

# ***NEOPLASIAS DE NASOFARINGE***

## **Introdução**

O carcinoma de nasofaringe (NPC) apresenta um dos piores prognósticos dentre os tumores malignos de cabeça e pescoço. As razões para isso são a proximidade da base de crânio e de outras estruturas vitais, a natureza invasiva do tumor, por causar sintomas tardios e a dificuldade no exame da nasofaringe. O início é geralmente em torno da tuba auditiva (na fosseta de Rosenmüller) ou no rebordo da coana, desenvolvendo-se em sentido à própria tuba e em direção à base do crânio. O crescimento para a orofaringe e fossas nasais é raro.

Há fatores ambientais, genéticos e virais associados à neoplasia de nasofaringe.

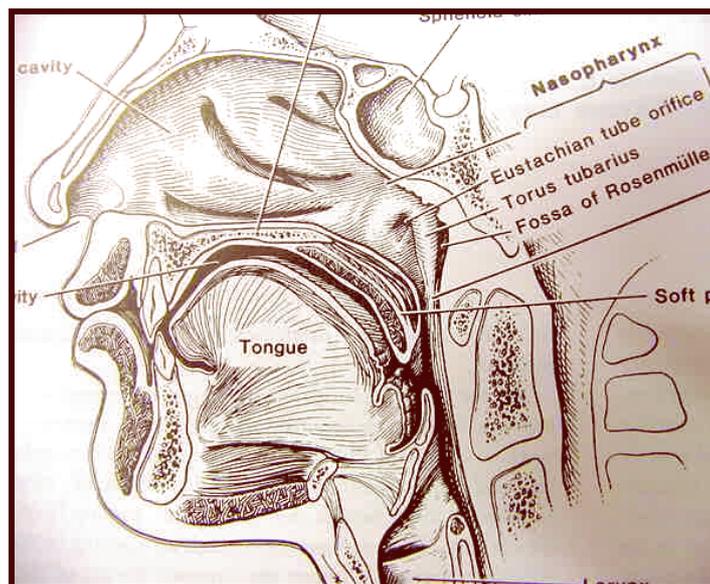
## **Anatomia**

O termo nasofaringe é sinônimo de rinofaringe, cavidade posterior das fossas nasais e *cavum*. É a parte exclusivamente respiratória da faringe.

Constitui-se de um trapézio, com os seguintes limites:

- superior: osso esfenoide;
- posterior: corpos vertebrais do atlas e axis (1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> vértebras) e se estende da base do crânio até o palato mole;
- anterior: coana;
- inferior: orofaringe e o palato mole.

Suas paredes laterais são músculo-aponeuróticas, exceto na sua porção mais anterior, que é formada pela lâmina medial do processo pterigóide. É forrada por dentro pela fáscia faringobasilar e no limite externo da nasofaringe pela fáscia bucofaríngea.



As paredes laterais têm o centro no óstio da tuba auditiva, o qual se dirige para baixo, para dentro e para frente em direção às coanas. Seu lábio anterior, mais saliente e mais curto que o superior, corresponde à lâmina medial do processo pterigóide, sendo prolongado para baixo e para trás pela prega salpingofaríngea e na frente em direção ao véu palatino, pela prega salpingopalatina. Seu lábio posterior é mais saliente e sustentado pelo tórus tubário e prolongado para baixo pelo tórus do músculo tensor do palato, o qual separa dois sulcos: o sulco salpingofaríngeo (posterior) e o sulco salpingopalatino (anterior).

O recesso faríngeo ou fosseta de Rosenmüller é uma depressão profunda entre o lábio posterior do óstio da tuba auditiva com a parede posterior da nasofaringe. Sua forma é verticalmente alongada, prolongando-se para frente por debaixo do óstio tubário e para baixo pela goteira formada pela parede lateral.

Acredita-se que a fosseta de Rosenmüller seja a origem da maioria dos NPC. Apresenta as seguintes relações anatômicas, que são importantes para o entendimento do quadro clínico e evolução dos tumores da nasofaringe:

- superior: *foramen lacerum* (íntima relação com a artéria carótida interna, podendo haver

disseminação para o seio cavernoso);

- anterior: nervo mandibular (V3), que atravessa a base do crânio pelo forame oval;
- posterior: forame jugular (NC IX, X, XI) sendo que o canal do hipoglosso está medial ao mesmo.

