



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**VICTOR HUGO LOPES DE OLIVEIRA MOREIRA**

**CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICO-PATOLÓGICA E DE  
FATORES QUE IMPACTAM NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM  
CARCINOMA DE NASOFARINGE DIAGNOSTICADOS E TRATADOS EM UM  
CENTRO DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DO SUS: COORTE  
RETROSPECTIVA**

Goiânia

2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

**Victor Hugo Lopes de Oliveira Moreira**

#### 3. Título do trabalho

**Caracterização sociodemográfica, clínico-patológica e de fatores que impactam na sobrevivência de pacientes com carcinoma de nasofaringe diagnosticados e tratados em um centro de alta complexidade em oncologia do SUS**

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**

Termo de Ciência e de Autorização (TECA) 6160596    SEI 23070.005272/2026-15 / pg. 1



Documento assinado eletronicamente por **Victor Hugo Lopes De Oliveira Moreira, Discente**, em 30/04/2026, às 21:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elismauro Francisco De Mendonca, Professor do Magistério Superior**, em 30/04/2026, às 21:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **6160596** e o código CRC **66F43DFC**.

**VICTOR HUGO LOPES DE OLIVEIRA MOREIRA**

**CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICO-PATOLÓGICA E DE  
FATORES QUE IMPACTAM NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM  
CARCINOMA DE NASOFARINGE DIAGNOSTICADOS E TRATADOS EM UM  
CENTRO DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DO SUS: COORTE  
RETROSPECTIVA**

Projeto de Pesquisa vinculado ao Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia, nível  
Mestrado, da Faculdade de Odontologia da  
Universidade Federal de Goiás.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Linha de pesquisa: Alterações do Sistema Estomatognático

Orientador(a): Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça

Goiânia,

2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Moreira, Victor Hugo Lopes de Oliveira

Caracterização sociodemográfica, clínico-patológica e de fatores que impactam na sobrevida de pacientes com carcinoma de nasofaringe diagnosticados e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do SUS: Coorte Retrospectiva [Manuscrito] / Victor Hugo Lopes de Oliveira Moreira. - 2026. 97 f.: il. 2026

Orientador: Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Odontologia (FO), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Goiânia, 2026.

Ilustrações.

Anexo.

Apêndice.

Bibliografia.

Inclui: siglas, símbolos, tabelas, gráfico, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Carcinoma de Nasofaringe. 2. EBV. 3. Sobrevida Global. 4. Sobrevida Livre de Doença.

I. Mendonça, Elismauro Francisco de, orient. II. Título.

CDU 616.314

# ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

## DESPACHO

Informamos que não foi possível a assinatura da **Professora Doutora Luciana Ximenes Salustiano (Araújo Jorge (AJHC/ACCG))**, membro externo na Ata de Defesa de Dissertação nº 14 (6012987) do discente **Victor Hugo Lopes de Oliveira Moreira**, visto que, a docente não conseguiu regularizar o acesso ao Sistema Eletrônico de Informações da UFG - SEI para assinar o respectivo documento.

Diante disso, em conformidade com o Art. 2º da [Portaria nº 976 de 9 de fevereiro de 2023](#), a assinatura respectiva será substituída pela assinatura da Coordenadora de Pós Graduação *Stricto Sensu*, Profa. Nádia do Lago Costa.

Art. 2º da [Portaria nº 976 de 9 de fevereiro de 2023](#): " *A(s) assinatura(s), nas atas de defesa, de membro(s) de banca externo(s) à Universidade Federal de Goiás (UFG) poderá(ão) ser substituída(s) pela assinatura do Presidente da Comissão Examinadora e/ou do Coordenador do Programa de Pós-Graduação*".

**Profa. Dra. Nádia do Lago Costa**

*Coordenadora do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Odontologia - UFG*



Documento assinado eletronicamente por **Nádia Do Lago Costa, Coordenadora de Pós-Graduação**, em 30/03/2026, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **6077658** e o código CRC **A13B22E6**.

Referência: Processo nº 23070.005272/2026-15

SEI nº 6077658



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 14/2026 da sessão de Defesa de Dissertação de **Victor Hugo Lopes de Oliveira Moreira**, que confere o título de Mestre em **Odontologia**, na área de concentração em **Clínica Odontológica**.

Aos **dois dias do mês de março de dois mil e vinte e seis**, a partir das **catorze horas** no Miniauditório da Faculdade de Odontologia da UFG, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **“Caracterização sociodemográfica, clínico-patológica e de fatores que impactam na sobrevida de pacientes com carcinoma de nasofaringe diagnosticados e tratados em um centro de alta complexidade em oncologia do SUS”**. Os trabalhos foram instalados pelo orientador, **Professor Doutor Elismauro Francisco de Mendonça (PPGO/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Professor Doutor Diego Antonio Costa Arantes (PPGO/UFG)**, membro titular interno; **Professora Doutora Luciana Ximenes Salustiano (Araújo Jorge - AJHC/ACCG)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo **Professor Doutor Elismauro Francisco de Mendonça**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **dois dias do mês de março de dois mil e vinte e seis**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Não houve



Documento assinado eletronicamente por **Elismauro Francisco De Mendonca**, **Professor do Magistério Superior**, em 02/03/2026, às 19:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diego Antonio Costa Arantes**, **Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2026, às 15:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadia Do Lago Costa**, **Coordenadora de Pós-Graduação**, em 30/03/2026, às 19:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **6012987** e o código CRC **9A75C2D6**.

## DEDICATÓRIA

Agradeço à Deus, primeiramente, por me proporcionar a sabedoria, perseverança e a responsabilidade para seguir este caminho e chegar até aqui.

À minha família, alicerce da minha vida, pelo amor incondicional, pelos ensinamentos e pelo apoio constante em cada etapa da minha trajetória. Aos meus avós, José Lopes de Oliveira e Vita Bueno Lopes de Oliveira, exemplos de dignidade, trabalho e valores que carrego comigo.

A minha mãe, meu padrasto e meu irmão, Lielma Lopes de Oliveira e Rui Cândido Freire e Rui Cândido Freire Filho, por serem meu porto seguro, pela compreensão diante das ausências e pelo amor que sempre me fortaleceu.

Aos meus tios e tias, em especial à Leila, por estar ao meu lado durante toda a minha caminhada, oferecendo apoio, incentivo e carinho nos momentos mais desafiadores. Aos meus primos e primas, nas pessoas de Rone e Ighor que foram irmãos durante essa caminhada, sempre presentes com companheirismo.

Ao meu namorado João Vitor, pelo amor, paciência, incentivo e por caminhar ao meu lado durante esse processo, tornando os dias mais leves e acreditando em mim. A sua família, pelo acolhimento, carinho e apoio.

Aos meus amigos da pós-graduação, que tornaram essa jornada mais leve, mais humana e mais divertida, compartilhando aprendizados, desafios e conquistas.

A todos os participantes da minha pesquisa, em especial a Marília que confiaram e contribuíram para a realização deste trabalho, tornando possível a produção deste conhecimento.

Ao professor Elismauro Francisco de Mendonça, pela confiança, orientação e pela oportunidade concedida, fundamentais para meu crescimento acadêmico e profissional.

## **AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS**

À Universidade Federal de Goiás (UFG), pela excelência na formação acadêmica e por proporcionar um ambiente de ensino, pesquisa e extensão comprometido com o desenvolvimento científico e social.

À Faculdade de Odontologia da UFG, na pessoa do Professor Gersinei Carlos de Freitas, pelo compromisso com a qualidade do ensino e pelo apoio institucional ao desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Hospital de Câncer Araújo Jorge e aos responsáveis pelos setores participantes, pela parceria institucional, pelo suporte técnico-científico e por viabilizar o acesso às informações e aos pacientes, fundamentais para a realização deste estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pelo apoio financeiro com a concessão de uma bolsa nível mestrado e incentivo à pesquisa, essenciais para o fortalecimento da produção científica.

A todas as instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho, minha sincera gratidão.

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma de nasofaringe (CNF) é uma neoplasia maligna originada do epitélio da nasofaringe, frequentemente associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Apesar de sua baixa incidência global e concentrada mais no leste e sudeste asiático é rara em áreas não endêmicas como o Brasil. Diante da escassez de estudos em áreas não endêmicas, torna-se relevante caracterizar o perfil dos pacientes brasileiros com CNF e identificar fatores prognósticos no contexto do atendimento do SUS.

**Objetivo:** Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-patológico de pacientes diagnosticados com CNF e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do SUS, e avaliar os fatores que impactam a sobrevida global e a sobrevida livre de doença.

**Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo, tipo coorte, realizado com 150 pacientes diagnosticados com CNF entre 2006 e 2018 no Araújo Jorge Hospital de Câncer, Goiânia, Brasil. Variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas, tratamento, adesão ao protocolo preventivo odontológico (PPO) e desfechos de sobrevida foram coletadas de prontuários do Registro Hospital de Câncer (RHC). A sobrevida global (SG) foi definida como tempo do diagnóstico ao óbito, e a sobrevida livre de doença (SLD) como tempo do final do tratamento até a recidiva/progressão. As curvas de sobrevida foram estimadas por Kaplan-Meier e comparadas por Log-rank. A análise multivariada de sobrevida foi estimada pela Regressão de cox. A associação entre as variáveis categóricas foi feita pelo teste de Qui-Quadrado. Para valores estatisticamente significativos  $p < 0,05$  com intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** A amostra foi composta majoritariamente por homens (63,3%), com mediana de 51 anos e predomínio de pardos (56,7%). O tempo médio até o diagnóstico definitivo foi de 5,5 meses. A maioria dos tumores foram estadiados como T4= 34,7% com comprometimento linfonodal N3=34,7%. A variante histológica mais frequente foi o carcinoma não queratinizante indiferenciado (49,3%). A infecção por EBV estava disponível em 20% da amostra e não apresentou associação significativa com o subtipo histológico ou

prognóstico ( $p>0,05$ ). A principal modalidade terapêutica foi quimiorradioterapia (64,7%). Os efeitos adversos mais prevalentes foram mucosite (48%), disfagia (36,7%) e xerostomia (26%). A média de acompanhamento foi de 77,16 meses (62,64 – 91,69). Foram registrados 84 óbitos, com taxa de sobrevida global de 44,5%. A adesão ao PPO foi observada em 78% dos pacientes, e houve associação significativa entre adesão ao PPO e maior SG ( $p<0,01$ ). A SG também apresentou associação com a idade ( $p=0,028$ ), sexo ( $p=0,02$ ) e os estadiamentos T ( $p<0,01$ ) e N ( $p<0,01$ ). A SLD foi estatisticamente significativa em relação ao estadiamento M ( $p<0,01$ ). O sexo, estadiamento T e N e adesão ao PPO foram fatores de prognóstico independentes que impactaram a SG.

**Conclusão:** Em um CACON do SUS, o CNF foi diagnosticado, na maioria dos casos, em estádios avançados, que impactaram de forma negativa na sobrevida. A adesão ao PPO associou-se a melhor SG, sugerindo que o acompanhamento odontológico é fundamental no cuidado oncológico.

**Palavras-chave:** carcinoma de nasofaringe, EBV, sobrevida global, sobrevida livre de doença

## ABSTRACT

**Introduction:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant neoplasm arising from the nasopharyngeal epithelium, frequently associated with Epstein–Barr virus (EBV) infection. Although its global incidence is low and largely concentrated in East and Southeast Asia, NPC is uncommon in non-endemic regions such as Brazil. Given the scarcity of studies in non-endemic settings, it is relevant to characterize the profile of Brazilian patients with NPC and to identify prognostic factors within the context of care provided by Brazil's Unified Health System (SUS).

**Objective:** To characterize the sociodemographic and clinicopathological profile of patients diagnosed with NPC and treated at a SUS High-Complexity Oncology Center (CACON), and to evaluate factors affecting overall survival and disease-free survival.

**Methods:** This retrospective observational cohort study included 150 patients diagnosed with NPC between 2006 and 2018 at the Araújo Jorge Cancer Hospital, Goiânia, Brazil. Sociodemographic variables, clinicopathological characteristics, treatment data, adherence to the Preventive Dental Protocol (PDP), and survival outcomes were collected from medical records within the Hospital Cancer Registry (HCR). Overall survival (OS) was defined as the time from diagnosis to death, and disease-free survival (DFS) as the time from the end of treatment to recurrence/progression. Survival curves were estimated using the Kaplan–Meier method and compared with the log-rank test. Multivariable survival analysis was performed using Cox proportional hazards regression. Associations between categorical variables were assessed using the chi-square test. Statistical significance was set at  $p < 0.05$  with a 95% confidence interval.

**Results:** The cohort was predominantly male (63.3%), with a median age of 51 years and a predominance of mixed-race (pardo) individuals (56.7%). The mean time to definitive diagnosis was 5.5 months. Most tumors were staged as T4 (34.7%) with nodal involvement classified as N3 (34.7%). The most frequent histological subtype was non-keratinizing undifferentiated carcinoma (49.3%). EBV status was available for 20% of the sample and showed no significant association with histological subtype or prognosis ( $p > 0.05$ ). The main

therapeutic modality was concurrent chemoradiotherapy (64.7%). The most prevalent adverse effects were mucositis (48%), dysphagia (36.7%), and xerostomia (26%). Mean follow-up was 77.16 months (62.64–91.69). A total of 84 deaths were recorded, with an overall survival rate of 44.5%. Adherence to the PDP was observed in 78% of patients and was significantly associated with higher OS ( $p < 0.01$ ). OS was also associated with age ( $p = 0.028$ ), sex ( $p = 0.02$ ), and T ( $p < 0.01$ ) and N ( $p < 0.01$ ) staging. DFS was statistically significant in relation to M staging ( $p < 0.01$ ). Sex, T and N staging, and adherence to the PDP were independent prognostic factors impacting OS.

**Conclusion:** In a SUS CACON setting, NPC was most often diagnosed at advanced stages, which negatively affected survival. Adherence to the PDP was associated with improved OS, suggesting that dental follow-up is essential in oncologic care.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma; EBV; overall survival; disease-free survival.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Faringe: vista posterior  
seccionada.....18
- Figura 2 – Fauces: vista sagital medial  
19
- Figura 3 – Taxa padronizada por idade ASR por 100.000 habitantes, incidência  
em ambos os sexos em 2022. 22
- Figura 4 – Modelo hipotético da patogênese do  
CNF .....25
- Figura 5 – Variantes microscópicas do  
CNF .....32
- Figura 6 – Fluxograma do estudo .43
- Figura 7 – Curva de SG considerando o estadiamento clínico  
TNM.....56
- Figura 8 – Curvas de SLD considerando o estadiamento clínico  
TNM.....56
- Figura 9 – Curvas de SG considerando dados  
sociodemográficos. ....57
- Figura 10 – Curvas de SLD considerando dados  
sociodemográficos. ....57
- Figura 11 – Curvas de SG e SLD considerando as variantes  
microscópicas. ....58
- Figura 12 – Curvas de SG e SLD relacionadas a infecção pelo  
EBV .....59

Figura 13 – Curvas de SG e SLD relacionadas a adesão ao PPO.....60

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sociodemográficos. ....43

Tabela 2 – Dados clínico- patológicos. .45

Tabela 3 – Relação entre EBV e as variantes microscópicas. ....47

Tabela 4 – Sinais e sintomas relatados na primeira consulta no CACON.....47

Tabela 5 – Marcadores mais solicitado nos painéis de imunohistoquímica .....48

Tabela 6 – Exames solicitados para o estadiamento clínico do CNF .....49

Tabela 7 – Protocolos de tratamento para o CNF .....50

Tabela 8 – Efeitos adversos do tratamento antineoplásico .....51

Tabela 9 – Acompanhamento com serviço multidisciplinar e necessidade de sonda naso-enteral ou gastrostomia	52
Tabela 10 – Adesão ao protocolo odontológico e interrupção do tratamento radioterápico	53
Tabela 11 – Relação entre adesão ao PPO e a interrupção da RT	53
Tabela 12 – Análise de recidiva locorregional e metástase a distância, SLD e SG	54
Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores de prognóstico relacionados aos desfechos de SG	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AJHC – ACCG:** Araújo Jorge Hospital de Câncer da Associação de Combate ao Câncer

**ASCO:** *American Society of Clinical Oncology* (Sociedade Americana de Oncologia Clínica)

**ASIR:** *Age-Standardized Incidence Rate* (Taxa de incidência padronizada por idade)

**CACON:** Centro de Alta Complexidade em Oncologia

**CDDP:** Cisplatina

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**CNF:** Carcinoma de nasofaringe

**CNFB:** Carcinoma de nasofaringe basalóide

**CNFNQ:** Carcinoma de nasofaringe não queratinizante

**CNFQ:** Carcinoma de nasofaringe queratinizante

**EBV:** Vírus Epstein – Barr

**ESMO:** *European Society for Medical Oncology* (Sociedade Europeia de Oncologia Médica)

**EUA:** Estados Unidos da América

**FU:** Fluoracil

**GLOBOCAN:** *Global Cancer Observatory* (Observatório Global do Câncer)

**HPV:** Papiloma Vírus Humano

**IARC:** *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

**IMPT:** Terapia de Prótons de Intensidade Moduladora

**IMRT:** Radioterapia de Intensidade Modulada

**INCA:** Instituto Nacional do Câncer

**MO:** Mucosite Oral

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**PPO:** Protocolo Preventivo Odontológico

**QRT:** Quimiorradioterapia

**QT:** Quimioterapia

**RHC:** Registro Hospitalar de Câncer

**RT:** Radioterapia

**SG:** Sobrevida global

**SLD:** Sobrevida Livre de Doença

**SOD:** Serviço de Odontologia

**STROBE:** *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (Fortalecendo o relato de estudos observacionais em epidemiologia)

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TC:** Tomografia Computadorizada

**TFBM:** Terapia de Fotobiomodulação

**UICC-AJCC:** União para o Controle Internacional do Câncer – Comitê Conjunto Americano sobre Câncer.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	19
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	21
2.1. Anatomia e histologia da Nasofaringe .....	21
2.2. Epidemiologia do Carcinoma de Nasofaringe.....	23
2.3. Etiologia do Carcinoma de Nasofaringe .....	26
2.3.1. Vírus Epstein-Barr .....	26
2.3.2. Papilomavírus Humano .....	28
2.3.3. Tabagismo e etilismo .....	29
2.3.4. Fatores Alimentares .....	30
2.3.5. Exposições Ocupacionais .....	31
2.3.6. Hereditariedade e genética.....	31
2.4. Sinais e Sintomas do Carcinoma de Nasofaringe.....	32
2.5. Variações Histopatológicas do Carcinoma de Nasofaringe (CNF).....	33
2.5.1. Carcinoma de Nasofaringe Queratinizante (CNFQ).....	33
2.5.2. Carcinoma de Nasofaringe não queratinizante (CNFNQ).....	34
2.5.3. Carcinoma Basalóide de células escamosas .....	35
2.6. Tratamento do Carcinoma de Nasofaringe .....	36
2.6.1. Radioterapia (RT) .....	36
2.6.2. Quimiorradioterapia concomitante .....	37
2.6.3. Efeitos adversos do tratamento .....	38
2.7. Sobrevida do Carcinoma de Nasofaringe.....	38
3. OBJETIVOS .....	39
3.1. Objetivo Geral.....	39
3.2. Objetivo Específico .....	39
4. JUSTIFICATIVA.....	40
5. HIPÓTESE DO ESTUDO .....	40
6. MATERIAL E MÉTODOS .....	41
6.1. Delineamento do estudo e seleção da amostra e aspectos éticos.....	41
6.2. Critérios de inclusão e exclusão .....	41
6.3. Variáveis objeto da investigação.....	42
6.4. Estádio Clínico .....	43
6.5. Adesão ao Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) .....	44
6.6. Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Doença .....	44
17 6.7. Análise Estatística .....	45
7. RESULTADOS .....	46

7.1.Dados Sociodemográficos .....	46
7.2.Dados clínico-patológicos e de sinais e sintomas .....	48
7.3.Exames solicitados para o auxílio no diagnóstico e estadiamento clínico do CNF... 52	
7.4.Tratamento do CNF .....	54
7.5.Efeitos adversos do tratamento antineoplásico e o acompanhamento multidisciplinar.....	55
7.6.Análises de sobrevida.....	58
8. DISCUSSÃO .....	69
1.CONCLUSÃO .....	73
2. REFERÊNCIAS.....	74
3. ANEXO A .....	91
4. APÊNDICE A.....	95

## 1.INTRODUÇÃO

O carcinoma de nasofaringe (CNF) é definido como uma neoplasia maligna de células escamosas que se origina no epitélio da nasofaringe, frequentemente localizado no recesso faríngeo (fossa de Rosenmüller). Esta lesão é comumente associada à infecção pelo vírus Epstein – Barr (EBV) e apresenta uma distribuição racial e geográfica característica (CHEN *et al.*, 2019; SU *et al.*, 2024; WEI *et al.*, 2005). O EBV tem se tornado o agente causal mais comum entre os casos de CNF, porém outros fatores de risco em potencial como histórico familiar (ligado a fatores genéticos), tabagismo (incluindo o tabagista passivo), consumo de conservas industrializadas, má higiene oral e alcoolismo têm sido relacionados à etiologia do CNF (LIU *et al.*, 2016, 2017; TSAO *et al.*, 2014).

