terapêuticas. Verificámos que o subtipo histológico influencia de forma estatisticamente significativa a sobrevivência global, sendo o carcinoma queratinizante o que apresenta pior prognóstico (p=0,026) (Figura 1). A análise com a regressão de Cox encontrou um HR de 7,3, com um valor

de p=0,035. Estes dados sugerem que os doentes com carcinoma pavimento-celular queratinizante apresentam 7,3 vezes maior risco de morte em comparação com os doentes com carcinoma não queratinizante e de facto apresentavam sobrevivência global significativamente distinta (mediana de 8,0 ± 6,1 meses em comparação com 96,0 ± 59,6 meses, respetivamente). Este dado é diferente ao encontrado em estudos nacionais e internacionais, que mostraram uma sobrevivência global semelhante entre os tipos histológicos (64,5-65,1% e 80-90% aos 5 anos, respetivamente), mas pior nos estadios avançados (IV).^{1,2,4,14,18} Contudo, na nossa amostra o estadiamento tumoral não demonstrou influenciar de forma estatisticamente significativa o prognóstico (p=0,364).

Conclusão

Com este estudo, descrevemos uma população de 36 doentes diagnosticados com carcinoma da nasofaringe, num hospital central em Portugal. A idade, sexo, origem de referência, sintoma de apresentação,

Tabela 3

Características clínicas dos doentes que não completaram tratamento com QRT³

Estadiamento	Tratamento proposto	Tratamento realizado	Observações
T3N2M0	QRT ³	RT ¹	Por nefrotoxicidade induzida pelo primeiro ciclo de QT ² , completou tratamento com RT ¹ de intuito radical
TisN0M0	RT ¹	RT ¹	Antecedentes de papiloma invertido nasossinusal, submetido a cirurgia Caldwell-Luc. Diagnóstico de carcinoma da nasofaringe por exame endoscópico de rotina
T3N2M0	QRT ³	RT ¹	Toxicidade hematológica após administração de primeiro ciclo de QT ² .
T1N2M1	QT ² paliativa	QT ² paliativa	Metastização hepática e medular/óssea
T3N1M1	QT ² paliativa	QT ² paliativa	Metastização pulmonar
T3N2M0	QRT ³	QRT ³ + cirurgia	Suspeita imagiológica de persistência de doença após QRT ³ . Submetido a EGC ⁴ bilateral seletivo das áreas II-IV. A análise histológica não identificou sinais de malignidade.
T4N2M0	Cuidados de suporte	Cuidados de suporte	Carcinoma síncrono do pulmão

¹RT – Radioterapia; ²QT – Quimioterapia; ³QRT – Quimiorradioterapia; ⁴EGC – Esvaziamento ganglionar cervical

tempo de evolução, estadiamento, EBV, terapêutica e fatores de risco (tabaco e álcool) não influenciaram a sobrevivência global a um nível estatisticamente significativo. O subtipo histológico mais frequente foi o pavimento-celular queratinizante, o que se aproxima para o descrito para regiões de baixo risco, mas é discordante com o encontrado em outros estudos nacionais. Este subtipo histológico associou-se a uma pior sobrevivência global, o que não se demonstrou significativo em outros estudos nacionais, contudo de maior dimensão. Na nossa amostra, a elevada prevalência de carcinomas de histologia queratinizante, a idade mediana dos doentes mais avançada, presença de fatores de risco e estadiamento avançado dos doentes à apresentação, podem explicar as diferenças em relação aos valores da sobrevivência global encontrados na literatura nacional e internacional.

É possível que nos próximos anos, a globalização e a emigração contribuam para uma diversidade genética e étnica que possam influenciar os resultados encontrados. Dada a raridade da patologia e as limitações apresentadas no estudo, seria interessante, no futuro, o desenvolvimento de estudos multicêntricos e de desenho prospetivo, focados na identificação de variáveis genéticas (prevalência da infeção EBV) e ambientais específicas da região, para procurar compreender potenciais justificações para as discrepâncias encontradas.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo

com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. Foi obtida a aprovação da Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho com o documento número 182/2024-1.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Eduardo B, Raquel C, Rui M. Nasopharyngeal carcinoma in a south European population: epidemiological data and clinical aspects in Portugal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Oct;267(10):1607-12. doi: 10.1007/s00405-010-1258-3.
2. Breda ELFR. Carcinoma da nasofaringe: Aspectos epidemiológicos clínicos e moleculares. [dissertation on the Internet]. Aveiro: [Universidade de Aveiro]; 2011. 188 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10773/3948>
3. Lee N, Dimitrios Colevas A, Fu KK. Cancer of the nasopharynx. In: Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. 523-545 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416058977000287>.
4. d'Espiney Amaro C, Montalvão P, Henriques P, Magalhães M, Olias J. Nasopharyngeal carcinoma: our experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Jun;266(6):833-8. doi: 10.1007/s00405-008-0822-6.
5. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar;16(1):19-30. doi: 10.1007/s12105-022-01449-2.
6. Bruce H, Haughey, Valerie J. Lund, Howard W. Francis, K. et al. Benign and Malignant Tumors of the Nasopharynx. In: Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
7. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep;17(9):2356-65. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0461.
8. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999 Jan-Feb;49(1):33-64, 1. doi: 10.3322/canjclin.49.1.33.
9. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF. et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS – ESMO – ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii83-5. doi: 10.1093/annonc/mds266.
10. Breda E, Catarino R, Azevedo I, Fernandes T, Barreira da Costa C, Medeiros R. Caracterización de la evolución clínica del carcinoma de la nasofaringe en una población portuguesa. *Acta Otorrinolaringol Esp*. [online] 2007

May;58(5):191-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(07\)74911-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(07)74911-7)

11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Frederick L, Greene. et al (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017

12. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Jun;30(6):1035-1047. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1702.

13. Guo R, Mao YP, Tang LL, Chen L, Sun Y, Ma J. The evolution of nasopharyngeal carcinoma staging. *Br J Radiol.* 2019 Oct;92(1102):20190244. doi: 10.1259/bjr.20190244.

14. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):1012-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00055-0.

15. Lertbutsayanukul C, Kannarunimit D, Prayongrat A, Chakkabat C, Kitpanit S, Hansasuta P. Prognostic value of plasma EBV DNA for nasopharyngeal cancer patients during treatment with intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy. *Radiol Oncol.* 2018 Apr 28;52(2):195-203. doi: 10.2478/raon-2018-0016.

16. Ji X, Zhang W, Xie C, Wang B, Zhang G, Zhou F. Nasopharyngeal carcinoma risk by histologic type in central China: impact of smoking, alcohol and family history. *Int J Cancer.* 2011 Aug 1;129(3):724-32. doi: 10.1002/ijc.25696.

17. Guo SS, Huang PY, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Zhang L. et al. The impact of smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014 Nov 26;9:246. doi: 10.1186/s13014-014-0246-y.

18. Tang LL, Guo R, Zhang N, Deng B, Chen L, Cheng ZB et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022 Aug 23;328(8):728-736. doi: 10.1001/jama.2022.13997.