A fosseta de Rosenmüller repousa sobre o espaço parafaríngeo e relaciona-se com o espaço retrofaríngeo (contendo os nódulos de Rouvière). Este último é contíguo com o espaço retrofaríngeo contralateral, favorecendo o acometimento linfonodal contra-lateral.

## **Epidemiologia**

A neoplasia maligna de nasofaringe corresponde a 2% dos tumores de cabeça e pescoço e a 0,25% de todos os tumores, sendo rara em todo o mundo com exceção da China e região asiática, onde a incidência é de 15-50 por 100.000 habitantes e é responsável por 18% de todos os tumores e corresponde a 55% dos tumores de cabeça e pescoço.

Associada com fatores genéticos, ambientais e virais.

Ocorre associação dos NPC com o complexo de histocompatibilidade HLA tipo 2 e com a depleção do braço curto do cromossomo 3.

É mais comum em homens (2:1). Apresenta dois picos de incidência: 20% dos tumores ocorrem em jovens menores de 30 anos e o restante entre indivíduos entre a 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> década de vida e diagnosticado ao redor dos 51 anos de idade.

Os fatores ambientais associados são as nitrosaminas (presentes no peixe salgado seco), hidrocarbonetos policíclicos, níquel, madeira, produtos têxteis, refinados de petróleo, pigmentos de cromo, exposição à fumaça industrial, gás mostarda, gás hidrocarbônico e fuligem, tornam a incidência de carcinoma espinocelular em trabalhadores que manipulam níquel 28 vezes maior que na população em geral. A fuligem de madeira é mais associada ao adenocarcinoma de fossas nasais. Além destes também podemos citar a sinusite crônica, má higiene, má ventilação dos seios e infecção por EBV (pacientes com neoplasia de nasofaringe possuem altos índices de anticorpos

contra vírus Epstein-Barr).

A associação dos carcinomas de nasofaringe (NPC) com o EBV foi primeiramente descrita em 1973. Entretanto, o papel do vírus na patogênese do NPC ainda é controverso. Estudos atuais mostram que o EBV está fortemente associado aos NPC e não é encontrado em outros tumores de cabeça e pescoço, podendo ser usado com screening do NPC, principalmente nas populações de risco e nas metástases cervicais sem sítio primário conhecido.

Os carcinomas queratinizados podem ser EBV negativos e outros fatores como o tabagismo e a infecção por HPV podem estar envolvidos na sua patogênese. Em contraste, os carcinomas não-queratinizados são, na sua maioria, EBV positivos e vários estudos têm relacionado à infecção crônica pelo EBV como importante na patogênese dos carcinomas não queratinizados.

Os possíveis fatores protetores são a vitamina E e o consumo de vegetais verdes.

## **Histopatologia**

Ao nascimento, a nasofaringe apresenta um epitélio primariamente pseudoestratificado colunar que é substituído por epitélio estratificado escamoso ao redor dos 10 anos de idade, com exceção da mucosa da adenóide. Na parede lateral do adulto, algumas ilhas de epitélio pseudo-estratificado colunar persistem entremeados pelo epitélio escamoso. Nessas áreas pode ser identificado um terceiro tipo de epitélio, o transicional representado por células cubóides semelhantes ao epitélio transicional da bexiga. A mucosa da nasofaringe também apresenta e tecido linfóide e glândulas salivares, explicando a heterogeneidade dos tumores epiteliais de nasofaringe.

Tumores benignos da nasofaringe são raros. Incluem os fibromas, papilomas, pólipos fibromixomatosos e teratomatosos. Algumas entidades mais comuns no sistema nervoso central podem se apresentar na nasofaringe, como os craniofaringiomas, meningiomas extracranianos, encefalocelos, hemangiomas e cordomas. Outros são: adenóide, cistos de Thornwaldt da bursa faríngea, pólipos coanais e antro-coanais e cistos mucosos. Os angiofibromas são os mais comuns.

Dentre os tumores malignos, os tumores epiteliais da nasofaringe correspondem a 75% a 85%

dos tumores malignos da rinofaringe sendo o restante na sua maioria linfomas.