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) em 2022, foram diagnosticados cerca de 120.434 novos casos de CNF, sendo 1,3% de todos os cânceres nesse mesmo ano (FERLAY *et al.*, 2022). No entanto, a distribuição global do CNF é extremamente concentrada, visto que mais de 80% dos casos diagnosticados estão no leste e sudeste asiático (BRAY *et al.*, 2024, FERLAY *et al.*, 2022). Porém, nas últimas décadas tem-se observado uma diminuição na incidência em todo o mundo, em especial no Sul e Leste da Ásia, América do Norte e Países Nórdicos (TANG *et al.*, 2016; WEI *et al.*, 2005). Em regiões endêmicas como Hong Kong, observou-se uma redução total na incidência de 30% desde a década de 1980 (LEE *et al.*, 2003). De acordo com o Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) no Brasil foram 909 novos casos no ano de 2022 (FERLAY *et al.*, 2022).

Clinicamente, o CNF segue um curso longo assintomático, e posteriormente se manifesta com sinais locorregionais como metástase nos linfonodos cervicais e/ou paralisia dos nervos cranianos (CHAN *et al.*, 2012; OGUN *et al.*, 2020). Portanto, a apresentação clínica do CNF está relacionada com a extensão da doença, progressão e invasão tumoral (JUAREZ-VIGNON *et al.*, 2023). De acordo com um estudo retrospectivo de 5.020 pacientes diagnosticados com CNF os sinais e sintomas mais frequentes foram: nódulo no pescoço, corrimento nasal, sangramento nasal, obstrução nasal, zumbido

auricular e comprometimento da audição, cefaleia e estrabismo (CHUA et al., 2016).

O CNF compreende a maioria dos cânceres que surgem na nasofaringe em populações com alta e baixa incidência da doença (CHEN et al., 2019; Ou et al., 2007). E de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o CNF é classificado em três tipos histológicos: escamoso queratinizante (CNFQ), não queratinizante (CNFNQ) (diferenciado e não diferenciado) e escamoso basalóide (CNFB) (CHEN et al., 2019). O CNFNQ é responsável por 95% dos CNF em áreas de alta incidência e está relacionado à sorologia positiva para o EBV. Em contrapartida, em regiões não endêmicas observa-se uma prevalência maior do subtipo CNFQ em relação ao subtipo CNFNQ (BEYENE et al., 2021; WEI et al., 2005).

O tratamento com radioterapia (RT) aplicado ao CNF em estadio inicial (estadio I) atinge altas taxas de SG. No entanto, esse tratamento não se mostra eficiente quando a doença atinge estadios mais avançados (CHEN et al., 2021). O tratamento padrão para CNF locorregionalmente avançados (estadio II – IV) consiste na combinação de quimiorradioterapia concomitante (QRT) (LAI et al., 2011; WU et al., 2018). Em alguns casos além da QRT, é utilizado a quimioterapia (QT) adjuvante suplementar para o tratamento de possível doença microscópica, no entanto, muito tem se discutido sobre os benefícios desse tratamento visto o perfil de toxicidade e efeitos adversos (CHEN et al., 2012; 2021).

Pacientes que recebem um diagnóstico precoce nos estadios iniciais (estádio I e II) da doença podem ser completamente tratados e curados (CHEN et al., 2019). Porém muitos pacientes são diagnosticados em estadios avançados, ou permanecem sem diagnóstico até que metástases lifonodais cervicais ou outros sinais clínicos se desenvolvam (JANVILISRI et al., 2015; ZHOU et al., 2016). Apesar dos avanços e eficácia do tratamento radioterápico e quimioterápico (adjuvante ou não), percebe-se que os pacientes com CNF em estádios avançados (III e IV) apresentam prognóstico ruim, com sobrevida em 5 anos entre 50% e 70% sendo a recorrência locorregional e as metástases a distância as principais causas na falha do tratamento (GUO et al., 2019).

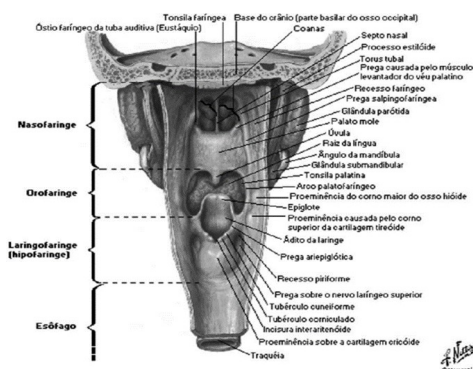
A maioria dos estudos realizados sobre o CNF são executados ou utilizam dados secundários de áreas endêmicas com influência de fatores ambientais e culturais dessas regiões, sendo escasso estudos em áreas não endêmicas como no Brasil. Dessa forma, esse estudo tem como premissa responder a seguinte pergunta: Quais são as características sociodemográficas, clínico-patológicas e os fatores que impactam na sobrevida dos pacientes com CNF diagnosticados e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do SUS no Brasil?

## 2.REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1.Anatomia e histologia da Nasofaringe

A faringe é dividida em três partes: nasofaringe, orofaringe e laringofaringe como está representado na figura 1. A nasofaringe se encontra posteriormente à cavidade nasal e acima do palato mole. Por meio das coanas a nasofaringe se comunica anteriormente com a cavidade nasal (MACIEL, 2021; NORTON, 2018). A cavidade da nasofaringe é formada por um teto, uma parede posterior e duas laterais, sendo estes limites rígidos e uma parede inferior móvel de acordo com os movimentos do palato mole (STANDRING et al., 2009). A nasofaringe continua inferiormente com a orofaringe pelo istmo nasofaríngeo que é delimitado por duas pregas musculares revestidas por mucosa, conhecido como arcos palatofaríngeos que permite a separação entre as partes nasais e orais da faringe ao deglutir (MACIEL, 2021; STANDRING et al., 2009).

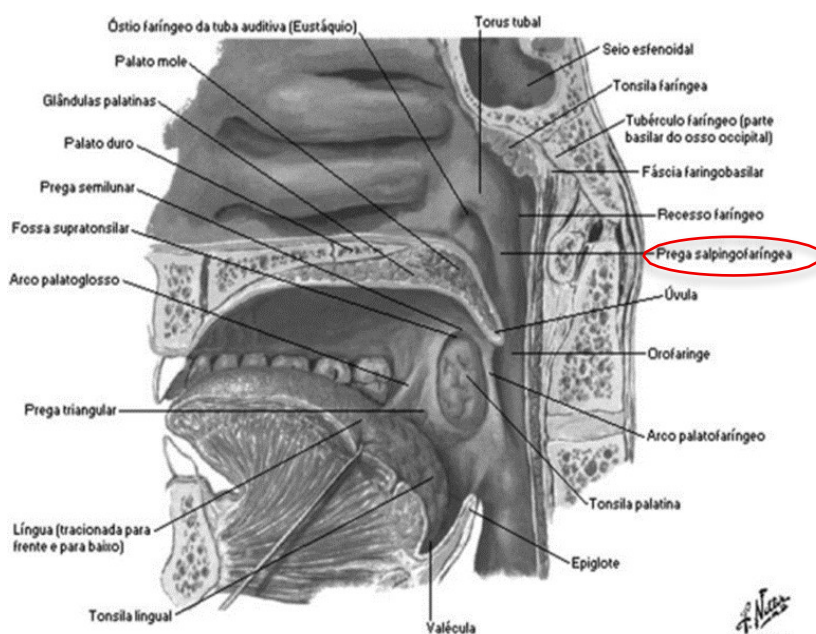
**Figura 1 – Faringe: vista posterior seccionada**



Fonte: NORTON, N. S. **Netter atlas de cabeça e pescoço**. [s.l.] Elsevier, 2018

Além disso a nasofaringe também se comunica com a cavidade média da orelha através das tubas auditivas que estão presentes nas paredes laterais (MACIEL, 2021; NORTON, 2018; STANDRING et al., 2009). As tubas auditivas são estruturas cartilaginosas que possuem movimentos de abertura e fechamento realizados pelos músculos salpingopalatino e salpingofaríngeo (MACIEL, 2021). Uma das estruturas da tuba auditiva importante para referência anatômica da nasofaringe é o torus tubarius ou prega salpingofaríngea demonstrada na figura 2 (STANDRING et al., 2009).

**Figura 2 – Fauces – Vista sagital medial**



Fonte: NORTON, N. S. **Netter atlas de cabeça e pescoço**. [s.l.] Elsevier, 2018

No teto da parede posterior da parte nasal da faringe observa-se um tecido linfóide que forma as tonsilas faríngeas (adenóides) representadas na figura 2 (NORTON, 2018). E logo abaixo a essa estrutura e posterior ao torus tubarius encontra-se uma região de depressão conhecido como recesso faríngeo ou chamado de fossa de Rosenmüller. Essa estrutura é importante visto que é a área mais frequente na origem do CNF (STANDRING et al., 2009).

Referente às estruturas ósseas, a nasofaringe é limitada superiormente pela base do crânio, porção posterior do corpo do esfenóide e a porção basilar do occipital. Vários forames da base do crânio possuem relação com o esfenóide e por conseguinte com a nasofaringe, em especial a fissura orbitária superior, pela qual passam os nervos cranianos III, IV, V1 e VI, o forame redondo (V2), forame oval (V3) e o forame espinhoso (nervo recorrente e ramo do V3) (STANDRING et al., 2009).

A região na nasofaringe possui um extenso plexo de drenagem linfática. O sítio primário de drenagem são os linfonodos retrofaríngeos ou linfonodos de Rouvière. Depois disso a drenagem linfática prossegue para os linfonodos jugulares superiores e para os linfonodos da porção superior do triângulo posterior do pescoço, progredindo para os níveis inferiores cervicais (YAMASHIRO et al., 2007).

A histologia da nasofaringe é composta por epitélio pseudoestratificado cilíndrico e ciliado com células caliciformes, em sua porção anterior que possui uma continuação com o aparelho respiratório. Já na porção posterior, o epitélio é pavimentoso estratificado não queratinizado que continua inferiormente até a orofaringe. A porção mais superior da nasofaringe encontra-se tecido linfóide associada à mucosa na qual forma a tonsila faríngea ou adenoide, essa estrutura constitui uma parte do anel linfóide circunferencial ou conhecido como Anel de Waldeyer (STANDRING et al., 2009).

## **2.2.Epidemiologia do Carcinoma de Nasofaringe**

O CNF é incomum na maior parte do mundo, com taxa padronizada por idade relacionada a incidência de 1,3 por 100.000 habitantes (Figura. 3). De acordo com o GLOBOCAN da IARC, em 2022 foram 120.434 casos de carcinoma de nasofaringe em todo o mundo e esse número equivale a 0,6% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas nesse mesmo ano (FERLAY et al., 2019. 2024). No entanto, a distribuição geográfica de novos casos é bastante singular, uma vez que mais de 80% de todos os casos de CNF estão localizados no leste e sudeste asiático (CHEN et al., 2019).

Em relação a Ásia, esse continente respondeu por 83,3% dos casos globais de CNF (100.298) e 83,6% das mortes (61.442). Em relação a distribuição no continente asiático, estima-se que 52,2% (52.610) ocorreram no Leste Asiático, seguido pelo Sudeste Asiático e Sul-Centro Asiático. Sendo a China com o maior número de casos (51.010) e ASIR (*Age-Standardized Incidence Rate*) de 2,4 por 100.000 habitantes (FERLAY et al., 2022).

Em 2018 o CNF ocupou a sexta posição de câncer mais comum em homens e o décimo sétimo em mulheres em Hong Kong (CHAN et al., 2021). Embora o território chinês apresente as maiores taxas de incidência para o CNF no mundo, regiões como a Índia e a África também são consideradas regiões endêmicas (CHAN et al., 2021, HIDAYATALLA et al., 1983; KATAKI et al., 2011).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a incidência geral de câncer foi 17% maior no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino considerando a estimativa de 2023, no entanto o INCA não traz dados específicos relacionados ao CNF (INCA, 2023). Porém, o GLOBOCAN traz que em 2022, as taxas de incidência e mortalidade do CNF foram 1,3 e 0,77 em todo o mundo. E no Brasil a quantidade de casos diagnosticados no ano de 2022 foi de 909 casos, e a taxa de incidência e mortalidade foi de 0,34 e 0,18 respectivamente (FERLAY et al., 2022). Em relação ao sexo, foram diagnosticados 646 casos no sexo masculino e 263 no sexo feminino sendo o CNF mais incidente em homens do que em mulheres, com uma proporção de 2:1 até 3:1 e possui um pico de incidência na quinta e sexta década de vida (CAO et al., 2011; PETERSSON, 2015; FERLAY et al., 2022).

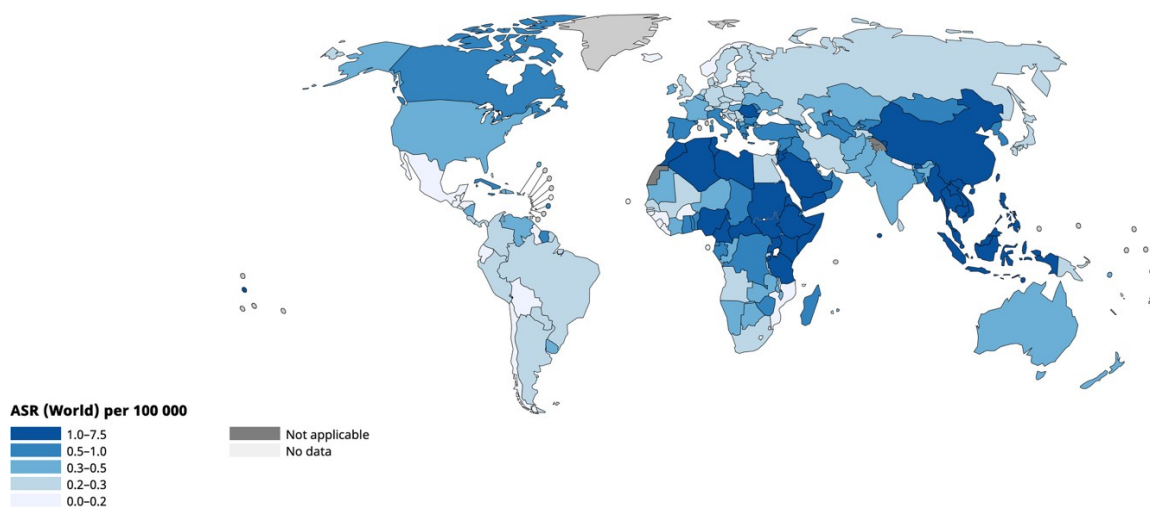
Em relação a idade, observa-se que em regiões não endêmicas há uma distribuição etária bimodal, na qual o primeiro pico de incidência ocorre entre 15 e 25 anos, e o segundo pico entre 50 e 59 anos de idade. No entanto, em populações de alto risco, observa-se um aumento após os 30 anos de idade e atinge o auge entre 40 e 60 anos com declínio após os 59 anos de idade (BRAY et al., 2008; WANI et al., 2016).

A distribuição geográfica e étnica característica dos pacientes

diagnosticados com CNF apontam que o desenvolvimento dessa neoplasia maligna ocorre por meio da interação de fatores ambientais, genéticos, alimentares, culturais, infecção pelo EBV e, mais recentemente, têm relacionado a má higiene oral como fator risco. (LIU et al., 2016). Sugere-se que alimentos em conserva possuem substâncias cancerígenas, como nitrosaminas que estão relacionadas com o desenvolvimento do CNF. Fatores relacionados a cultura como a queima de incenso e tabagismo também são apontados como fatores de risco. Já a relação entre CNF e EBV já está bem estabelecida, visto que a maioria dos pacientes com CNF apresentam anticorpos contra o vírus (LI et al., 2014; LIU et al., 2016; 2017; RUUSKANEN et al., 2019; SVAJDLER et al., 2016; YU et al., 1990; 2002).

Curiosamente, tem se observado uma queda na incidência de CNF em todo mundo, principalmente nas regiões do sul e leste asiático, com mudanças anuais de 1% até 5%. Em Hong Kong, por exemplo, houve uma redução total de 30% em 20 anos desde a década de 80 (TANG et al., 2016; YU et al., 2009). Essa queda está relacionada com a mudança no estilo de vida, como dieta, hábito tabagista, além da mudança cultural de imigrantes das áreas endêmicas para não endêmicas (WANG et al., 2022; YU et al., 2009).

**Figura 3** – Taxa padronizada por idade (ASR) por 100.000 habitantes, incidência em ambos os sexos, em 2022.



## **2.3.Etiologia do Carcinoma de Nasofaringe**

### **2.3.1.Vírus Epstein-Barr**

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um membro da família do herpes vírus, conhecido também como herpes vírus humano do tipo 4 (NOTARTE et al., 2021; PFEFFER et al., 2005), ele faz parte dos nove vírus já conhecidos da família herpes e é um dos mais comuns na população mundial, visto que está presente em mais de 90% de indivíduos em todo mundo (NIEDOBITEK et al., 2001; WONG et al., 2022). O EBV se dissemina por meio de fluidos corporais, principalmente a saliva, de um indivíduo infectado para um não infectado, e está associado a diversas patologias, sendo a mais comum a mononucleose infecciosa ou doença do beijo (WONG et al., 2022).

Atualmente o EBV, é classificado como carcinógeno do grupo I pela IARC, ou seja, há evidências científicas consistentes que correlaciona esse vírus ao câncer (BAKKALCI et al., 2020). Dentre as neoplasias malignas associadas ao EBV é possível citar o linfoma de Burkitt, Hodgkin e de células B além do carcinoma gástrico e o CNF (BAKKALCI et al., 2020; YOUNG et al., 2004). Sabe-se que o EBV possui tropismo duplo, uma vez que apresenta tropismo por células epiteliais e células B (YOUNG et al., 2016).

Estudos relacionados a genômica mostram que o EBV possui DNA linear de fita dupla, que devido a sequências não codificantes presentes em suas extremidades, chamadas de repetições terminais, o material genético (DNA viral) do EBV assume a forma circular, chamado de epíssomo. Esses epíssomos são replicados de forma passiva pela DNA polimerase do hospedeiro em dois momentos: durante o estado lítico ou latente da infecção (AKRAM et al., 2017; DI PIETRO et al., 2020).

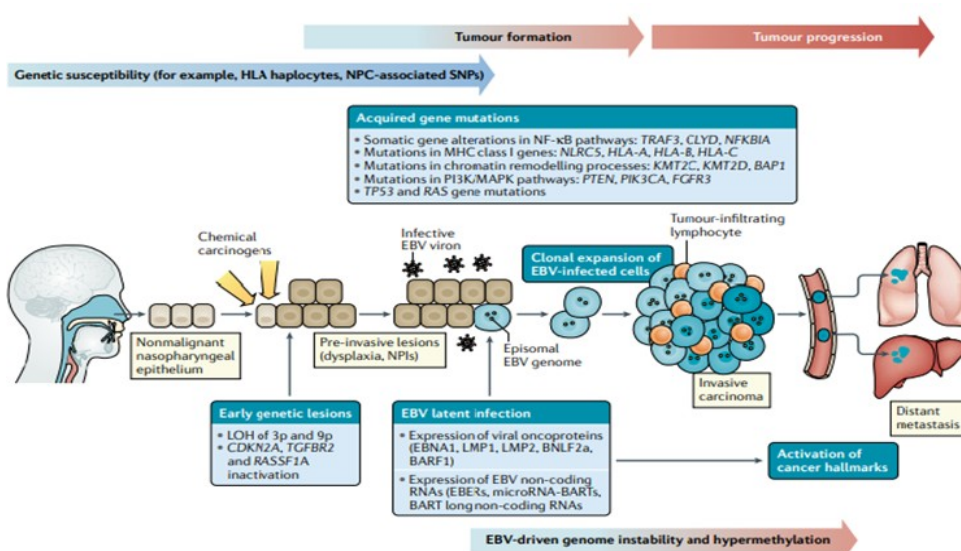
Para facilitar a infecção latente e persistente do EBV ocorre em primeiro momento a desregulação da via ciclina D1-Rb e a inativação de genes supressores de tumor devido à exposição a carcinógenos ambientais prévios

(TSANG et al., 2012). Para que dessa forma, o maquinário genético celular do hospedeiro possa ser manipulado pelo EBV em sua fase latente, sendo capaz de alterar as vias de sinalização celular e promover a carcinogênese (AKRAM et al., 2017; DI PIETRO et al., 2020). A maioria dos genes encontrados em carcinomas associados ao EBV são genes produzidos nessa fase, que possuem capacidade de codificar proteínas de antígenos nucleares, como o EBNA1, LMP-1 e LMP-2 e RNAs não codificantes (pequenos RNAs codificados pelo EBV (EBERs) e microRNA-BARTs) (TSANG et al., 2020; YIN et al., 2019). Outro ponto importante se refere a metilação no DNA celular causada pelo EBV, que conseqüentemente causa o silenciamento de múltiplos genes supressores de tumor (KA-YUE et al., 2022; TAO et al., 2007). Somados esses fatores, ocorre a promoção do crescimento celular ilimitado, resistência a apoptose, evasão imune, promoção da inflamação, dentre outros (TSANG et al., 2020).

O gene EBNA1 está associado a infecção persistente do EBV, inclusive na redução da p53 o que dificulta o reparo a danos no DNA (ZHENG et al., 2018), ademais estudos in vitro mostraram a capacidade do gene EBNA1 induzir a angiogênese (O'NEIL et al., 2008). A proteína LMP1 também expressa no ciclo latente é capaz de interromper o ciclo da célula hospedeira ativando alguns fatores de transcrição (NF-kb, JAK/STAT) e vias de sinalização (BLANCO et al., 2020; TSAO et al., 2002). Além disso a proteína BARF1 expressa nos tumores epiteliais relacionados com o EBV interfere na maturação de monócitos bem como na produção de IFN-gama, desse modo o hospedeiro tem suas defesas imunológicas prejudicadas (BLANCO et al., 2020).

Todos esses genes citados são responsáveis por modificações epigenéticas, reguladores de sinalização que estão presentes no processo de carcinogênese do CNF. Sendo assim, sugere-se que o EBV tem um papel fundamental na patogênese do CNF. Desse modo WONG et al., (2021) trouxe em seu estudo um modelo hipotético (figura 3) da patogênese do CNF baseado em modelos propostos por LO et al., (2012) e TSANG et al., (2012).

**Figura 4 – Modelo Hipotético da patogênese do CNF**



**Legenda:** Modelo hipotético da patogênese do CNF: A exposição prévia a carcinógenos ambientais induz a lesões genéticas como por exemplo: deleções nos cromossomos 3p e 9p e em consequência disso a inativação de genes supressores de tumor que predispõe a infecção pelo EBV. Em células epiteliais nasofaríngeas persistentemente infectadas com EBV ocorre a expressão de proteínas virais na fase de latência (EBNA1, LMP-1 e LMP-2) e RNAs não codificantes (EBERs e microRNA-BARTs e BART longos não codificantes) que irão promover a instabilidade do genoma e induzirá a metilação global do DNA. A expansão clonal de células epiteliais nasofaríngeas transformadas pelo EBV leva ao acúmulo de vários eventos genéticos e epigenéticos e isso resultará na progressão do CNF. A convergência das alterações genômicas somáticas (mutações na via pró-inflamatória NF-Kb e em componentes responsáveis pela apresentação de antígeno) e a expressão gênica latente do EBV (LMP-1 e BNLF2a) modula o microambiente tumoral e o escape imune. Outras alterações genéticas adquiridas (alterações TP53) contribuirão para a progressão tumoral bem como metástases e recidivas.

**Fonte:** LO, K.-W.; CHUNG, G. T.-Y.; TO, K.-F. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 2, p. 79–86, abr. 2012.

### 2.3.2. Papilomavírus Humano

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus oncogênico, na qual possui um papel já bem estabelecido em relação ao carcinoma de células escamosas

em orofaringe e em outros sítios da região de cabeça e pescoço, como trato nasal. No entanto, devido a relativa raridade do CNF e suas variações geográficas a associação do CNF com o HPV permanece limitada (ZHAO et al., 2024).

No entanto, uma metanálise conduzida por ZHAO et al., 2024, estratificou os estudos encontrados em áreas geográficas (África, Europa, Ásia e América do Norte), na qual encontrou uma maior prevalência estatisticamente significativa do HPV associado ao CNF em regiões não endêmicas. Outro achado interessante, foi em relação aos subtipos histológicos, na qual 39% dos casos de CNFQ foram positivos para HPV quanto comparado com 16% do CNFNQ. Esses achados também foram encontrados em outra metanálise que também associou os tipos 16 e 18 de HPV os mais prevalentes nos casos analisados (THAM et al., 2021). Dessa forma, esses estudos hipotetizam que o HPV pode estar relacionado com a patogênese do CNF em regiões não endêmicas e o subtipo histológico queratinizante enquanto o EBV está associado a regiões endêmicas e ao subtipo não queratinizante.

### **2.3.3. Tabagismo e etilismo**

O tabaco está relacionado com muitos tipos de cânceres devido a presença de substâncias químicas e nitrosaminas que possuem propriedades cancerígenas e conseqüentemente mutagênicas (CHANG et al., 2021; BENDJEMANA et al., 2011). Dito isso e somado ao fato de que o hábito tabagista é comum em áreas endêmicas do CNF, muitos estudos têm buscado a associação do tabaco com o desenvolvimento do CNF (XUE et al., 2013). Uma metanálise realizou a análise de dezenove estudos que associavam o tabagismo com o CNF na qual os resultados demonstraram um aumento do risco para fumantes quando comparados para não fumantes (LONG et al., 2017).

O padrão de influência do tabagismo e do risco do desenvolvimento de CNF demonstrou ser dose-dependente, um estudo observou que indivíduos que fumavam mais de trinta carteiras de cigarro anualmente tiveram o dobro do risco de desenvolver CNF quando comparado com os indivíduos que fumavam

menos que essa quantidade (PFEFFER et al., 2005; SALEHINIYA et al., 2018; XUE et al., 2013). Além disso, o hábito prolongado do tabagismo pode aumentar em até 126% o risco para o CNF (LONG et al., 2017).

Em relação ao hábito tabagista associado ao sexo e ao risco para desenvolver CNF, uma metanálise avaliou uma relação significativa para o sexo masculino, porém para o sexo feminino não foi estatisticamente significativo, o que pode estar relacionado com a maior prevalência do tabagismo entre homens e o início precoce do hábito tabagista pelo sexo masculino (LONG et al., 2017).

A relação entre o consumo de álcool e o CNF ainda não é bem descrita, no entanto um estudo de metanálise apontou uma associação positiva para etilismo e CNF (CHANG et al., 2021; BENDJEMANA et al., 2011).

#### **2.3.4.Fatores Alimentares**

O peixe conservado no sal é tradicional na culinária chinesa, dessa forma um estudo desenvolvido por HO et al., (1978) propôs pela primeira vez a relação entre o consumo do peixe salgado com o maior risco de desenvolver o CNF. Alguns anos depois outros estudos foram realizados para avaliar essa relação CNF/peixe salgado e obtiveram resultados que favoreciam a associação positiva (ARMSTRONG et al., 1978; BARRETT et al., 2019; GESER et al., 1978; HO et al., 1978). Duas revisões sistemáticas avaliaram a estimativa de risco para desenvolver o CNF associado ao consumo de peixes salgados durante a infância e a idade adulta, na qual as estimativas de risco variaram de 1,78 – 20,2 e 1,38 a 296 respectivamente (CHEN et al., 2021; JIA et al., 2012).

A relação de peixes salgados com o CNF, ocorre devido a presença de N-nitrosaminas nesse alimento, esse composto pode ser uma fonte de compostos químicos cancerígenos e conseqüentemente podem atuar na nasofaringe, principalmente em indivíduos já suscetíveis (BARRET et al., 2019; GALLICCHIO et al., 2006; JIA et al., 2012). Além disso, o consumo de peixes conservados no sal desde a infância, aumentam a exposição cumulativa a N-nitrosaminas que está associado ao maior risco (JIA et al., 2012).

Outros alimentos em conserva também podem ter relação com o risco aumentado para o CNF, por exemplo, GALLICCHIO et al., (2006) realizou uma revisão sistemática com metanálise na qual sugeriu que indivíduos que consomem vegetais em conserva possuem um risco aumentado de aproximadamente duas vezes para o desenvolvimento de CNF quando comparado com indivíduos com menor ingestão desses vegetais conservados.

Em contrapartida a ingestão de frutas e legumes de forma correta, foi associada com o menor risco de desenvolvimento de CNF com uma diminuição no risco de 30% a 50% (JIA et al., 2012). Essa relação pode estar relacionada com as propriedades antioxidantes que esses alimentos possuem que evitam a formação de espécies reativas de oxigênio e por conseguinte evita mutações ou danos no DNA, como já é observado em outros tipos de cânceres (CHEN et al., 2021; GALLICCHIO et al., 2006; JIA et al., 2012; KEY et al., 2002)

### **2.3.5.Exposições Ocupacionais**

Um estudo pioneiro realizado nos Estados Unidos da América (EUA) e na Grã-Bretanha com vinte nove mil indivíduos que trabalhavam em madeiras associou o contato com partículas de madeira ao maior risco de CNF (DEMERS et al., 1995). Mais tarde, outros estudos realizados na China encontraram resultados que corroboram com essa associação (SIEW et al., 2012; VAUGHAN et al., 2000; XIE et al., 2017). Acredita-se que devido à localização anatômica na nasofaringe, é possível que partículas de madeira possam ficar retidas desencadeando um processo inflamatório crônico (XUE et al., 2013).

Contudo, outros estudos mostraram que a exposição ao formaldeído também pode aumentar o risco para o CNF (NESIC et al., 2010; SALEHINIYA et al., 2018). Compostos químicos como fumaça, produtos inflamáveis, clorofenol, pó de algodão também estão associados ao aumento do risco para o desenvolvimento de CNF (SALEHINIYA et al., 2018; XUE et al., 2013).

### **2.3.6.Hereditariedade e genética**

Devido a distribuição geográfica característica de casos de CNF, estudos

relacionados a migração de indivíduos de áreas endêmicas para não endêmicas foram realizados e mostraram que quando comparados a caucasianos, imigrantes de áreas endêmicas possuem maior incidência de CNF até a segunda ou terceira geração (BEI et al., 2012).

Um estudo que avaliou as disparidades raciais/étnicas na incidência de CNF nos EUA, analisou que asiáticos-americanos (indivíduos de origem asiática que residem nos EUA) possuíam uma taxa de incidência maior do que os brancos não hispânicos, sugerindo que o desenvolvimento do CNF não é dependente apenas de hábitos e fatores locais (WANG et al., 2022).

Dessa forma, pesquisas responsáveis pela identificação de genes de susceptibilidade para o CNF foram realizadas e reconheceu-se que genes do sistema de antígeno leucocitário humano que residem na região do complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6p21 foram reconhecidos como um dos principais locus de risco para o desenvolvimento do CNF (BEI et al., 2016; CHEN et al., 2019).

#### **2.4.Sinais e Sintomas do Carcinoma de Nasofaringe**

Um estudo com mais de cinco mil indivíduos conduzido por LEE et al., (1997) que foram diagnosticados com CNF e tratados no Hospital Queen Elizabeth em Hong Kong, analisou os sinais e sintomas desses pacientes até o momento do diagnóstico. Esse trabalho mostrou que mais de 80% dos pacientes relataram múltiplos sintomas, no entanto mais de 40% não apresentava nenhum sinal ou sintoma externo. Dentre os sinais clínicos mais frequentes destaca-se a massa cervical indolor decorrente do infarto dos linfonodos cervicais, que também foi encontrado em outros estudos (OGUN et al., 2020; REFFAI et al., 2021). A maioria dos pacientes com CNF apresentaram a doença em estádios avançados locorregionalmente não sendo raro a metástase nos linfonodos cervicais (PETTERSSON et al., 2015).

PETTERSON et al., (2015) realizaram um estudo que categorizou os sintomas frequentes do CNF, organizando-os em quatro categorias, a primeira relacionada a massa tumoral na nasofaringe, que inclui sangramento nasal ou

epistaxe, obstrução nasal progressiva e corrimento seromucoso. A segunda categoria está relacionada a disfunção na trompa de Eustáquio como a deficiência auditiva e zumbido. Os sintomas relacionados ao envolvimento da base do crânio fazem parte da terceira categoria, sintomas como dor em qualquer parte da cabeça ou cefaléia, diplopia, dor na face e parestesia/dormência são comuns nesse caso. Por fim a quarta categoria é referente a massa tumoral presente na região cervical.

Uma série de casos de 71 casos de CNF com pacientes de 9 a 20 anos realizados em Hong Kong, mostrou que os sintomas nasais foram os mais frequentes, estando presente em 77%, seguido pelos sintomas relacionados com o sistema auditivo (73%), inchaço no pescoço (63%) e dor de cabeça (60%). Além disso, 90% desses pacientes se apresentaram já no estágio III e IV da doença, que compreende os estágios avançados. Do total de 71 pacientes, 44 foram a óbito em até 18 meses. Outro estudo também mostrou que o CNF pode ocorrer em pacientes e jovens e parece ter uma evolução da doença mais severa chegando ao diagnóstico em estádios mais avançados (LEE et al., 2023; SHAM et al., 1990).

## **2.5.Variações Histopatológicas do Carcinoma de Nasofaringe (CNF)**

De acordo com OMS, o CNF surge através da mucosa nasofaríngea com a presença de diferenciação escamosa sendo possível visualizar por meio do microscópio de luz e sua histomorfologia pode ser classificada em três tipos: queratinizante (CNFQ) (anteriormente tipo I), não queratinizante (CNFNQ) (diferenciado ou indiferenciado ou Grau II ou Grau III) e basalóide de células escamosas (CNFB) (TSAO et al., 2014).

### **2.5.1.Carcinoma de Nasofaringe Queratinizante (CNFQ).**

Nesse subtipo histológico do CNFQ trata-se de um carcinoma invasivo, com a presença de diferenciação escamosa, e é possível observar focos de queratinização e ocasionalmente pérolas de queratina (Figura 5). Em relação aos graus de diferenciação celular, este pode ser bem, moderadamente ou pouco diferenciado, sendo o bem diferenciado o mais comum. As células tumorais estão associadas a um estroma desmoplásico rico em células

relacionadas ao infiltrado inflamatório, como neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e eosinófilos (WHO, 2017).

Observa-se que o CNFQ está relacionado com casos de recidiva de CNF por meio do contínuo hábito tabagista ou devido a radioindução no tratamento com RT. Quando comparado ao CNFNQ, o CNFQ está associado com os casos localmente agressivos e as metástases locorregionais (WHO, 2017). A patogênese do CNFQ demonstra possuir pouca influência com o EBV. (WHO, 2017).

### **2.5.2.Carcinoma de Nasofaringe não queratinizante (CNFNQ)**

Nesse tipo as células malignas estão organizadas de modo que estruturalmente haja a formação de ilhotas ou trabéculas, e as células se dispõem de forma coesa ou desagregadas, e estão relacionadas com um número considerável de linfócitos e plasmócitos. O tipo CNFNQ pode ser dividido em diferenciado e indiferenciado. Porém é possível que em uma lesão tenha os dois subtipos de CNF e sendo assim deve-se classificar o subtipo mais predominante (WHO, 2017).

O subtipo indiferenciado é caracterizado por células de maior volume, e com nucléolos vesiculares e centrais proeminentes, pode apresentar arranjo de células coesas com margens celulares indistintas ou infiltrado celular difuso de células não coesas lembrando o linfoma não Hodgkin, não apresentam queratinização significativa, observa-se apoptose e atividade mitótica intensa além disso esse subtipo é o mais comum (Figura 5). A presença de células dendríticas, e uma alta concentração de linfócitos e uma baixa quantidade de células linfocitárias T citotóxicas positivas para granzima B no estroma, foram associadas com um melhor prognóstico (WHO, 2017). O subtipo diferenciado possui o crescimento em cordões com pouca ou nenhuma queratina, apresenta bordas celulares mais definidas e observa-se pontes intercelulares variáveis, o infiltrado linfoplasmocitário pode existir, mas costuma ser variável (Figura 5) (WHO, 2017).