Epiteliais	(75-85%)	CEC (em diferentes graus) Linfoepitelioma
Linfáticos	(10-15%)	Linfoma de células B Linfoma de células gigantes
Outros	(< 5%)	Sarcoma Adenocarcinoma Melanoma

Os tumores mais comuns da nasofaringe são as neoplasias epiteliais não glandulares e não linfáticas, agrupadas como NPC (nasopharyngeal carcinoma). Os NPC foram subdivididos pela Organização Mundial de Saúde em três categorias de acordo com sua diferenciação e produção de queratina: Tipo I - Carcinoma de Células Escamosas (25% dos NPC); Tipo II – Carcinomas Não Queratinizados (12% dos NPC) e Tipo III – Carcinoma Indiferenciado (aproximadamente. 60% dos NPC).

O NPC Tipo III é composto por diversos tumores como o Linfoepitelioma, o Anaplásico, o de Cels. Claras, etc. Os tipos II e III possuem perfil sorológico positivo para EBV enquanto o tipo I não.

Os tumores mais agressivos são de origem linfóide (cels. B e cels. gigantes), sendo difícil a diferenciação de Carcinoma indiferenciado com linfoma de células gigantes, necessitando de estudos imuno-histoquímicos para tanto.

## Quadro Clínico

As queixas são relacionadas com a localização do tumor primário, tamanho, velocidade do crescimento tumoral. O sintoma inicial mais comum é o aparecimento de massa cervical assintomática localizada no ângulo da mandíbula ou inferior à ponta da mastóide. Em setenta por cento dos pacientes apresentam acometimento ganglionar no momento do diagnóstico, uma consequência da fraca barreira anatômica para impedir a progressão do tumor no espaço parafaríngeo. Além disso, os vasos linfáticos na nasofaringe comunicam-se livremente através da linha média e metástase cervical bilateral principalmente no espaço retrofaríngeo é freqüente.

Massa cervical associada à hipoacusia (presente em um terço dos pacientes) deve chamar a atenção médica, pois tumores da parede lateral da nasofaringe, próximos à tuba auditiva ou particularmente na fosseta de Rosenmüller levam à disfunção tubárea, otite média serosa e perda condutiva. Tumores primários grandes obstruem a coana e a via aérea nasal, podendo causar rinorréia anterior ou posterior. Pode haver epistaxe pela ulceração tumoral, sendo epistaxe franca rara.

O tumor pode acometer o espaço parafaríngeo através do seio de Morgani, uma abertura na parede lateral da nasofaringe, levando a acometimento do músculo pterigóideo e causando trismo. O acometimento dos nervos intracranianos resulta da extensão superior ou posterior do tumor. Deste modo teremos:

Invasão retrofaríngea	IX, X, XI, XII
Invasão retrocraniana e parede lat. do seio cavernoso	III, IV, V, VI
Invasão de ápice orbitário	II

O grupo anterior de nervos cranianos (I-VI) é acometido pela via petrosa-esfenoidal (fossa cerebral anterior e média), havendo distúrbios na motilidade ocular intrínseca e extrínseca além de

anosmia, em quanto o grupo posterior (VII-XII) é envolvido pela extensão através da fossa posterior via retroparotídea, havendo perturbações motoras de faringe e distúrbios de gustação (IX), tosse espasmódica (X), paralisia velopalatina associada à paralisia de esternocleidomastoideo e de trapézio (XI), e hemiatrofia de língua (XII), vale lembrar que a invasão dos quatro últimos pares cranianos também pode ser secundária a metástases linfonodais no espaço laterofaríngeo.

Quando IX, X e XI estão acometidos sugere-se tumor próximo ao forame jugular.

Freqüentemente, o VI par é o primeiro a ser acometido, causando diplopia. Quando III, IV e VI são acometidos indicando invasão do seio cavernoso ou da fissura orbitária superior temos oftalmoplegia. Quando V par é acometido pode provocar dor facial ou parestesia.

Vale lembrar que tumores muito extensos para a base de crânio podem envolver o XII ou então a cadeia cervical simpática causando assim a *Síndrome de Claude Bernard Horner* caracterizada por enoftalmia, miose e ptose.

Quando o tumor é extenso em nasofaringe podemos ter a *Triade de Trotter* (surdez, nevralgia do V3 e assimetria do véu palatino), quase patognomônica de câncer de nasofaringe.

Como o tumor invade comumente a base do crânio provocando reabsorção óssea e compressão do encéfalo e dos diferentes nervos cranianos, o quadro sintomático pode se enriquecer com sinais de hipertensão intracraniana (cefaléia, vômitos em jato, papiledema, etc).