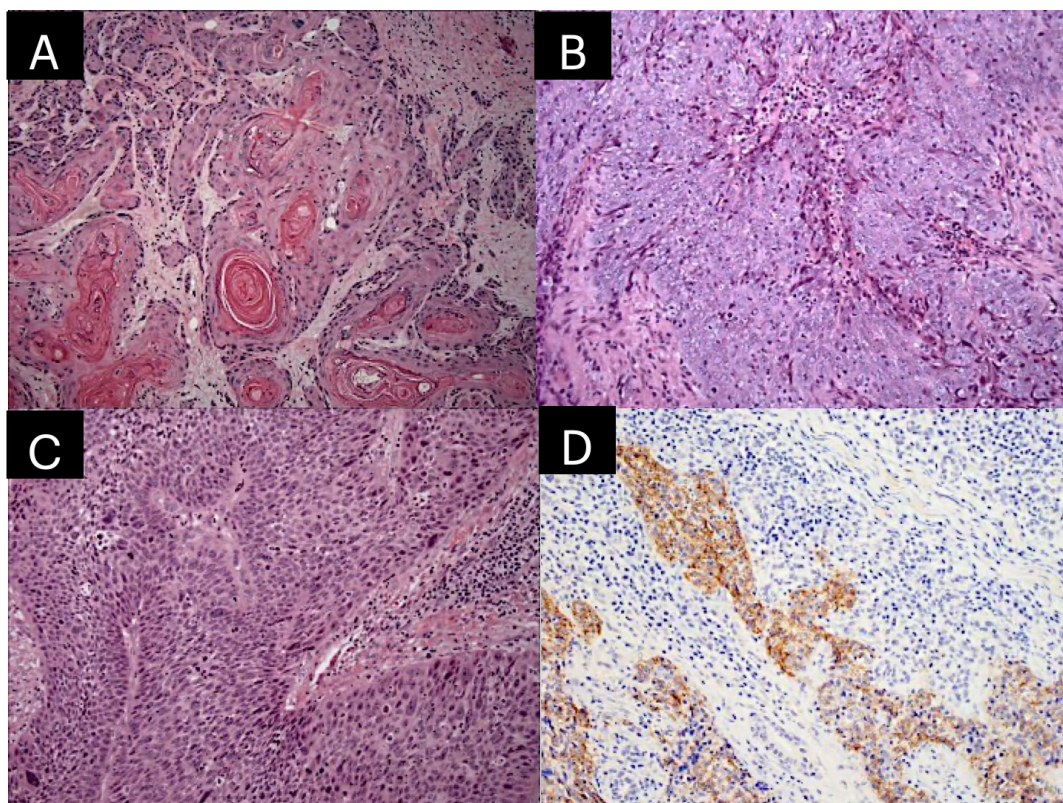
O CNFNQ diferente do CNFQ possui uma forte associação com o EBV, visto que é encontrado a positividade pela infecção do vírus em grande parte

dos casos de CNFNQ. Essa associação é descoberta por meio da presença de proteína de latência associada a membrana (LMP-1) por um marcador imunohistoquímico do EBV (Figura 5) ou pela identificação por meio da hibridização in situ do RNA de transcrição precoce do vírus (EBER), esse último presente em células com infecção latente pelo EBV (WHO, 2017).

### 2.5.3. Carcinoma Basalóide de células escamosas

Esse subtipo de CNF é considerado raro e pouco descrito na literatura. No entanto, observou-se que esse subtipo de carcinoma é menos agressivo quando comparado a outros carcinomas basalóides em outras regiões de cabeça e pescoço (WHO, 2017).

**Figura 5** – Variantes microscópicas do CNF



Legenda - A: Carcinoma Queratinizante; B: Carcinoma não queratinizante indiferenciado; C: Carcinoma não queratinizante diferenciado; D: EBV associado ao carcinoma não queratinizante, positividade citoplasmática para LMP1.

Fonte: Pathologyoutlines, 2026. Disponível em: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/nasalnasoaryngealgeneral.html>

## **2.6.Tratamento do Carcinoma de Nasofaringe**

Visto a sua localização anatômica de difícil acesso, o tratamento de escolha para o CNF quando não há metástase consiste na RT exclusivamente. A QT será considerada para pacientes em estágios mais avançados, quando seu estadiamento é superior a T1N0 (estágio I). Em pacientes no estadiamento I e II é indicado a Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) que pode estar associado ou não a QT. Observa-se uma sobrevida global de 92% a 98% nesses estágios (PAN et al., 2016).

No entanto, é importante ressaltar que a maioria dos pacientes são diagnosticados já em estágios avançados (III ou IVA). Nessas situações o tratamento consiste na QRT, e mais recentemente observou-se um interesse pela QT de indução uma vez que se notou uma melhora da sobrevida global de pacientes locorregionalmente avançados (BLANCHARD et al., 2015; RIBASSIN-MAJED et al., 2017). Antes dos anos 2000, o CNF em estágios avançados apresentava um prognóstico desfavorável com uma sobrevida livre de progressão de 58,6% em cinco anos (CHAN et al., 2005). Porém com o desenvolvimento da IMRT e QT mostrou um aumento da SLP para 61,1% (RIBASSIN-MAJED et al., 2017).

### **2.6.1.Radioterapia (RT)**

Devido a radiosensibilidade do CNF, a RT é fundamental para a cura dessa neoplasia maligna. A RT baseada em fótons tem-se evoluído no decorrer dos anos, em primeiro momento a RT aplicava altas doses de radiação ionizante em lesões por meio de imagens radiológicas bidimensionais (2D), em um segundo momento evoluiu-se para a RT conformada tridimensionalmente (3D) na qual os feixes de radiação eram aplicados nas lesões guiados por tecnologia computacional. Logo após os anos 2000, desenvolveu a IMRT que consiste em disparar feixes de radiação de diferentes intensidades, dessa forma é possível obter um melhor controle dos feixes ionizantes em tecidos sadios (CHAN et al., 2005; ZHANG et al., 2015). Em relação a definição da dose, o guideline da ESMO (European Society for Medical Oncology), traz que de modo geral é utilizado a dose total de 70 Gy fracionado em 33-35 frações

para erradicar a doença macroscópica, podendo ser escalonada até a 76Gy, no entanto deve-se alertar quanto ao alto risco de toxicidades tardias. (BOSSI et al., 2021).

Estudos que avaliaram o acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados com IMRT para o CNF nos EUA e populações endêmicas mostraram bons resultados, o que mais tarde consolidou a IMRT como tratamento padrão para o CNF (CHEN et al., 2019; LEE et al., 2009; MENDEHALL et al., 2006; WHANG et al., 2014). No entanto, devido à localização anatômica da nasofaringe, estruturas neurais (lobo temporal do cérebro, tronco cerebral, medula espinhal), órbitas, estruturas ópticas e cóclea podem ser expostas aos feixes de radiação mesmo com as técnicas mais modernas (LEE et al., 2009; CHEN et al., 2019).

Desse modo, atualmente tem se desenvolvido a Terapia de Prótons de Intensidade Moduladora (IMPT) ou Terapia por feixe de lápis, na qual utilizada a direção magnética de um feixe de lápis para criar pontos que cobrem o volume do tumor sem a necessidade de dispositivos de abertura, o que seria interessante para o tratamento do CNF visando evitar a exposição das áreas adjacentes. LEWIS et al., (2016) relatou a primeira experiência com IMPT para o CNF e apresentou resultados positivos, porém necessita de mais estudos.

### **2.6.2. Quimiorradioterapia concomitante**

Quando se trata de CNF não metastático estadio III e IV tem-se como tratamento padrão a QRT, porém pode ser usado em estadios anteriores (WONG et al., 2021). Um estudo em 1998 foi o primeiro ensaio clínico de fase III em que relacionou benefício SG com QRT adjuvante a RT no tratamento do CNF (AL-SARRAF et al., 1998). Uma meta-análise avaliou 19 estudos que envolveram pelo menos 4.800 pacientes com CNF estadio II e IV, tratados com QRT, na qual mostrou melhora na SG quando comparada com a RT exclusiva (XU et al., 2017). Outro estudo de meta-análise envolvendo 11 estudos, avaliaram 2100 pacientes com CNF estadio II tratados com QRT na qual também demonstraram uma melhora na SG (TANG et al., 2022).

No entanto, muito tem se questionado sobre a superioridade da QRT

quando comparada com o tratamento padrão atual: IMRT. Visto que a evidência de tratamento superior com QRT foi estabelecido sobre a RT convencional. Dessa forma, estudos vêm demonstrando que quando comparado com a IMRT a QRT não possui uma melhora significativa que justifique a sua alta incidência de toxicidades (AL-SARRAF et al., 1998; YANG et al., 2021; YI et al., 2014)

### **2.6.3.Efeitos adversos do tratamento**

O tratamento do CNF em geral consiste em altas doses de RT e ou QRT que desencadeiam efeitos adversos no organismo do indivíduo. A toxicidade desses tratamentos pode se apresentar de forma aguda, após meses ou anos do término das terapias antineoplásicas (CHEN et al., 2019).

Relacionados à RT, os efeitos adversos agudos mais comuns consistem na mucosite oral (MO), dermatite, lesões cutâneas induzidas por radiação, xerostomia e disfagia. Com a adição da QT há o aumento dos efeitos tóxicos (CHEN et al., 2019). A QRT à base de cisplatina está relacionada com o aumento de toxicidades hematológicas (neutropenia, leucopenia) e não hematológicas agudas graves (náuseas, vômitos, mucosite) e perda de peso grave (anorexia) durante o tratamento (SHIM et al., 2020).

Referente às toxicidades tardias observam-se a xerostomia, perda auditiva relacionada à dose de radiação e ao tipo de RT, osteorradionecrose, trismo, anormalidades do sistema nervoso central e disfunções hormonais relacionados à tireóide, fadiga física e mental. Observou-se um maior risco para os pacientes acima dos 65 anos para toxicidade renal (CHEN et al., 2019; QU et al., 2015; SHIM et al., 2020).

### **2.7.Sobrevida do Carcinoma de Nasofaringe**

A sobrevida relacionada ao CNF é dependente de variáveis sociodemográficas, clínicas e patológicas. Em geral para essa neoplasia maligna indivíduos do sexo feminino, não tabagistas, com ascendência asiática, com estadiamento inicial (T1 e T2), idade inferior a 65 anos, tratamento multimodal, maior renda, planos privados de saúde e tumores do

tipo histológico não queratinizante ou indiferenciado com associação ao EBV possuem melhor prognóstico no geral (GOSHTASBI et al., 2021; HU et al., 2017).

Um estudo retrospectivo avaliou 8.260 pacientes com CNF, e mostrou que a presença de comorbidades como a presença de doenças sistêmicas, estadios clínicos avançados, dependente de serviço público de saúde ou ausência de seguro de saúde, falta de orientação médica, foram associados a uma sobrevida menor. Sintomas auditivos, paralisia dos nervos cranianos, gânglios cervicais fixos também estão relacionados com um pior prognóstico (GOSHTASBI et al., 2021).

O subtipo histológico é entendido em vários estudos como um fator de prognóstico independente pois estão relacionados com taxas de progressão da doença, resposta ao tratamento e conseqüentemente um impacto de sobrevida diferentes entre eles. O CNFQ está relacionado a doenças com piores estadios clínicos e ao hábito tabagista. Em contrapartida a variante CNFNQ (diferenciada ou não diferenciada) e possui maior radioquimiosensibilidade, e por isso possui melhores prognósticos (GOSHTASBI et al., 2021; HU et al., 2017).

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1.Objetivo Geral**

- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-patológico e identificar os fatores que impactam na sobrevida dos pacientes diagnosticados com CNF e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **3.2.Objetivo Específico**

- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-patológico de pacientes diagnosticados com CNF e encaminhados para tratamento em um CACON-SUS.
- Verificar a associação entre fatores sociodemográficos e clínico-

patológicos com a SG e SLD.

- Investigar infecção do EBV e sua associação com variantes histológicas do CNF.
- Investigar se a infecção causada pelo EBV é um marcador de prognóstico com base na sobrevida livre de doença e sobrevida global.
- Investigar a adesão do paciente ao protocolo preventivo odontológico e seu impacto na SG e SLD

#### **4.JUSTIFICATIVA**

O desenvolvimento desta pesquisa é justificado pela escassez de estudos caracterizando o perfil dos portadores de CNF em áreas não endêmicas como o Brasil, com base nas características sociodemográficas e clínico patológicas de pacientes atendidos em um CACON suportado pelo SUS. Dessa forma faz-se necessário compreender se o EBV é o fator etiológico principal para o desenvolvimento desta doença e os demais fatores de risco que a população brasileira está exposta que favoreçam a patogênese do CNF e a razão para o diagnóstico tardio dessa neoplasia que apresenta alta taxa de mortalidade. É importante conhecer as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes no momento do diagnóstico uma vez que estão relacionadas com estadiamento do tumor bem como seu estágio clínico, somado a isso conhecer os subtipos histológicos mais predominantes do CNF na realidade brasileira é importante, pois os fatores clínicos e patológicos influenciam no tipo de terapia que será adotada e conseqüentemente em um impacto positivo ou negativo para a sobrevida do paciente. Outro aspecto importante são os efeitos adversos gerados durante e após as terapias antineoplásicas adotadas, pois esses efeitos necessitam ser tratados e acompanhados por equipes multidisciplinares para que o paciente possa ter um melhor prognóstico durante o tratamento.

#### **5.HIPÓTESE DO ESTUDO**

As características sociodemográficas e clínico-patológicas e os fatores que impactam na sobrevida dos pacientes diagnosticados com CNF em um CACON-SUS do Brasil não são semelhantes às de áreas endêmicas.

## **6.MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1.Delineamento do estudo e seleção da amostra e aspectos éticos**

Este é um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva com indivíduos diagnosticados com CNF, compreendendo o período de 2006 a 2018, no Araújo Jorge Hospital de Câncer da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (AJHC-ACCG). Os dados demográficos e clínico-patológicos foram coletados dos prontuários dos participantes disponibilizados pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e Registro de Base Populacional da cidade de Goiânia, ambos do AJHC-ACCG. O tamanho amostral foi definido por conveniência, incluindo todos os casos elegíveis registrados no RHC no período de 2006 a 2018. Este estudo foi delineado e conduzido em conformidade com as recomendações da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudos observacionais do tipo coorte (VANDERBROUCKE et al., 2007). Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do AJHC (CAAE: 742100423.7.0000.003, anexo A).

### **6.2.Critérios de inclusão e exclusão**

Como critério para inclusão, foram selecionados prontuários de participantes do AJHC diagnosticados com CNF (CID [Código Internacional de Doenças] 10: C-11) e suas variantes histológicas, como tumor primário, de qualquer etnia e cor de pele, de ambos os sexos que realizaram o tratamento oncológico uni ou multimodal envolvendo cirurgia, RT e QT exclusivamente no CACON do AJHC-ACCG, referência para tratamento oncológico suportado pelo SUS no Estado de Goiás. Dos prontuários foram colhidos as informações sociodemográficas e clínico-patológicas, tratamento oncológico e seus efeitos adversos, número de consultas nos serviços multidisciplinares, adesão ao protocolo preventivo odontológico e dados de sobrevida.

Como critério de exclusão: prontuários que não continham as informações completas, indivíduos portadores de outras neoplasias malignas e de origem hematopoiética em nasofaringe, e de indivíduos com diagnósticos de carcinoma imprecisos quanto a localização anatômica.

### **6.3.Variáveis objeto da investigação**

As variáveis foram coletadas apenas pelo pesquisador responsável, utilizando um formulário padronizado. As principais variáveis avaliadas foram as variáveis relacionadas a caracterização sociodemográfica, clínico-patológica, tratamento oncológico, efeitos adversos do tratamento oncológico e prognóstico. As informações referentes ao seguimento foram obtidas a partir do último registro de visita no prontuário.

#### **Variáveis sociodemográficas:**

- Idade
- Sexo
- Cor da pele/etnia/raça
- Hábitos (etilismo e tabagismo)
- Estado Civil
- Profissão/ocupação

#### **Variáveis Clínico-Patológicas:**

- Aspecto Clínico
- Tempo de evolução (tempo de evolução na percepção do paciente relatado na primeira consulta)
- Presença e descrição de sinais e sintomas (sintomatologia, disfagia, disfonia, dor facial, parestesia em face, edema de face etc.)
- Variante microscópica (carcinoma queratinizante, carcinoma não queratinizante diferenciado etc.)
- Exames Complementares mais solicitados (Tomografia computadorizada de pescoço, Tomografia computadorizada de face, Tomografia computadorizada de seios da face, Ultrassom do pescoço, Ressonância Magnética de face etc.)

- Estadiamento TNM (De acordo com UICC-AJCC 2017)
- Pesquisa de EBV (positivo, negativo)
- Pesquisa de HPV (positivo, negativo)
- Imunohistoquímica (AE1/AE3, P63, P16, Ki67, Ck20, P53, S100 etc.)

#### **Variáveis relacionadas ao tratamento oncológico**

- Modalidades terapêuticas (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia)
- Tipo de cirurgia
- Tipo de quimioterapia
- Tipo de radioterapia

#### **Variáveis relacionadas aos efeitos adversos do tratamento oncológico**

- Adesão ao protocolo odontológico
- Interrupção da radioterapia em dias
- Motivo da interrupção da radioterapia
- Efeitos adversos ao tratamento oncológico (mucosite, xerostomia, disfagia etc.)
- Serviço Transdisciplinar (enfermagem, odontologia, psicologia, nutrição, fonoaudiologia e assistente social)
- Uso de sonda (Naso-enteral e Gastrostomia)

#### **Variáveis relacionadas ao prognóstico**

- Recidiva Tumoral
- Metástase (local da metástase)
- Desfecho (óbito ou não)
- Data da primeira consulta
- Data de diagnóstico (entrega do exame anatomopatológico)
- Data do início e fim do tratamento
- Data da recidiva
- Data do óbito e/ou última consulta no hospital

#### **6.4. Estádio Clínico**

O estadiamento clínico foi utilizado para classificar o tumor com base

nos critérios anatômicos, sendo o T relacionado com o tamanho do tumor no local de origem (T1, T2, T3, T4), N referente a metástase em linfonodos regionais (Nx, N0, N1, N2 e N3) e M relacionado a metástases à distância (M0 e M1). Os participantes foram re-estadiados com base na 8ª edição do Manual de Estadiamento de Câncer da AJCC (PAN et al., 2016). Essas informações foram retiradas do prontuário dos participantes e para a análise do estadiamento o “T” foi categorizado da seguinte maneira: “T1”, “T2”, “T3” “T4” e TX (tumores que não foram possível estadiar). Quanto ao “N” referente a metástase loco-regional foi categorizado da seguinte forma: “N0”, “N1”, “N2”, “N3” e NX quando não foi possível avaliar. Em relação ao estadiamento “M” de metástase a distância houve a categorização da seguinte forma: “M0”, “M1” e MX quando não foi possível avaliar.