Metástases cervicais são comuns devido à rica rede de linfáticos na mucosa da nasofaringe. Essa rede linfática se comunica bilateralmente podendo ocorrer metástases bilateralmente e em retrofaringe (apesar de ipsilateral ser mais freqüente)

A incidência de metástases à distância é de apenas 3% nos EUA, sendo os locais mais comuns: osso, pulmão, fígado, gânglios extracervicais.

## **Diagnóstico**

### **CLÍNICO**

O diagnóstico de neoplasias de nasofaringe é realizado pela rinoscopia posterior que deve ser

complementada pela nasofibrosopia endoscópica. Devem ser realizados a otoscopia, palpação cervical e o exame de pares cranianos. Assim o aspecto macroscópico destas lesões é variável podendo aparecer como massas submucosas lisas, como lesões exofíticas friáveis e em alguns casos não se identifica lesão alguma. Vale lembrar que lesões císticas ou medianas geralmente são de origem embriológica.

A tomografia computadorizada (base de crânio e nasofaringe) é o exame de escolha para o diagnóstico, estadiamento, acompanhamento terapêutico. Cerca de 25% destes tumores têm invasão de base de crânio.

A ressonância magnética é melhor para avaliar o grau de extensão intracraniana, recorrência e partes moles.

#### TETES LABORATORIAIS

A sorologia do EBV é importante na suspeita dos NPC. Pela imunofluorescência indireta, pode-se detectar anticorpos (Ac) anti-VCA (antígeno capsídeo viral) e anti-EA (antígeno precoce), tanto IgA como IgG. O IgA anti-VCA é o mais específico. Em um estudo norte-americano, entre os pacientes com NPC em estagio inicial, 86% apresentavam anticorpos contra antígeno precoce (EA) do Epstein-Barr e 82% eram positivos para anticorpos contra o antígeno do cápside viral, contra 18% e 31% de outros carcinomas de cabeça e pescoço. Os títulos são elevados nos NPC tipos II e III (não queratinizados e indiferenciados). Em casos de NPC oculto/precoce, os títulos são geralmente positivos, podendo ser considerados para screening em populações de risco.

A dosagem de ADCC (anticorpo dependente de citotoxicidade celular) também está em estudo.

#### BIOPSIA

Fecha o diagnóstico. Devem ser realizadas biopsias das lesões presentes e de fragmentos da fosseta de Rosenmüller. Geralmente é feita com anestesia local com endoscópio rígido ou pinça longa.

## Estadiamento

Há os estadiamentos feitos pela AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e pela UICC (*International Union Against Cancer*), que são semelhantes. É utilizado o sistema de classificação TNM, onde:

<b>T</b>	T <sub>is</sub>	tumor in situ
	T <sub>1</sub>	tumor confinado a nasofaringe.
	T <sub>2</sub>	tumor estende-se a cavidade nasal e a orofaringe
		T2a – sem comprometimento do espaço parafaríngeo
		T2b – com comprometimento do espaço parafaríngeo
	T <sub>3</sub>	tumor que invade estruturas ósseas ou os seios paranasais
	T <sub>4</sub>	tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento dos pares cranianos, hipofaringe, fossa infratemporal e órbitas.
T <sub>x</sub>	sem definição	
<b>N</b>	N <sub>0</sub>	ausência de gânglios palpáveis.
	N <sub>1</sub>	adenopatia(s) homolateral menor que 6 cm acima da fossa supraclavicular
	N <sub>2</sub>	adenopatia(s) contralateral(is) ou bilateral(is) menores que 6 cm
		acima da fossa supraclavicular.
	N <sub>3</sub>	adenopatia(s) maiores que 6 cm ou na fossa supraclavicular.
N <sub>x</sub>	sem definição quanto a gânglios	
<b>M</b>	M <sub>0</sub>	ausência de metástases.

M<sub>1</sub> presença de metástases.

M<sub>x</sub> sem definição quanto metástases.