#### **6.5. Adesão ao Protocolo Preventivo Odontológico (PPO)**

O PPO do AJHC consiste em um protocolo que é passado para o paciente durante a primeira consulta com o serviço de odontologia (SOD) do AJHC e reforçado durante os retornos no serviço, que inclui: informações sobre a importância dos cuidados bucais antes, durante e depois do tratamento com RT, orientações quanto aos efeitos adversos orais da RT, eliminação dos focos de infecção, procedimentos restauradores, fluoreterapia com fluoreto de sódio 0,05% (10mL, três vezes ao dia), medidas para reidratação da mucosa oral, supervisão regular da higiene oral e a terapia de fotobiomodulação para controle dos efeitos adversos da RT (MARTINS et al., 2021; MORAIS et al., 2020; OTON-LEITE et al., 2015).

A variável referente a adesão ao protocolo odontológico será classificada de três formas. Os participantes que não constarem nenhuma consulta no SOD nos prontuários analisados, serão classificados em: não aderiu ao PPO. Já os prontuários que constarem consulta/acompanhamento no SOD serão classificados em: aderiu ao PPO. Os participantes que constarem no prontuário consulta/acompanhamento no SOD e terem realizado a terapia de fotobiomodulação (TFBM) serão classificados em: aderiu ao PPO + TFBM.

#### **6.6. Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Doença**

Os dados referentes a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) serão obtidos a partir dos dados registrados nos prontuários, ou seja, para SLD considerar-se-á o evento recidiva local ou metástase regional ou a distância. Para SG foi considerado o momento do diagnóstico até o desfecho óbito ou o último registro de visita no prontuário, além disso foi realizada busca ativa para confirmação do desfecho quando o paciente perdia o seguimento no hospital. E para a SLD foi considerado a data do fim do tratamento até o desfecho recidiva/progressão da doença. Foi padronizado o parâmetro de 5 anos após o diagnóstico e tratamento para avaliar os desfechos e sua relação com o prognóstico.

### **6.7. Análise Estatística**

Para realizar a análise estatística das características sociodemográficas, clínico-patológicas foi realizado a frequência das variáveis descritivas. O teste de Pearson Qui-Quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. A análise de sobrevida foi realizada por meio do teste de Kaplan-Meier para análises univariadas. A comparação das curvas de sobrevivência foi realizada pelo teste de Log-Rank. Para identificação de fatores prognósticos independentes, foi realizada a regressão de Cox, estimando *Hazard Ratio* (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada foram elegíveis para o modelo multivariado. Para um valor estatisticamente significativo para os testes foi considerado  $p < 0,05$ . Os testes foram realizados pelo programa SPSS 22.0, IBM Corporation, New York, United States.

As variáveis quantitativas foram descritas como contínuas por meio de medidas de tendência central e dispersão. No entanto para fins analíticos, a idade foi categorizada considerando a distribuição da amostra e sua relevância clínica e estratificação prognóstica. O estadiamento tumoral e as variantes microscópicas também foram agrupados para facilitar a interpretação clínica dos resultados e garantir maior estabilidade estatística das estimativas.

Os valores ausentes foram descritos nas tabelas descritivas para fins de transparência da amostra. No entanto, não foram incluídas nas análises estatísticas inferenciais. Desse modo, para as análises de Kaplan-Meier e

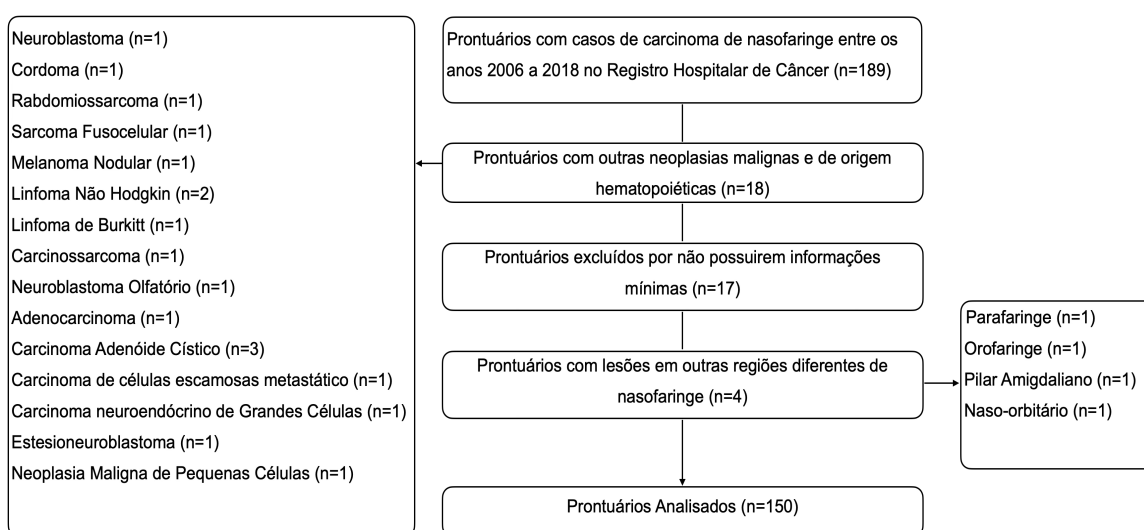
Regressão multivariada de Cox, foi adotada a estratégia de exclusão por caso completo, sendo incluídos apenas os indivíduos com informações disponíveis para as variáveis analisadas em cada modelo.

As variáveis de confusão associadas ao desfecho foram previamente definidas com base nas evidências da literatura, como: idade, sexo, estadiamento tumoral, comprometimento linfonodal. E posteriormente foram incluídas na análise multivariada com o objetivo de controlar os possíveis fatores de confusão e minimizar distorções associadas ao desfecho.

## 7.RESULTADOS

Para a constituição total da amostra foram resgatados 189 prontuários registrados no RHC do AJHC – ACCG durante o período de 2006 a 2018. No entanto, do número total de prontuários, 16 foram excluídos por ausência de dados mínimos, 20 por se tratar de neoplasias malignas diferentes do carcinoma de nasofaringe e 3 por se tratar de carcinoma, porém em outras localizações diferentes da nasofaringe (figura 6). Dessa forma, permaneceram 150 participantes elegíveis incluídos na análise.

Figura 6 – Fluxograma do estudo



Fonte: O autor, 2026.

### 7.1.Dados Sociodemográficos

A tabela 1 sumariza os dados sociodemográficos dos participantes incluídos no estudo. Observa-se que a idade mediana foi de 51 anos, com valor mínimo de 14 anos e máximo de 89 anos. Em relação ao sexo, 63,3% (n=95/150) foram do sexo masculino. Quanto a cor de pele/raça, 56,7% (n=85/150) dos participantes se declararam como pardos. Sobre o estado civil observou-se que a maioria dos participantes eram casados, cerca de 47,3% (71/150) seguidos por solteiros com cerca de 38,1% (57/150).

Quanto ao hábito tabagista, 44% (66/150) relataram que nunca foram fumantes, enquanto 40,7% (61/150) relataram ser tabagistas. Em relação a quantidade de cigarros por dia, foi encontrado uma média de 21,2 cigarros. E o tempo do hábito tabagista foi de 30 anos.

Ao que se refere a ocupação dos participantes, 32,7% (49/150) relataram que não possuíam nenhuma ocupação, 24,0% (36/150) possuíam profissões relacionadas ao comércio, enquanto 15,3% (23/150) a serviços agropecuários e 13,3% (20/150) a construção civil e indústria.

Tabela 1 – Dados Sociodemográficos

	<b>Total (n=150) N (%)</b>
<b>Idade</b>	
Mediana	51 (14 – 89)
14 – 28	32 (21,3%)
29 – 45	27 (18,0%)
46 – 60	54 (36,0%)
≥ 60	37 (24,7%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	55 (36,7%)
Masculino	95 (63,3%)
<b>Cor de Pele/Raça</b>	
Branco	56 (37,3%)
Pardo	85 (56,7%)
Negro	9 (6%)

Amasiado	8 (5,3%)
Casado	71 (47,3%)
Divorciado	6 (4,0%)
Solteiro	57 (38,1%)
Viúvo	8 (5,3%)
<b>Tabagismo</b>	
Não	66 (44,0%)
Sim	61 (40,7%)
Dados ausentes	23 (15,3%)
<b>Quantidade de tabagismo/dia</b>	
Média	21,2 (±13,4)
<b>Tempo do Hábito tabagista/ anos</b>	
Mediana	30 (5 – 70)
<b>Etilismo</b>	
Nunca	82 (54,6%)
Sim	19 (12,7%)
Ex	18 (12,0%)
Não informado	31 (20,7%)
<b>Ocupação (Agrupado)</b>	
Administração/Educação	7 (4,7%)
Agropecuária	23 (15,3%)
Comércio	36 (24%)
Construção/Indústria	20 (13,3%)
Saúde	6 (4%)
Sem Ocupação	49 (32,7%)
Transporte	6 (4%)
Não informado	3 (2%)

## 7.2.Dados clínico-patológicos e de sinais e sintomas

A tabela 2 representa os dados clínico-patológicos dos participantes. O tempo de evolução da lesão relatado pelos pacientes obteve uma mediana de 5,5 meses. No momento da primeira consulta médica 62% (93/150) dos participantes apresentavam clinicamente linfonodomegalias cervicais, exclusivamente, enquanto 17,3% (26/150) apresentavam a ausência de manifestações clínicas aparentes.

O estadiamento tumoral TNM foi descrito para todos os participantes. Quanto ao tamanho do tumor (T) observa-se que 34,7% (52/150) dos participantes foram estadiados como T4. A presença de metástases locorregionais (N) foi de 34,7% referente ao estadiamento N3. Metástases a distância ocorreram em 2,0% (3/150).

Em relação as variantes microscópicas do CNF, o CNFNQ foi o mais frequente, representando 49,3% (74/150) da amostra total, seguido pelo carcinoma indiferenciado 32% (48/150). Acerca da pesquisa de infecção pelo EBV, foi realizada em 20% (30/150) dos participantes, na qual 53,3% (16/30) foram negativos e 46,7% (14/150) foram positivos para o EBV. A pesquisa quanto ao HPV foi realizada em 6,6% (10/150) dos participantes, sendo que 80,0% (8/10) foi negativo e 20,0% (2/10) foi positivo.

Tabela 2 – Dados Clínico-patológicos

	<b>Total (n=150)</b>
	<b>N (%)</b>
<b>Tempo de evolução</b>	
Mediana (meses)	5,5 (1 – 36)
<b>Aspecto Clínico</b>	
Ausência de manifestações clínicas aparentes	26 (17,3%)
Linfonodomegalia cervical unilateral ou bilateral	93 (62,0%)
Linfonodomegalia cervical e abaulamento em palato	3 (2,0%)
Linfonodomegalia cervical e lesões visíveis em	18 (12,0%)
Dado ausente	10 (6,7%)

#### **T (Tamanho tumoral)**

T1	18 (12,0%)
T2	36 (24%)
T3	29 (19,3%)
T4	52 (34,7%)
TX	15 (10%)
<b>N (Metástase loco-regional)</b>	
N0	18 (12%)
N1	28 (18,7%)
N2	32 (21,3%)
N3	52 (34,7%)
NX	20 (13,3%)
<b>M (Metástase a distância)</b>	
M0	74 (49,3%)
M1	3 (2,0%)
MX	73 (48,7%)
<b>Variante Microscópica</b>	
Carcinoma Queratinizante	19 (12,7%)
Carcinoma Não Queratinizante Indiferenciado	74 (49,3%)
Carcinoma Não Queratinizante Diferenciado	8 (5,3%)
Carcinoma Indiferenciado de Células Basalóides	1 (0,7%)
Carcinoma Indiferenciado	48 (32,0%)
<b>Pesquisa de EBV</b>	
Negativo	16 (10,7%)
Positivo	14 (9,3%)
Dado ausente	120 (80%)
<b>Pesquisa de HPV</b>	
Negativo	8 (5,3%)
Positivo	2 (1,3%)
Dado ausente	140 (93,4%)

A tabela 3 apresenta a influência da infecção pelo EBV nos tipos de variantes microscópicas do CNF, no entanto não foi possível observar nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,985$ ).

Tabela 3 – Relação entre EBV e as variantes microscópicas

<b>Variante Microscópica</b>	<b>EB V -</b>	<b>EBV</b>	<b>EBV (+/-)</b>	<b>Valor de</b>
Carcinoma Indiferenciado	5	4	9	
Carcinoma Não Queratinizante (agrupado)	10	9	19	0,985
Carcinoma Queratinizante	1	1	2	

\*\*Teste do Qui-quadrado.

A tabela 4 apresenta os sinais e sintomas relatados pelos participantes na primeira consulta no CACON. A sintomatologia dolorosa estava presente em 43,3% (65/150) dos participantes. A obstrução nasal e a epistaxe foi observada em 21,3% (32/150) e 17,3% (26/150) participantes, respectivamente. A cefaleia foi relatada em 16,7% (25/150) da amostra total. Otolgia estava presente em 14,7% (22/150). A paralisia dos nervos cranianos foi identificada em 2,7% (5/150) dos participantes.

Tabela 4 – Sinais e Sintomas relatados na primeira consulta no CACON.

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Total (n=150)</b>
	<b>N (%)</b>
Cefaléia	25 (16,7%)
Diplopia	5 (3,3%)
Disfagia	16 (10,7%)
Dispneia	8 (5,3%)
Edema em face	1 (0,7%)
Epistaxe	26 (17,3%)
Obstrução nasal	32 (21,3%)
Obstrução no ouvido	3 (2,0%)
Odinofagia	7 (4,7%)

Otalgia	22 (14,7%)
Paralisia dos nervos cranianos	4 (2,7%)
Parestesia em Face	5 (3,3%)
Perda da visão	1 (0,7%)
Ptose palpebral	3 (2,0%)
Rinorreia	5 (3,3%)
Sintomatologia dolorosa	65 (43,3%)
Surdez	10 (6,7%)
Trismo	7 (4,7%)
Voz anasalada	9 (6,0%)

### 7.3. Exames solicitados para o auxílio no diagnóstico e estadiamento clínico do CNF

A Tabela 5 mostra que 45,3% (68/150) dos casos de CNF foi necessário a técnica de imunohistoquímica para auxiliar no diagnóstico microscópico final dos participantes. Dos painéis de imunohistoquímica solicitados, o AE1/AE3 foi o marcador mais frequente, observado em 100% (68/68) dos painéis, seguido dos anticorpos P63 (66,1% - 45/68) e CD-45 (49,9% - 34/68).

Tabela 5 – Marcadores mais solicitados nos painéis de imunohistoquímica

	<b>Total (n=150)</b>
	<b>N (%)</b>
<b>Imunohistoquímica</b>	
Sim	68 (45,3%)
Não	82 (54,7%)
<b>Marcadores mais solicitados</b>	
AE1/AE3	68 (100%)
P63	45 (66,1%)

Ki67	21 (30,8%)
CD-45	34 (49,9%)
CAM 5.2	22 (32,3%)
CK-20	20 (29,3%)
CD-20	11 (16,1%)
Cromogranina A	7 (10,2%)
S-100	6 (8,7%)
CK- 5/6	14 (20,5%)
CK – 7	23 (33,8%)
CD – 56	4 (5,8%)
Fator de Transcrição da Tireoide	6 (8,8%)

A tabela 6 representa os exames solicitados para o diagnóstico e estadiamento clínico do CNF. O maior número de solicitações foi referente a Tomografia computadorizada de pescoço, sendo solicitada em 38% dos casos (57/150), seguida pela videonasolaringoscopia em 23,3% (35/150) e Tomografia computadorizada de seios da face em 20,7% (31/150). Quanto as ressonâncias magnéticas, a de crânio foi a mais solicitada, em cerca de 9,3% (14/150) dos pacientes.

Tabela 6 – Exames solicitados para o estadiamento clínico do CNF

<b>Exames solicitados</b>	<b>Total (n=150) N (%)</b>
Ressonância Magnética de Crânio	14 (9,3%)
Ressonância Magnética de Face	1 (0,7%)
Ressonância Magnética de Pescoço	6 (4,0%)
Ressonância Magnética de Seios da Face	2 (1,3%)
Tomografia Computadorizada de Crânio	9 (6,0%)
Tomografia Computadorizada de Face	16 (10,7%)
Tomografia Computadorizada de Pescoço	57 (38,0%)
Tomografia Computadorizada de Seios da Face	31 (20,7%)

Ultrassonografia Cervical	7 (4,7%)
Videonasolaringoscopia	35 (23,3%)

#### 7.4.Tratamento do CNF

A tabela 7 sumariza as variáveis relacionadas ao tratamento do CNF. O tratamento oncológico foi realizado em 84,7% (127/150) dos participantes. O protocolo terapêutico mais utilizado foi a QRT em 64,7% (97/150) dos participantes, no entanto 8,0% (12/150) dos participantes receberam o tratamento cirúrgico associado com as terapias adjuvantes (QT e RT). O tipo de QT mais frequente foi a QT concomitante em 40% (60/150) dos participantes. Em relação a RT o tipo de RT mais empregado foi a 3D em

78,7% (118/150).

Tabela 7 – Protocolos de tratamento para o CNF

	<b>Total (n=150) N (%)</b>
<b>Protocolo Terapêutico</b>	
Cirurgia exclusiva	1 (0,7%)
Cirurgia + QT + RT	12 (8,0%)
QT exclusiva	6 (4,0%)
QRT	97 (64,7%)
RT exclusiva	11 (7,3%)
Não realizou nenhum tratamento*	23 (15,3%)
<b>Tipo de cirurgia</b>	
Ressecção do tumor	6 (4,0%)
Esvaziamento cervical	7 (4,7%)
<b>Quimioterapia</b>	
Realizou	115 (76,7%)
Não Realizou	35 (23,3%)
<b>Tipo de Quimioterapia</b>	

QT concomitante	60 (40,0%)
QT exclusiva	6 (4,0%)
QT neoadjuvante	18 (12,0%)
QT neoadjuvante e concomitante	31 (20,7%)
<b>Protocolo de Quimioterapia</b>	
CDDP**	108 (72,0%)
5FU + CDDP***	6 (4,0%)
Docetaxel + CDDP	1 (0,7%)
<b>Radioterapia</b>	
Realizou	120 (80,0%)
Não Realizou	30 (20,0%)
<b>Protocolo de RT</b>	
2D	1 (0,7%)
3D	118 (78,7%)
IMRT	1 (0,7%)

\*Perda de seguimento antes do começo do tratamento. \*\*CDDP significa cisplatina.

\*\*\*Protocolo de 5-fluoracil e a cisplatina combinados.

### 7.5. Efeitos adversos do tratamento antineoplásico e o acompanhamento multidisciplinar

Em relação aos efeitos adversos do tratamento antineoplásico, estes foram dispostos na tabela 8. Os efeitos adversos mais frequentes relatados pelos participantes foi a MO, presente em 48,0% (72/150), da amostra, seguido pela disfagia em 36,7% (55/150), xerostomia em 26,0% (39/150) e radiodermite cervical em 24,7% (37/150) participantes.

Tabela 8 – Efeitos adversos do tratamento antineoplásico

	<b>Total (n=150)</b>
	<b>N (%)</b>
<b>Efeitos adversos</b>	
Astenia	6 (4,0%)
Disfagia	55 (36,7%)

Disgeusia	9 (6,0%)
Hipoacusia	1 (0,7%)
Mucosite Oral	72 (48,0%)
Náuseas	19 (12,7%)
Neuropatia	2 (1,3%)
Neutropenia	5 (3,3%)
Riodermite cervical	37 (24,7%)
Rouquidão	4 (2,7%)
Xerostomia	39 (26,0%)

A tabela 9 traz os serviços que atuaram de forma multidisciplinar durante o tratamento dos participantes. Dentre eles 80,0% (120/150) passaram pelo serviço da enfermagem e 78,0% (117/155) foram no serviço da odontologia. No que se refere ao uso de sonda, 23,3% dos participantes tiveram a necessidade do uso, na qual 12% (18/155) foi necessário o uso da gastrostomia e 11,7% (17/155) a sonda naso-enteral.

Tabela 9 – Acompanhamento com serviço multidisciplinar e necessidade de sonda naso-enteral ou gastrostomia

	<b>Total (n=150)</b>
	<b>N (%)</b>
<b>Serviço</b>	
Assistente Social	50 (33,3%)
Enfermagem	120 (80,0%)
Fonoaudiologia	6 (4,0%)
Nutricionista	57 (38,0%)
Odontologia	117 (78,0%)
Psicologia	36 (24,0%)
<b>Necessidade de sonda</b>	<b>35 (23,3%)</b>
<b>Tipo de sonda</b>	
Naso-Enteral	17 (11,3%)

A tabela 10 mostra a adesão ao protocolo odontológico e a interrupção no tratamento radioterápico devido aos efeitos adversos. A adesão ao PPO foi realizada por 38,0% (57/150) dos participantes, a adesão do PPO + TFBM foi presente em 40,0% (60/150). Em relação a interrupção da RT, observou-se que 33,3% (40/120) dos participantes que fizeram a radioterapia tiveram o tratamento interrompido, sendo a MO o motivo mais frequente entre os efeitos adversos, presente em 9,4% (14/150) dos participantes, seguido da dermatite cervical em 6,7% (10/155). A média de dias suspensos da RT foi de 9,59 dias.

Tabela 10 – Adesão ao PPO e interrupção do tratamento radioterápico

	<b>Total (n=150) N (%)</b>
<b>Adesão ao protocolo odontológico</b>	
Aderiu ao PPO	57 (38,0%)
Aderiu ao PPO + TFBM	60 (40,0%)
Não aderiu ao PPO	33 (22,0%)
<b>Interrupção da RT</b>	<b>40 (26,7%)</b>
<b>Motivo da Interrupção</b>	
Disfagia	2 (1,3%)
Interrupção pelo paciente	3 (2,0%)
Interrupção pelo serviço	2 (1,3%)
Mucosite oral	14 (9,4%)
Mucosite e Dermatite	6 (4,0%)
Radiodermite Cervical	10 (6,7%)
Dado ausente	3 (2,0%)
<b>Interrupção da radioterapia (dias)</b>	
Média	9,59 ( $\pm$ 5,2)

A tabela 11 relaciona a quantidade de participantes que interromperam a RT por efeitos adversos orais em relação a adesão do PPO. No entanto não foi possível observar nenhuma diferença estatisticamente relevante ( $p=0,189$ ).

Tabela 11 – Relação entre adesão ao PPO e a interrupção da RT

Adesão ao PPO	Interrupção da RT			Valor de $p^*$
	Não	Sim	Total	
Não aderiu ao PPO	31	2	33	0,189
Aderiu ao PPO	49	8	57	
Aderiu ao PPO + TFBM	48	12	60	

\*Teste do Qui-quadrado.

## 7.6. Análises de sobrevida

A tabela 12 apresenta os dados referentes a ocorrência da recidiva, tempos de SLD e SG e desfecho. Durante o período de acompanhamento, ocorreram 84 (56,0%) óbitos, enquanto 66 (44,0%) pacientes permaneceram vivos ao final da análise. Nota-se que 21,3% (32/150) dos participantes apresentaram recidiva ao longo de 5 anos, sendo 20 (62,5%) metástase a distância. Quanto ao local de recidiva, linfonodo cervical (37,5%), pulmão (15,6%) e osso (12,5%) foram os mais frequentes. A recidiva envolvendo múltiplos órgãos ocorreu em 25,0% dos pacientes. A taxa de SLD foi de 74,6%, com estimativa média de 111,69 meses (IC 95%: 94,40 – 128,98). A taxa de SG foi de 44,5%, com estimativa média de 77,16 meses (IC 95%: 62,64 – 91,69).

Tabela 12 – Análise de recidiva locorregional e metástase a distância, SLD e SG

	Total (n=150) N (%)
<b>Desfecho</b>	
Óbito	84 (56,0%)
Vivo	66 (44,0%)
<b>Recidiva</b>	32 (21,3%)



Regional	12 (37,5%)
Distância/metástase	20 (62,5%)
<b>Local da recidiva</b>	
Fígado	2 (6,25%)
Linfonodo cervical	12 (37,5%)
Óssea	4 (12,5%)
Pulmão	5 (15,6%)
Sistema Nervoso Central	1 (3,15%)
Diversos órgãos	8 (25,0%)
<b>SLD</b>	
Taxa de SLD	74,6%
Estimativa média (em meses)	111,69 ( $\pm 8,8$ )
IC 95%	94,40 – 128,98
<b>SG (meses)</b>	
Taxa de SG	44,5%
Estimativa média (em meses)	77,16 ( $\pm 7,4$ )
IC 95%	62,64 – 91,69

As figuras 7 a 13 apresentam os gráficos com as curvas de sobrevida relacionadas a SG e SLD. Observa-se que sobre a SG foi encontrado significância estatística em relação a T ( $p < 0,01$ ), N ( $p < 0,01$ ), idade ( $p = 0,028$ ), sexo ( $p = 0,020$ ) e adesão ao PPO ( $p < 0,01$ ). Já em SLD foi notada apenas significância estatística em relação a metástase a distância ( $p < 0,01$ ).

Figura 7 – Curvas de SG considerando o estadiamento clínico TNM. Teste de Long-Rank: T ( $p < 0,01$ ); N ( $p < 0,01$ ); M ( $p = 0,104$ )

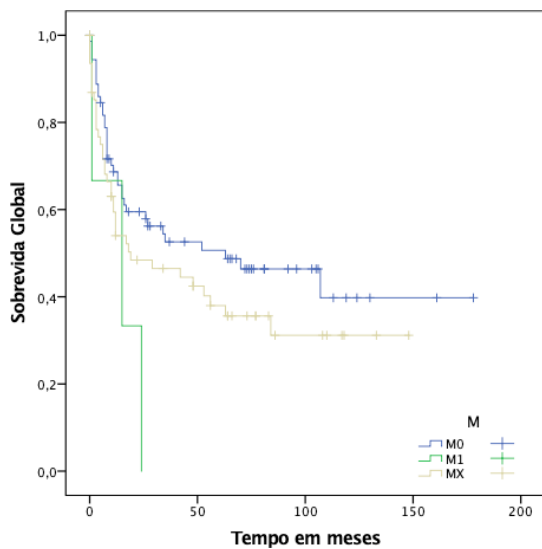
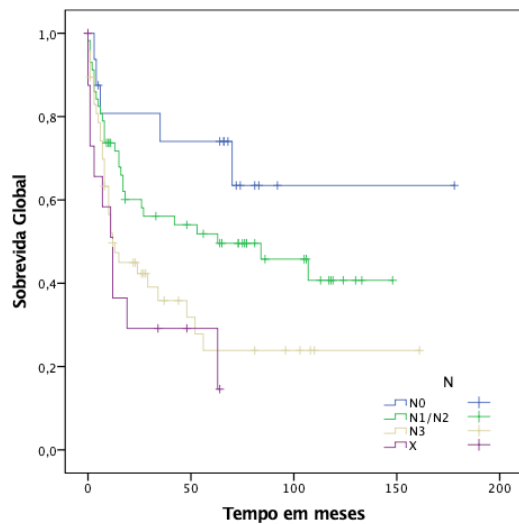
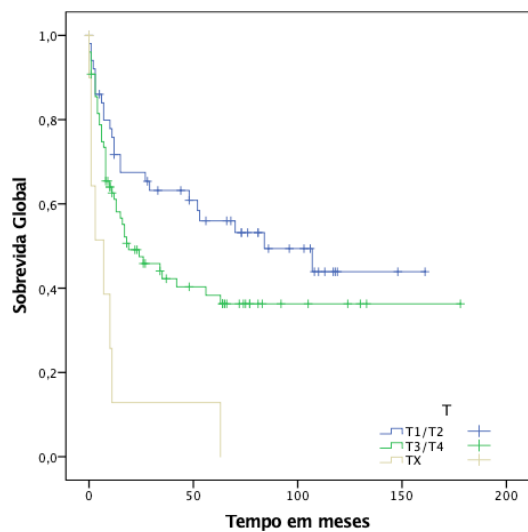


Figura 8 – Curvas de SLD considerando o estadiamento clínico TNM. Teste de Long-Rank :T (p=0,802); N (p=0,710); M (p<0,01)

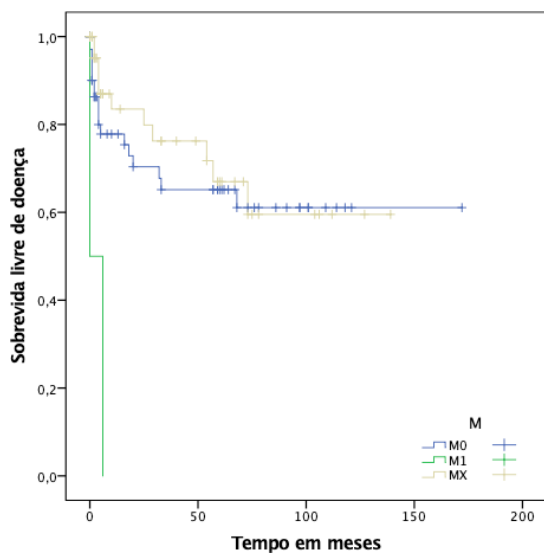
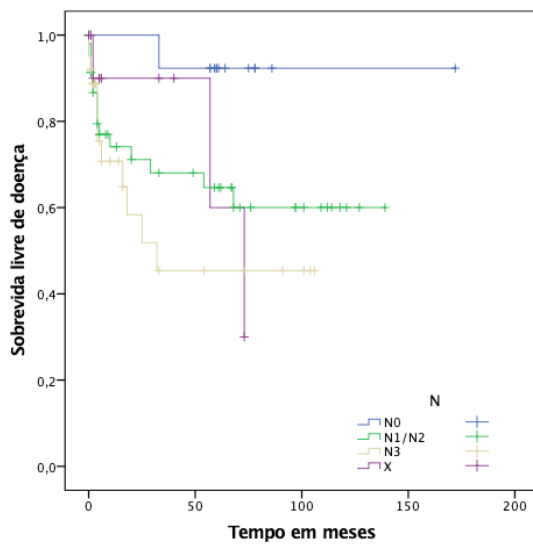
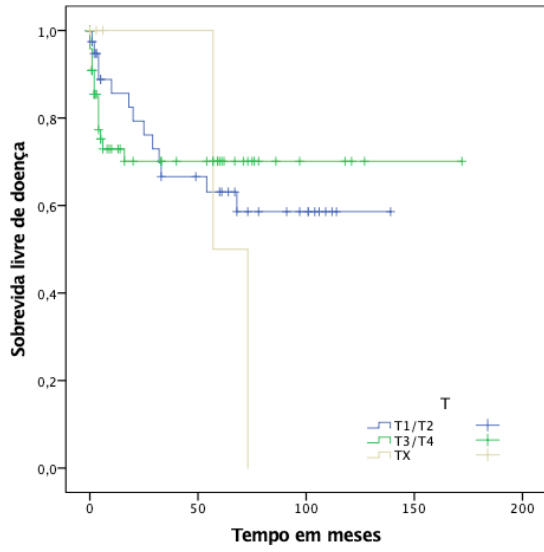


Figura 9-Curvas de SG considerando dados sociodemográficos. Teste de Long-Rank: Idade ( $p=0,028$ ); Sexo ( $p=0,020$ ); Tabagismo ( $p=0,089$ )

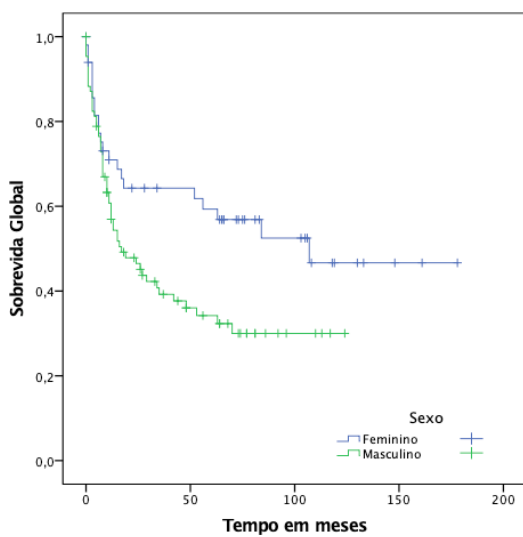
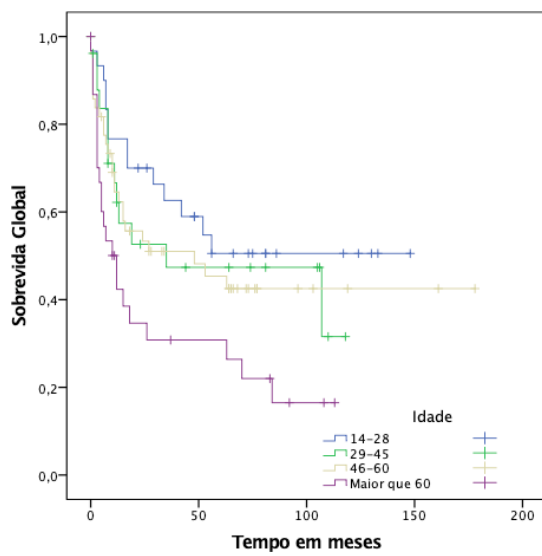
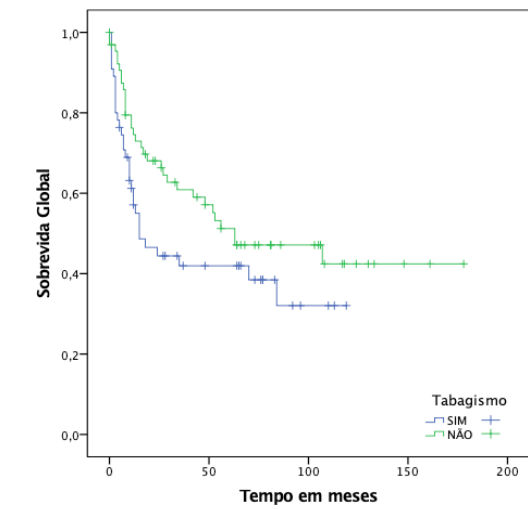


Figura 10-Curvas de SLD considerando dados sociodemográficos. Teste de Long-Rank: Idade ( $p=0,690$ ); Sexo ( $p=0,130$ ); Tabagismo ( $p= 0,758$ );

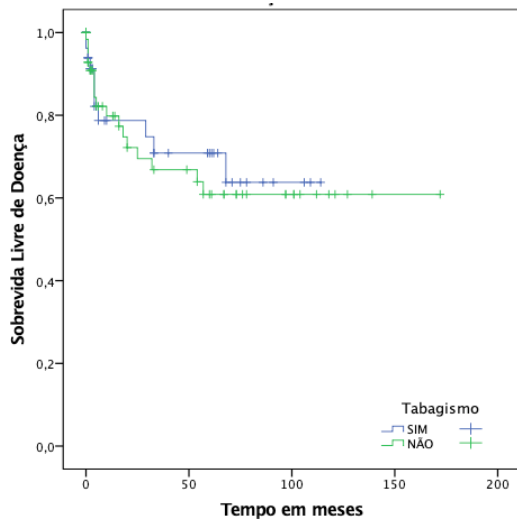
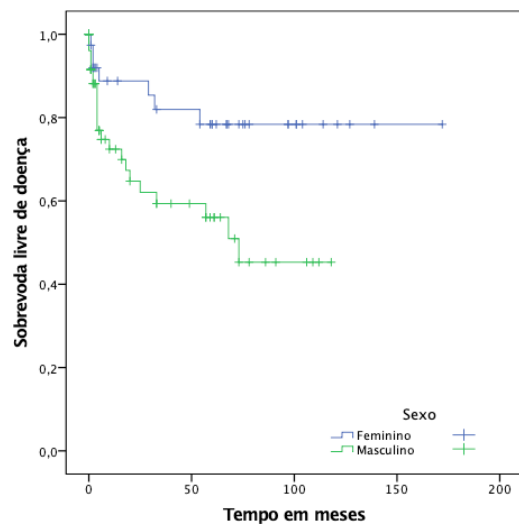
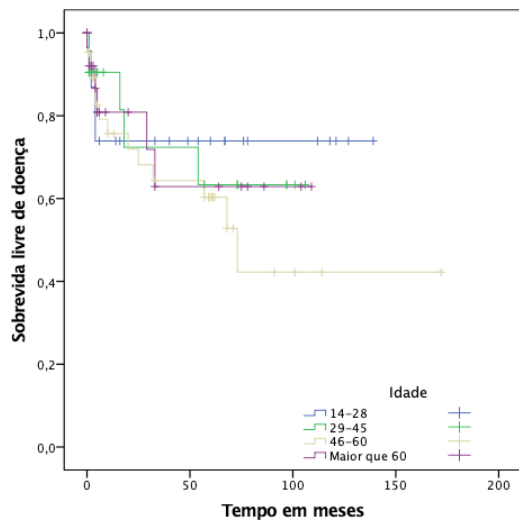


Figura 11 – Curvas de SG e SLD considerando as variantes microscópicas.  
Long-Rank: SG ( $p=0,227$ ); SLD ( $p=0,794$ )