Os exames de imagem, como ressaltado anteriormente, são extremamente importantes para o diagnóstico e estadiamento do carcinoma de nasofaringe. A história clínica e o exame físico são importantes mas não dão informações sobre a extensão do tumor. O estadiamento correto é importante para o tratamento. Abaixo, ilustramos com exames de imagem alguns casos:



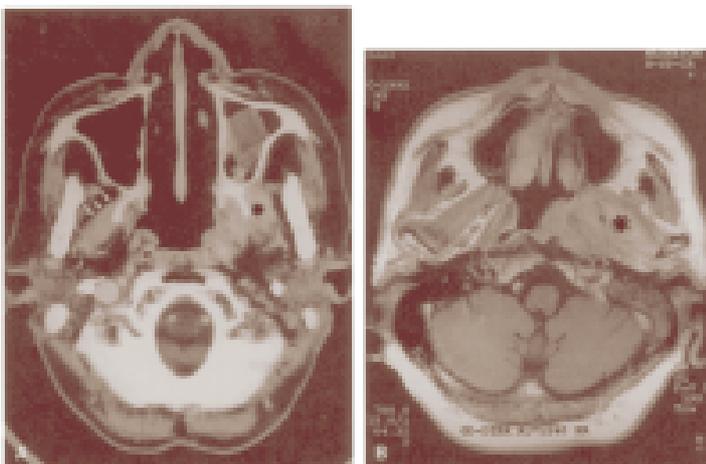
Os tumores T1 são aqueles restritos a nasofaringe.  
Figura – seta mostra pequeno tumor ocupando parede lateral do recesso faríngeo (fosseta de Rosenmüller).



São denominados T2, os tumores que comprometem a cavidade nasal e a orofaringe. São divididos em T2a (sem envolvimento do espaço parafaríngeo e T2b (com envolvimento) A figura ao lado mostra um NPC com extensão para fossa nasal.



Os tumores T3 acometem estruturas ósseas e os seios paranasais. A figura ao lado mostra um tumor T3, erodindo o processo pterigóide e invadindo o antro do seio maxilar direito.



Os tumores com extensão intracraniana, envolvimento dos pares cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe e órbitas são denominados T4. As figuras ao lado mostram o comprometimento da fossa infratemporal.

**Fonte das Figuras:** Chong: *J Comput Assist Tomogra*, Volume 23(6). November/December 1999.984-993.

## **Diagnóstico diferencial**

Em primeiro lugar devemos nos certificar quanto à localização da lesão, estando no nível do *cavum* devemos excluir infecções, coleções supuradas crônicas, principalmente o abscesso retrofaríngeo, além de infecções específicas como a sífilis, tuberculose e os tumores benignos como pólipos coanais, pólipos fibromucosos, cistos mucosos, cistos branquiais, fibromixomas, choristomas, hamartomas, teratomas, meningocele faríngea, craniofaringiomas, cisto de Thornwaldt e o nasoangiofibroma juvenil.

O choristoma não é uma neoplasia e sim uma lesão embriogênica, sendo um tecido fibrovascular normal recoberto por pele, ocorrendo em parede lateral de nasofaringe, cujo tratamento é a remoção cirúrgica.

O hamartoma é uma lesão autoimune e não uma neoplasia sendo tratada cirurgicamente

O teratoma é um tumor de células germinativas geralmente presente ao nascimento e 6 vezes mais comum em mulheres que em homens, deve ser feito diagnóstico diferencial com imperfuração coanal quando há retenção de muco em fossas nasais.

A meningocele faríngea é um pseudotumor sendo que a porta herniária poderia ser entre os etmóides e esfenóide, interesfenoidal ou no curso do canal craniofaríngeo, tendo início de formação no segundo mês de vida intra-uterina.

O craniofaringioma é um adenoma de células claras, podendo se apresentar com a formação de cistos cheios de líquido gelatinoso, além de apresentarem com frequência necrose e focos de calcificação central em seu interior.

O cisto de Thornwaldt, também chamado de bursa nasofaríngea, aparece precocemente na vida embrionária e persiste como uma retenção cística na fenda medial da adenóide, seu tratamento

é cirúrgico.

O nasoangiofibroma é um tumor vascular benigno raro de grande potencial destrutivo local, tem origem na parede posterolateral do nariz, onde o processo esfenoidal do osso palatino encontra o vómer e o processo pterigóide do osso esfenoidal, ou seja, na região do forame esfenopalatino. Os primeiros estudos concluíram que o tumor tinha origem na nasofaringe, o que motivou a nomenclatura usada até hoje. Apresenta-se como uma massa submucosa lobulada com coloração avermelhada, suprido pela artéria maxilar interna ipsilateral ou bilateral, a sintomatologia mais comum é epistaxe com obstrução nasal unilateral e rinorréia também unilateral. Seu diagnóstico é realizado pela suspeita clínica -adolescente masculino com epistaxe e obstrução nasal unilateral- e exames radiológicos-CT, RNM e arteriografia. O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico, embolização, quimioterapia e hormonioterapia.