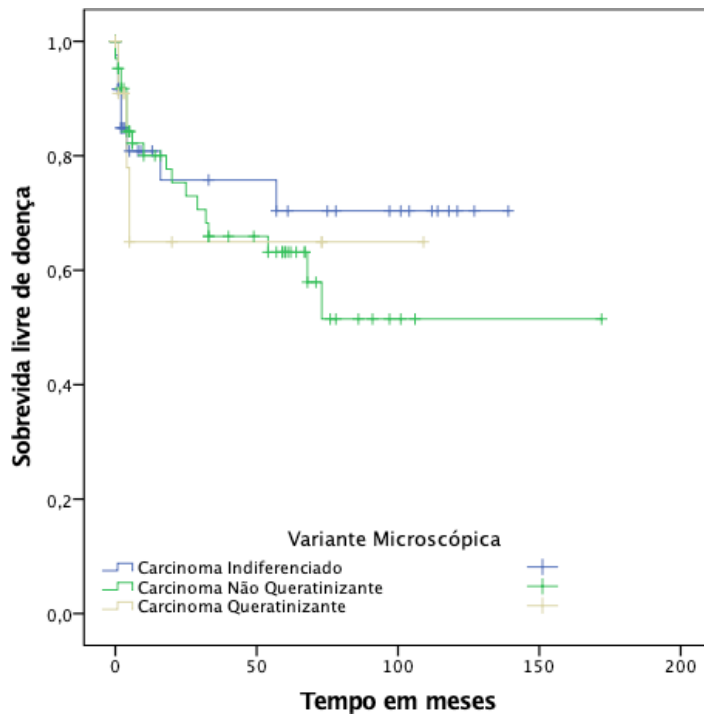
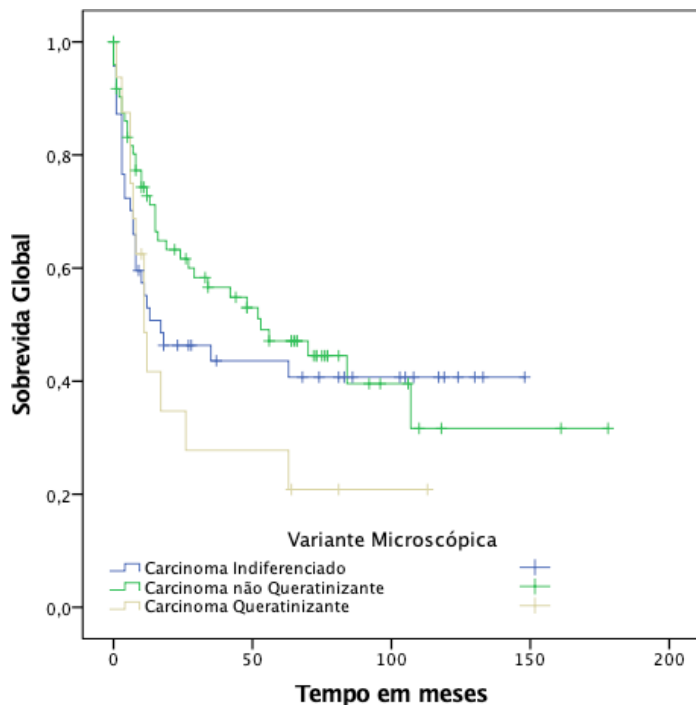


Figura 12 – Curvas de SG e SLD considerando a infecção pelo EBV. Long – Rank: SG (p=0,652); SLD (p=0,339)

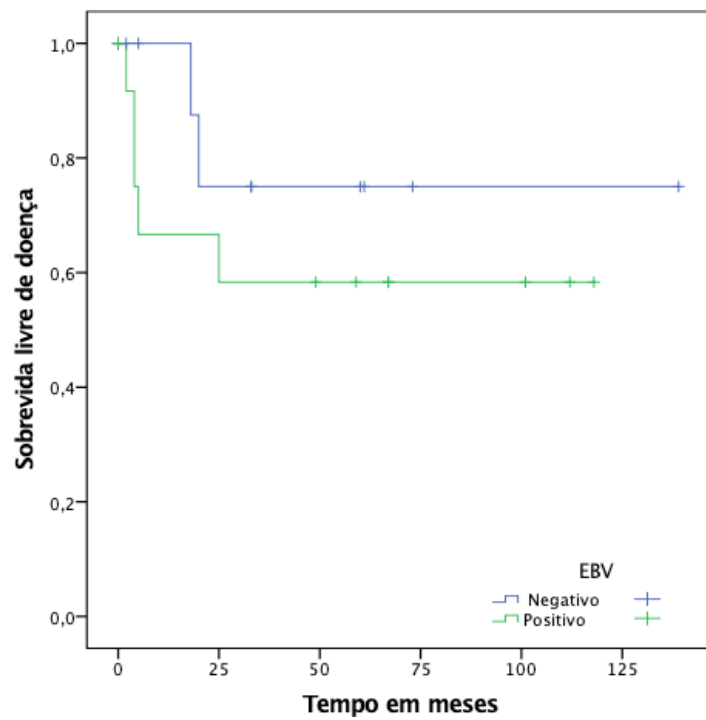
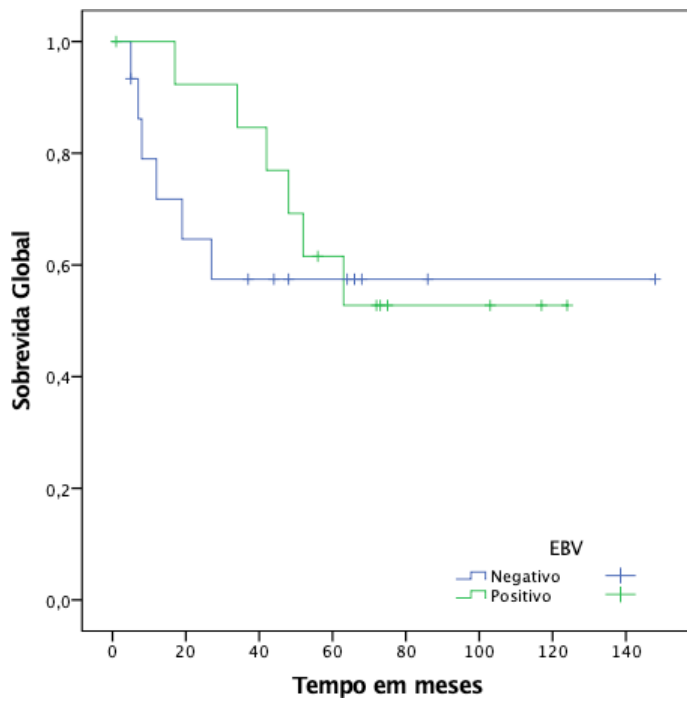
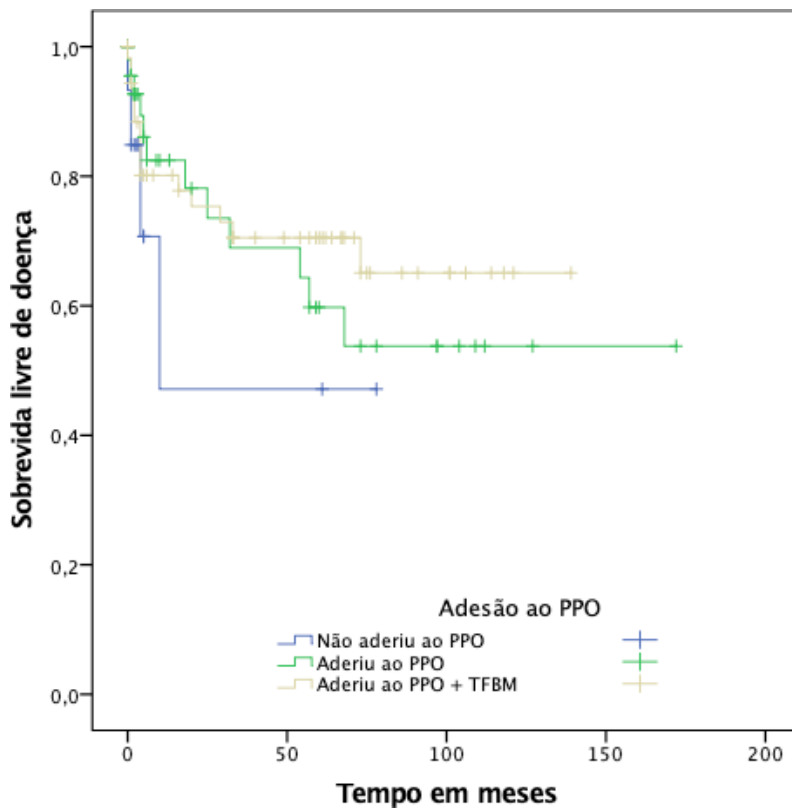
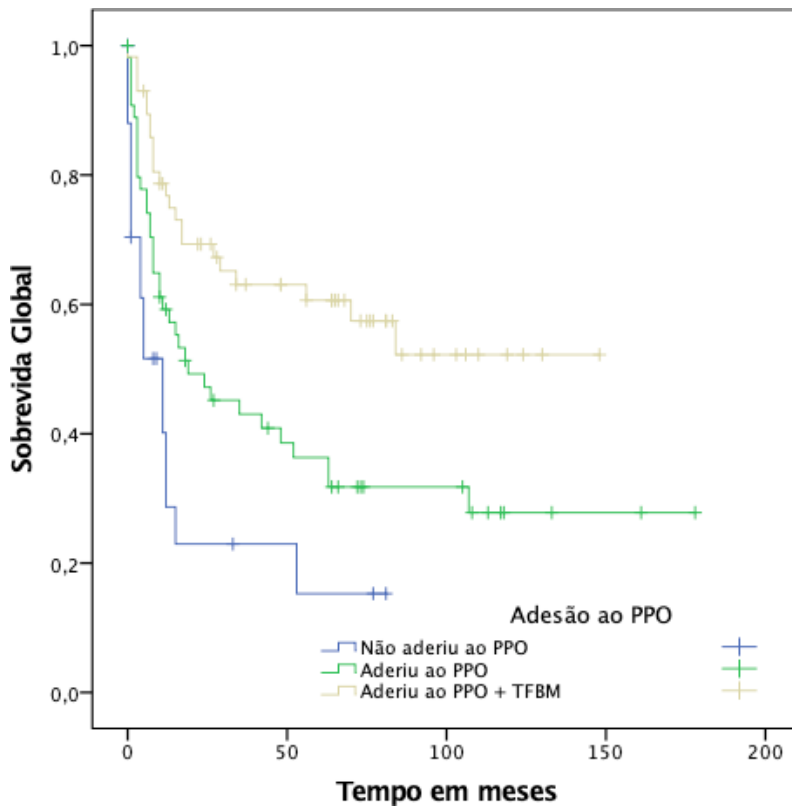


Figura 13 – Curvas de SG e SLD considerando a adesão ao PPO. Long – Rank: SG ( $p < 0,01$ ); SLD ( $p = 0,440$ )



A tabela 13 apresenta a análise multivariada por regressão de Cox. Ao analisar a tabela observa-se que a idade não demonstrou significância global, no entanto a faixa etária 46 – 60 anos apresentou menor risco de óbito em relação aos pacientes com mais de 60 anos de idade ( $p=0,018$ ). Em relação ao gênero, o sexo feminino apresentou melhor prognóstico com 41% menor risco de óbito quando comparado ao sexo masculino (HR= 0.585; IC95%: 1.543 – 6,237;  $p=0,045$ ). O estadiamento T avançado (T3/T4 e Tx) esteve associado a pior sobrevida global quanto comparado a T1/T2 ( $p=0,025$ ). O estadiamento N3 também foi um fator prognóstico independente, com três vezes maior o risco de óbito (HR=3.707; IC95%: 1.401 – 9.811;  $p=0,008$ ). Ao que se refere a adesão ao PPO, observou-se que a não adesão ao PPO triplicou o risco de óbito quando comparada a adesão do PPO + TFBM (HR=3,102; IC95%: 1,543 – 6,237;  $p=0,001$ ). Em relação a SLD a análise multivariada não encontrou nenhum valor estatisticamente significativo.

Tabela 13 – Análise multivariada dos fatores de prognóstico relacionados aos desfechos de SG

<b>Multivariada</b>			
<b>Variáveis</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>			<b>0,076</b>
14 – 28	0,549	0,267; 1,129	0,103
29 – 45	0,501	0,251; 1,002	0,051
46 – 60	0,499	0,280; 0,889	<b>0,018*</b>
>60	1	Ref	
<b>Sexo</b>			<b>0,045*</b>
Masculino	1	Ref	
Feminino	0,585	0,347; 0,988	<b>0,045*</b>
<b>T</b>			<b>0,025*</b>
T1/T2	1	Ref	
T3/T4	1,764	1,052; 2,956	<b>0,031*</b>
Tx	2,854	1,197; 6,804	<b>0,018*</b>
<b>N</b>			<b>0,021*</b>
N0	1	Ref	
N1/N2	1,946	0,744; 5,089	0,175
N3	3,707	1,401; 9,811	<b>0,008*</b>
Nx	2,871	0,948; 8,690	0,062
<b>Adesão ao PPO</b>			<b>0,005*</b>
Não aderiu	3,102	1,543; 6,237	<b>0,001*</b>

Aderiu ao PPO	1,9 63	1,069; 3,278	<b>0,02 8*</b>
Aderiu ao PPO + TFBM	1	Ref	

---

\*Análise multivariada: Regressão de Cox; HR: *Hazard Ratio*; Ref: valor de referência

## 8. DISCUSSÃO

Este estudo caracteriza o perfil sociodemográfico e clínico-patológico e aponta os principais fatores que influenciam na sobrevida dos pacientes diagnosticados com CNF e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Sistema Único de Saúde (SUS). Os principais desfechos avaliados foram a SG e SLD. A idade, sexo, estadiamento T e N e adesão ao PPO foram os fatores que influenciaram na SG, com diferenças estatisticamente significativas. Em relação a SLD foi encontrado diferença estatisticamente significativa em relação ao estadiamento M. Além disso, o sexo, estadiamento T e N e adesão ao PPO foram fatores de prognóstico independentes associados a SG.

Neste estudo, a SG foi significativamente maior em mulheres quando comparada com homens e na análise multivariada, observou-se que o gênero feminino possuía 41% menor risco de óbito. Esses achados estão alinhados com outros estudos que relataram o melhor prognóstico no sexo feminino (CUI et al., 2023; LI et al., 2021). Estudos demonstram que a maior sobrevida do sexo feminino pode estar relacionada a fatores biológicos, como o hormônio estrogênio, que atua como fator de proteção para este grupo (OUYANG et al., 2015; XIE et al., 2013). A idade avançada, independente do sexo, também foi um fator negativo de prognóstico relacionado a sobrevida, no entanto não foi um fator de prognóstico independente. ALSAVAF et al., (2025) encontrou resultados semelhantes em seu estudo, na qual relacionou a menor tolerância aos tratamentos e alterações de farmacodinâmica e farmacocinética em pacientes mais velhos. O tabagismo não foi associado a menor SG, o que contrapõe aos estudos de ALSAVAF et al., 2025; e SUN et al., 2021. Esse achado pode ser explicado devido a etiologia multifatorial do CNF, como a infecção pelo EBV, predisposição genética e hábitos de vida (DIAS et al., 2022), uma vez que cerca de 40% dos participantes deste trabalho nunca foram tabagistas.

O estadiamento foi um fator de prognóstico independente com significância estatística, associado ao pior prognóstico, quando comparado pacientes em estadio avançado (T3/T4 e N3) com pacientes em estadio inicial

(T1/T2 e N0). Vários outros estudos (ALSAVAF et al., 2025; CANTÙ et al., 2023; REFFAI et al., 2021; ZAHU et al., 2025;) também evidenciaram este achado. Quanto ao estadiamento M foi encontrado diferença estatisticamente significativa em relação a SLD e este dado corrobora com o estudo SITI-AZRIN et al., (2017) que associou a menor SLD à presença de metástase a distância.

Com relação a adesão ao PPO, observou-se que a adesão influenciava independentemente no prognóstico, com maior SG em comparação aos não aderentes. Esse achado está em concordância com PAIVA et al., (2024), que relaciona a melhor alimentação, ganho de peso e menor interrupção ao tratamento por complicações orais ao efeito analgésico, ação no reparo e modulação do processo inflamatório que contribui para a melhor qualidade de vida e melhor prognóstico (PAIVA et al., 2024). Em contrapartida não foi encontrado diferença estatisticamente significativa em relação a interrupção da RT, o que diverge de MORAIS et al., (2020) na qual foi observado uma menor interrupção da RT associada a MO quando associado ao PPO e TFBM. A disparidade desses achados pode ser justificada devido a diferença de metodologia entre os estudos, uma vez que no estudo prospectivo os pacientes puderam ser acompanhados diariamente e a TFBM foi realizada todos os dias, obtendo maior controle dos efeitos adversos e enquanto no nosso estudo não há a informação sobre a quantidade de sessões.

É importante salientar que a infecção pelo EBV e o tipo de variante histológica não foram marcadores de prognóstico significativos. Esses resultados contrariam vários estudos que mostraram a variante CNFNQ associada a maior SG e SLD, quando comparada com a variante CNFQ e a infecção pelo EBV como marcadores favoráveis de prognóstico relacionado a maior SG (ALSAVAF et al., 2025; CANTÙ et al., 2023; GOSHTASBI et al., 2021; GUO et al., 2024; SCHIESS et al., 2024). Em nosso estudo a reduzida investigação de EBV pode ser um viés do estudo que impossibilita afirmar a sua relação com o prognóstico. Já o melhor prognóstico do CNFNQ pode estar relacionado a maior rádio-quimiossensibilidade como proposto por REDDY et al., (1995). Outro ponto é a relação já descrita na literatura do CNFNQ com o EBV (DIAS et al., 2022; EDUARDO et al., 2010; GIHBID et al., 2023; REFFAI et

al., 2021; RUUSKANEN et al., 2019; SVAJDLER et al., 2016) no entanto, neste trabalho não foi encontrada nenhuma associação entre o EBV e qualquer variante histológica. Essa discrepância entre resultados pode estar relacionada a metodologia retrospectiva do estudo que apresentou baixa testagem de EBV e ausência de uma boa descrição dos aspectos histomorfológicos dos espécimes cirúrgicos.

A amostra apresentou idade entre 14 e 89 anos. Esse achado está em consonância com os estudos de DIAS et al., 2022; REFFAI et al., 2021; e SCHIESS et al., 2024. Curiosamente, 21,3% da amostra eram pacientes entre 14 e 28 anos, o que sugere que o CNF pode se manifestar em pacientes jovens possivelmente em função de fatores genéticos e da exposição ao EBV em idades precoces (XIE et al., 2013). Observou-se, também, maior prevalência do sexo masculino, que pode ser atribuída a maior exposição a fatores de risco como substâncias tóxicas, aspectos ocupacionais/profissionais e o tabagismo (LONG et al., 2017; XUE et al., 2013).

Em relação aos dados clínicos – patológicos, o aspecto clínico mais comum descrito nesse estudo foi a presença da linfonomegalia cervical, seguida por sinais rinológicos, otológicos, cefaléia e o envolvimento neurológico. Esses achados corroboram com os estudos de GIHBID et al., 2023; OGUN et al., 2020; REFFAI et al., 2021. Quanto ao estadiamento clínico, mais da metade dos participantes foram diagnosticados em estadio avançado. Esse resultado foi semelhante em estudos conduzidos em países de grande incidência (LIU et al., 2024; LIANG et al., 2025). Desse modo, compreende-se que o estadiamento avançado não está restrito apenas a regiões endêmicas, e sim ao comportamento clínico silencioso do CNF e da predominância de sinais clínicos inespecíficos.

Nesse estudo, o subtipo histológico CNFNQ indiferenciado foi o mais prevalente, presente em 49,3% da amostra total. Esse achado corrobora com outro estudo brasileiro de DIAS et al., (2022). Além disso, estudos realizados no continente africano e europeu, também mostraram resultados semelhantes (GIHBID et al., 2023; REFFAI et al., 2021; RUUSKANEN et al., 2019; SVAJDLER et al., 2016; EDUARDO et al., 2010). Em contrapartida, outro

estudo realizado nos EUA mostrou que americanos brancos de origem não hispânica a variante CNFQ foi mais prevalente (WANG et al., 2022). Uma hipótese para a grande prevalência do subtipo CNFNQ indiferenciado no Brasil mesmo não sendo uma área de grande incidência, pode ser explicada devido a miscigenação encontrada no país, principalmente devido a colonização europeia e a vinda de mão de obra do continente africano (DIAS et al., 2022).