## **Tratamento**

O tratamento primário é a radioterapia. A dose média total é de 6500 cGy para tumores pequenos e de 7000 cGy ou mais para tumores grandes, em um curso de 6 a 7 semanas. Pode ser feita irradiação profilática dos linfonodos cervicais e supraclaviculares, devido à alta incidência de comprometimento ganglionar (75%), mesmo sem adenopatia palpável.

A radioterapia do NPC é tecnicamente difícil para o radioterapeuta pois a lesão está próxima à base do crânio e é circundada por estruturas vitais como glândula pituitária, olhos, nervo óptico e cérebro, devendo assim proteger a base do crânio, seios etmoidais, tuba auditiva, ouvido médio, cavidade nasal posterior e medula espinhal no campo de irradiação. O resultado isolado da radioterapia é de uma sobrevida de 10 a 80% em 5 anos. A quimioterapia pode ser associada à radioterapia, com diminuição das metástases, mas não tem ação no controle local ou na sobrevida.

Dentre os pacientes submetidos à radioterapia, 19 a 56% desenvolvem doença recorrente. As

opções de tratamento de resgate são a re-irradiação externa, irradiação estereotáxica, braquiterapia e a cirurgia.

A braquiterapia, ou seja, a utilização de material radioativo dentro do cavum é utilizada para complementação de dose em tumores iniciais (T1 ,T2) ou em casos de reirradiação externa.

A nasofaringectomia com RT pós-operatória adjuvante é bem estabelecida para o tratamento de NPC recorrente de baixo estágio T, com taxa de 40% de sobrevida livre da doença em cinco anos. As vias de acesso são: infratemporal, transpalatal, transmandibular, osteotomia LeFort I, transmaxilar e transnasais. Tem um prognóstico ruim quando associada a estágio T avançado, envolvimento de base de crânio, cirurgia prévia, metástases e margens cirúrgicas positivas, sugerindo que o tratamento cirúrgico agressivo não beneficia este grupo.

A criocirurgia raramente é o tratamento principal para qualquer tumor. Tem sido utilizada principalmente em tumores recidivantes, que não cedem a radiação nem a cirurgia, também empregada quando a cirurgia não está indicada. Seu propósito é geralmente paliativo, objetivando diminuir o tamanho do tumor e aliviar a dor, assim grandes tumores exofíticos são os que melhor respondem a criocirurgia, que deve ser controlada com biópsia.

## **Prognóstico**

O prognóstico de pacientes com NPC depende de alguns fatores como:

- Extensão do tumor primário
- Acometimento cervical
- Duração dos sintomas (mais que 2 meses antes do diagnóstico é pior)
- Tipo histológico (NPC I é pior que II e III)
- Títulos do nível sérico de anticorpo anti EBV (controverso)

Sobrevida:

Tipo I:            37% em 3 anos            10% em 5 anos

Tipo II e III: 65% em 3 anos 52% em 5 anos.

## Complicações

Como complicações próprias do crescimento tumoral e de sua extensão à base de crânio temos:

- Disfagia
- Odinofagia
- Sangramentos
- Obstrução nasal
- Fístula liquórica
- Meningite
- Abscesso intracraniano
- Pneumoencéfalo
- Osteomielite
- Otite serosa
- Otorréia
- Otoliquorragia

O tratamento das complicações para a base de crânio (fístula liquórica, meningite, abscesso intracraniano, pneumoencéfalo e osteomielite) inclui antibioticoterapia empírica de amplo espectro, efetiva contra a flora aerodigestiva. Para osteomielite ou osteoradionecrose além de antibioticoterapia deve ser feito o debridamento do osso afetado. Abscesso intracraniano requer drenagem além de antibióticos. Pneumoencéfalo é tratado por punção percutânea, aspiração e desvio de fluxo aéreo intranasal (cânula orotraqueal, traqueostomia, uso de "stent").

O correto tratamento radioterápico do NPC exige a utilização de campos amplos e doses altas, englobando linfonodos retrofaríngeos, cadeias cervicais anteriores, cadeias espinhais acessórias, triângulos cervicais posteriores e fossas supraclaviculares, de tal maneira que dois focos são

utilizados, um para tratar a parte inferior do pescoço e outro para a nasofaringe propriamente dita, assim, diversas estruturas incluídas no volume alvo podem apresentar para efeitos indesejados:

- Disfagia
- Odinofagia
- Xerostomia, por acometimento de glândula parótida principalmente, sendo controlada com fluidificantes e parassimpatomiméticos.
- Cáries dentárias
- Otite serosa
- Esclerose dos músculos mastigatórios
- Trismo - esclerose de ATM
- Mielite
- Necrose de lobo temporal
- Hipopituitarismo
- Necrose óssea e de mucosa - mais em braquiterapia.

Estudos da National Taiwan University Hospital (Wu C.H. et al, março 2000) mostraram que a alteração de deglutição em pacientes tratados de NPC com radioterapia deve-se a alterações da musculatura faríngea e retenção faríngea de alimentos. Essas alterações não apresentaram relação com dose da radioterapia nem com a superfície irradiada.

Um trabalho da Oregon Health Sciences University (Kang M.Y. et al, abril 2000) sugere que a causa da paralisia de pares cranianos pós-radioterapia se deve à fibrose e alteração vascular ao redor do nervo.

Como fatores de risco de estenose carotídea em pacientes submetidos à radioterapia por NPC, estudos mostram que pacientes que fumam, que tenham sintomas de insuficiência cerebrovascular, que fizeram radioterapia por tempo prolongado e que estejam com mais de cinco anos de cura possuem mais chance de desenvolver estenose carotídea, devendo realizar duplex scan de screening de rotina.

Não existem emergências verdadeiras associadas com os NPC, mas existem as complicações pós-irradiação, como a xerostomia e mucosite que levam à desidratação; as disfunções hipofisária e hipotireóidea.

## **Futuro**

Estão sendo pesquisadas a imunoterapia e o desenvolvimento de vacinas contra o EBV.

## **Bibliografia:**

1. Neel HB et al. Nasopharyngeal Cancer. In Bailey BJ et al. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2001, vol. 2, 1413-1426.
2. Neel HB et al. Benign and malignant tumors of the nasopharynx. In Cummings CW et al. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 1998, vol. 2, 1511-1526.
3. Hungria, H., *Otorrinolaringologia*, 2000, 8<sup>a</sup> ed.
4. Bourhis J et al. Câncer de Nasofaringe (cavum). In *Enciclopédie Médico-Chirurgicale*. E 20-590 A-10.
5. Edward WH et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 31 patients and prognostic factors. *Laryngoscope*. 2002, 112(10), 1877-1882.
6. Shibosawa E., et al, Absence of nuclear p16 from EBV – Associated undifferentiated Nasopharyngeal Carcinomas. *Laryngoscope*, 2000, 110(1)
7. Shimakage M., et al., Proper use of serum antibody titres against Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma: IgA/Virus Capsid Antigen for diagnosis and EBV- related Nuclear Antigen-2 for follow-up, *Acta Otolaryngol*, 2000, 120(1).

8. King W.W.K., et al, Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year Experience, *Head and Neck*, 2000, 22(3).
9. Gibb A.G., et al, The role of radiation in delayed hearing loss in Nasopharyngeal Carcinoma, *The Journal of Laryngology and Otology*, 2000, 114(2).
10. Tsang W.S.S., et al, Osteoradionecrosis of the temporal bone in Nasopharyngeal Carcinoma after radiotherapy: A case report, *ENT*, 2000, 79(2).
11. Wu C.H., et al, Dysphagia after radiotherapy: endoscopic examination of swallowing in patients with Nasopharyngeal Carcinoma, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 109(3).
12. Kang M.T., et al, Cranial neuropathy following curative chemotherapy and radiotherapy for carcinoma of the nasopharynx, *The Journal of Laryngology and Otology*, 2000, 114(4).
13. Cheng S.W.K., et al, Carotid stenosis after radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126(4), 2000.
14. Niedobitek, G. Epstein Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Molecular Pathology*, vol53(5), 248-54.
15. Chong et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Assist Tomography*, 1999. 23(6), 954-993.
16. Tsang NM et al. Detection of Epstein-Barr Virus-derived latent membrane proteine-1 gene in various head and neck cancers: is it specific for nasopharyngeal carcinoma?. *Laryngoscope*, 2003, 113(6), 1050-1054.
17. Chang ATC et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology*, 2002, 13(7), 1007-1015.
18. Seminário “Neoplasias de Nasofaringe” dos Residentes ORL HCFMUSP – 2002.

**CLARISSA LUMI KOMATSU**

**R2 2003**