Os marcadores mais frequentes nos painéis de imuno-histoquímica foram relacionados com a diferenciação epitelial, como: AE1/AE3, P63, CAM 5.2, CK-20, CK-7. Esses achados corroboram com o estudo de MARIN et al., (2024), que avaliou o perfil imunohistoquímico do CNF na qual observou maior frequência de anticorpos solicitados relacionados ao epitélio. O que é esperado devido a origem epitelial do CNF. Curiosamente, observou-se uma recorrência dos marcadores CD45 e CD20, que são marcadores de linhagem hematolinfóide, geralmente utilizados em casos na investigação de linfomas. Esse achado é relevante porque a nasofaringe é um sítio comum para linfomas não Hodgkin em região de cabeça e pescoço, devendo sempre ser considerada como diagnóstico diferencial com o carcinoma (CHAN et al., 2017; CHO et al., 2012). Além disso o subtipo indiferenciado está associado a abundante infiltrado linfocitário, por isso essa variante histológica já foi chamada de carcinoma linfoepitelioma (PETERSON et al., 2013).

Dentre os exames de imagem utilizados para o estadiamento clínico a TC de pescoço, videonasolaringoscopia, TC de seios da face e a RM de crânio, foram os exames mais solicitados. Um estudo de CHEN et al., (2016), mostrou que a RM possibilita uma avaliação mais precisa em relação ao tamanho do tumor (T), no entanto em relação a metástase locorregional (N) a TC mostrou maior sensibilidade quando comparada a RM. OLMÍ et al., (1995), trouxe em seu estudo que tanto a TC quanto a RM são essenciais para o estadiamento clínico do CNF.

Em relação ao tratamento do CNF neste estudo, a QRT foi o protocolo mais utilizado entre os participantes. Esse achado está de acordo com os principais *Guidelines* mundiais (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* que orientam o uso da

QRT em estadios avançados (BOSSI et al., 2023; CHEN et al., 2021). Em relação a RT, grande parte dos pacientes desse estudo foram submetidos a RT 3D. Esse achado, contrapõe a literatura, visto que a IMRT se tornou o padrão-ouro para o manejo do CNF, proporcionando melhores desfechos e menos efeitos adversos quando comparado a RT 3D (CANTÙ et al., 2023). No entanto, este achado pode ser justificado visto que o IMRT foi implementado no AJHC a partir de 2021, e este trabalho compreende os pacientes diagnosticados até 2018. Em nosso trabalho a MO, disfagia, xerostomia e radiodermite foram os principais efeitos adversos relacionados com a RT, e a náusea e neutropenia a QT. O que corrobora com os resultados encontrados por CHEN et al., (2019; 2021); PENG et al., (2012); ZHANG et al., (2015) em seus estudos.

A principal limitação deste estudo está relacionada a falta de dados, especialmente informações quanto a infecção por EBV que pode ser explicada devido a falta de padronização da solicitação de marcadores para infecção de EBV para os casos de CNF do serviço de patologia do CACON. Outro ponto foi a ausência de uma reavaliação das lâminas histológicas para uma classificação mais padronizada e atualizada das variantes do CNF, pois a classificação baseou-se apenas na descrição original do laudo. Além disso, a ausência de uma metodologia mais eficaz para a classificar a adesão do paciente ao PPO.

## **9.CONCLUSÃO**

O CNF neste estudo, com relação aos aspectos sociodemográficos e clínico-patológicos foram semelhantes ao de áreas endêmicas e que idade, sexo e estadiamento avançado são os principais fatores que influenciam prognóstico do CNF relação a SG. Não foi possível relacionar a infecção pelo EBV às variantes histológicas e nem com o prognóstico, em decorrência da baixa testagem nesta amostra. A adesão ao PPO foi um fator de prognóstico positivo e independente em relação ao impacto na SG o que indica a importância do controle clínico dos efeitos adversos e o curso da doença realizado pelo estomatologista.

Estudos futuros devem ser conduzidos considerando a infecção pelo EBV, a definição histológica das variantes do CNF, fatores biológicos como infiltrado inflamatório e marcadores de evasão tumoral avaliados no microambiente tumoral para melhor compreensão do comportamento biológico dos CNF.

## 10.REFERÊNCIAS

AKRAM, N. et al. Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans. **Viral Immunology**, v. 30, n. 1, p. 20–27, jan. 2017.

AL-SARRAF, M. et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 4, p. 1310–1317, abr. 1998.

ALSAVAF, M. B. et al. Patient Characteristics and Treatment Outcomes of Nasopharyngeal Carcinoma in Nonendemic Regions. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 3, p. e251895, 26 mar. 2025.

ARMSTRONG, R. W.; KANNAN KUTTY, M.; ARMSTRONG, M. J. Self-specific environments associated with nasopharyngeal carcinoma in Selangor, Malaysia. **Social Science & Medicine. Part D: Medical Geography**, v. 12, n. 3–4, p. 149–156, jan. 1978.

BAKKALCI, D. et al. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. **Journal of Global Health**, v. 10, n. 1, p. 010405, jun. 2020.

BARRETT, D. et al. Past and Recent Salted Fish and Preserved Food Intakes Are Weakly Associated with Nasopharyngeal Carcinoma Risk in Adults in Southern China. **The Journal of Nutrition**, v. 149, n. 9, p. 1596–1605, set. 2019.

BEI, J.-X. et al. Genetic susceptibility to the endemic form of NPC. **Chinese Clinical Oncology**, v. 5, n. 2, p. 15–15, abr. 2016.

BEI, J.-X.; JIA, W.-H.; ZENG, Y.-X. Familial and large-scale case–control studies identify genes associated with nasopharyngeal carcinoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 2, p. 96–106, abr. 2012.

BENDJEMANA, K. et al. Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien. **Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer**, v. 3, n. 1, p. 59–62, fev. 2011.

BEYENE, E. T. et al. Descriptive epidemiology of nasopharyngeal carcinoma at Tikur Anbessa Hospital, Ethiopia. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, p. 540, dez. 2021.

BLANCHARD, P. et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 16, 645–655 (2015).

BLANCO, R.; AGUAYO, F. Role of BamHI-A Rightward Frame 1 in Epstein–Barr Virus-Associated Epithelial Malignancies. **Biology**, v. 9, n. 12, p. 461, 11 dez. 2020.

BOSSI, P. et al. ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: 75outhern75 therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. **Annals of Oncology**, v. 34, n. 3, p. 247–250, mar. 2023.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, maio 2024.

BRAY, F. et al. Age-Incidence Curves of Nasopharyngeal Carcinoma Worldwide: Bimodality in Low-Risk Populations and Aetiologic Implications. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 17, n. 9, p. 2356–2365, 1 set. 2008.

CÂNCER, I. N. DE. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

CANTÙ, G. Nasopharyngeal carcinoma. A “76outhern76” head and neck tumour. Part B: treatment, prognostic factors, and outcomes. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 43, n. 3, p. 155–169, jun. 2023.

CAO, S.-M.; SIMONS, M. J.; QIAN, C.-N. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China. **Chinese Journal of Cancer**, v. 30, n. 2, p. 114–119, 5 fev. 2011.

CHAN, A. T. C. et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 23, p. vii83–vii85, out. 2012.

CHAN, A. T. C. et al. Overall Survival After Concurrent Cisplatin-Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 7, p. 536–539, 6 abr. 2005.

CHAN, J. K. Virus-associated neoplasms of the nasopharynx and sinonasal tract: diagnostic problems. **Modern Pathology**, v. 30, p. S68–S83, jan. 2017.

CHAN, S.-K. et al. Incidence and Demographics of Nasopharyngeal Carcinoma in Cheung Chau Island of Hong Kong—A Distinct Geographical Area With Minimal Residential Mobility and Restricted Public Healthcare Referral Network. **Cancer Control**, v. 28, p. 10732748211047117, jan. 2021.

CHANG, E. T. et al. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 30, n. 6, p. 1035–1047, 1 jun. 2021.

CHEN, L. et al. Concurrent chemoradiotherapy plus 77outhern77 chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 2, p. 163–171, fev. 2012.

CHEN, R. et al. Comparison of therapeutic efficacy and toxicity of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy and chemoradiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Medicine**, v. 100, n. 42, p. e27475, 22 out. 2021.

CHEN, W.-S. et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: na updated meta analysis of clinical studies. **American Journal of Translational Research**, v. 8, n. 11, p. 4532–4547, 2016.

CHEN, Y. et al. Residence characteristics and risk of nasopharyngeal carcinoma in 77outhern China: A population-based case-control study. **Environment International**, v. 151, p. 106455, jun. 2021.

CHEN, Y.-P. et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 7, p. 840–859, 1 mar. 2021.

CHEN, Y.-P. et al. Nasopharyngeal carcinoma. **The Lancet**, v. 394, n. 10192, p. 64–80, jul. 2019.

CHO, K. et al. Differential Diagnosis of Primary Nasopharyngeal Lymphoma and Nasopharyngeal Carcinoma Focusing on CT, MRI, and PET/CT. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 146, n. 4, p. 574–578, abr. 2012.

CHUA, M. L. K. et al. Nasopharyngeal carcinoma. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 1012–1024, mar. 2016.

CUI, L. et al. Impact of sex on treatment-related adverse effects and prognosis in nasopharyngeal carcinoma. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, p. 1146, 25 nov. 2023.

DEMERS, P. A. et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 21, n. 3, p. 179–190, jun. 1995.

DI PIETRO, A. Epstein–Barr Virus Promotes B Cell Lymphomas by Manipulating the Host Epigenetic Machinery. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 3037, 19 out. 2020.

DIAS, J. M. et al. Analysis of Epstein–Barr Virus (EBV) and PD-L1 Expression in Nasopharyngeal Carcinoma Patients in a Non-Endemic Region. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11720, 3 out. 2022.

EDUARDO, B.; RAQUEL, C.; RUI, M. Nasopharyngeal carcinoma in a south European population: epidemiological data and clinical aspects in Portugal. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 267, n. 10, p. 1607–1612, out. 2010.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 15 abr. 2019.

FERLAY, J. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. **International Agency for Research on Cancer**. Lyon, France. 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed 05 Jan 2026.

GALLICCHIO, L. et al. Adulthood consumption of preserved and nonpreserved vegetables and the risk of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 5, p. 1125–1135, set. 2006.

GIHBID, A. et al. The Dynamic Change in Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load over a Long-Term Follow-Up Period Predicts Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. **Viruses**, v. 15, n. 1, p. 66, 25 dez. 2022.

GESER, A. et al. Environmental factors in the etiology of nasopharyngeal carcinoma: report on a case-control study in Hong Kong. **IARC scientific publications**, n. 20, p. 213–229, 1978.

GOSHTASBI, K. et al. A Comprehensive Analysis of Treatment Management and Survival Outcomes in Nasopharyngeal Carcinoma. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 165, n. 1, p. 93–103, jul. 2021.

GUO, L.-F. et al. Nasopharyngeal carcinoma survival by histology in endemic and non-endemic areas. **Annals of Medicine**, v. 56, n. 1, p. 2425066, 31 dez. 2024.

GUO, R. et al. The evolution of nasopharyngeal carcinoma staging. **The British Journal of Radiology**, v. 92, n. 1102, p. 20190244, 1 out. 2019.

HIDAYATALLA, A. et al. Studies on nasopharyngeal carcinoma in the sudan—I. Epidemiology and aetiology. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 19, n. 6, p. 705–710, jun. 1983.

HO, J. H. C.; HUANG, D. P.; FONG, Y. Y. Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in southern chinese. **The Lancet**, v. 312, n. 8090, p. 626, set. 1978.

HU, J. et al. Use of Radiation Therapy in Metastatic Nasopharyngeal Cancer Improves Survival: A SEER Analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 721, 7 abr. 2017.

JANVILISRI, T. Omics-Based Identification of Biomarkers for Nasopharyngeal Carcinoma. **Disease Markers**, v. 2015, p. 1–10, 2015.

JIA, W.-H.; QIN, H.-D. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 2, p. 117–126, abr. 2012.

JUAREZ-VIGNON WHALEY, J. J. et al. Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treatment from Present to Future: Where Are We and Where Are We Heading? **Current Treatment Options in Oncology**, v. 24, n. 9, p. 1138–1166, set. 2023.

KA-YUE CHOW, L. et al. Epigenomic landscape study reveals molecular subtypes and EBV-associated regulatory epigenome reprogramming in nasopharyngeal carcinoma. **eBioMedicine**, v. 86, p. 104357, dez. 2022.

KATAKI, A. C. et al. Nasopharyngeal carcinoma in the Northeastern states of India. **Chinese Journal of Cancer**, v. 30, n. 2, p. 106–113, 5 fev. 2011

KEY, T. J. et al. The effect of diet on risk of cancer. **The Lancet**, v. 360, n. 9336, p. 861–868, set. 2002.

LAI, S.-Z. et al. How Does Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Conventional Two-Dimensional Radiotherapy Influence the Treatment Results in Nasopharyngeal Carcinoma Patients? **International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics**, v. 80, n. 3, p. 661–668, jul. 2011.

LEE, A. W. et al. Early onset of nasopharyngeal cancer in Asian/Pacific Islander Americans revealed by age-specific analysis. **Annals of Epidemiology**, v. 80, p. 25–29, abr. 2023.

LEE, A. W. et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi**, v. 3, n. 4, p. 355–361, dez. 1997.

LEE, A. W. M. et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980–99): An encouraging reduction in both incidence and mortality. **International Journal of Cancer**, v. 103, n. 5, p. 680–685, 20 fev. 2003

LEE, N. et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 22, p. 3684–3690, 1 ago. 2009.

LEWIS, G. D. et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. **Head & Neck**, v. 38, n. S1, abr. 2016.

LI, K. et al. Time Trends of Nasopharyngeal Carcinoma in Urban Guangzhou over a 12-Year Period (2000-2011): Declines in Both Incidence and Mortality. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 22, p. 9899–9903, 18 dez. 2014.

LI, W.-Z. et al. Age-dependent changes of gender disparities in nasopharyngeal carcinoma survival. **Biology of Sex Differences**, v. 12, n. 1, p. 18, dez. 2021.

LIANG, Y.-L. et al. Adjuvant PD-1 Blockade With Camrelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma: The DIPPER Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 333, n. 18, p. 1589, 13 maio 2025.

LIU, X. et al. Induction-concurrent chemoradiotherapy with or without sintilimab in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in China (CONTINUUM): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised,

controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 403, n. 10445, p. 2720–2731, jun. 2024.

LIU, Z. et al. Oral Hygiene and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma—A Population-Based Case–Control Study in China. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 25, n. 8, p. 1201–1207, 1 ago. 2016.

LIU, Z. et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area. **Cancer**, v. 123, n. 14, p. 2716–2725, 15 jul. 2017.

LO, K.-W.; CHUNG, G. T.-Y.; TO, K.-F. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 2, p. 79–86, abr. 2012.

LONG, M. et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. **BMJ Open**, v. 7, n. 10, p. e016582, out. 2017.

MACIEL, S. M. **Contextualizações e aplicações clínicas em anatomia odontológica**. Juiz de Fora, MG: Suprema, 2021.

MARTINS, A. F. L. et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 53, n. 5, p. 671–683, jul. 2021.

MORAIS, M. O. et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 9, p. 4263–4273, set. 2020.

NESIC, V. et al. Risk factors for the occurrence of undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: A case-control study. **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**, v. 138, n. 1–2, p. 6–10, 2010.

NIEDOBITEK, G.; MERU, N.; DELECLUSE, H. Epstein-Barr virus infection and human malignancies. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 82, n. 3, p. 149–170, jun. 2001.

NORTON, N. S. **Netter atlas de cabeça e pescoço**. [s.l.] Elsevier, 2018.

NOTARTE, K. I. et al. MicroRNA and Other Non-Coding RNAs in Epstein-Barr Virus-Associated Cancers. **Cancers**, v. 13, n. 15, p. 3909, 3 ago. 2021.

O'NEIL, J. D. et al. Epstein–Barr virus-encoded EBNA1 modulates the AP-1 transcription factor pathway in nasopharyngeal carcinoma cells and enhances angiogenesis in vitro. **Journal of General Virology**, v. 89, n. 11, p. 2833–2842, 1 nov. 2008.

OGUN, G. O. et al. Nasopharyngeal carcinoma in Ibadan, Nigeria: a clinicopathologic study. **Pan African Medical Journal**, v. 36, 2020.

OLMI, P. et al. Staging and follow-up of nasopharyngeal carcinoma: Magnetic resonance imaging versus computerized tomography. **International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics**, v. 32, n. 3, p. 795–800, jun. 1995.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ; CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (EDS.). **WHO classification of head and neck tumours**. 4th ed ed. Lyon: International agency for research on cancer, 2017.

OTON-LEITE, A. F. et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 47, n. 4, p. 296–305, abr. 2015.

OU, S.-H. I. et al. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in the United States: improved survival of Chinese patients within the keratinizing squamous cell carcinoma histology. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 1, p. 29–35, jan. 2007.

OUYANG, P.-Y. et al. The significant survival advantage of female sex in nasopharyngeal carcinoma: a propensity-matched analysis. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 9, p. 1554–1561, abr. 2015.

PAIVA, D. L. et al. Long-term survival of cancer patients after photobiomodulation therapy for prevention and treatment of oral mucositis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 48, p. 104248, ago. 2024.

PAN, J. J. et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC / UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 4, p. 546–558, 15 fev. 2016.

PENG, G. et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Radiotherapy and Oncology**, v. 104, n. 3, p. 286–293, set. 2012.

PETERSON, B. R.; NELSON, B. L. Nonkeratinizing Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma. **Head and Neck Pathology**, v. 7, n. 1, p. 73–75, mar. 2013.

PETERSSON, F. Nasopharyngeal carcinoma: A review. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 32, n. 1, p. 54–73, jan. 2015.

PFEFFER, S. et al. Identification of microRNAs of the herpesvirus family. **Nature Methods**, v. 2, n. 4, p. 269–276, abr. 2005.

QU, Y. et al. Survival and Prognostic Analysis of Primary Nasopharyngeal Carcinoma in North China. **Clinical Laboratory**, v. 61, n. 07/2015, 2015.

REDDY, S. P. et al. Prognostic significance of keratinization in nasopharyngeal carcinoma. **American Journal of Otolaryngology**, v. 16, n. 2, p. 103–108, mar. 1995.

REFFAI, A. et al. Epidemiological Profile and Clinicopathological, Therapeutic, and Prognostic Characteristics of Nasopharyngeal Carcinoma in Northern Morocco. **Cancer Control**, v. 28, p. 10732748211050587, jan. 2021.

RIBASSIN-MAJED, L. et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 5, p. 498–505, 10 fev. 2017.

RUUSKANEN, M. et al. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: A nationwide study in Finland. **Head & Neck**, v. 41, n. 2, p. 349–357, fev. 2019.

SALEHINIYA, H. et al. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. **WCRJ**, 5(1), e1046. 2018

SCHIESS, E. et al. Epidemiology and treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population – a DAHANCA analysis in Denmark 2000–2018. **Acta Oncologica**, v. 63, p. 850–857, 4 nov. 2024.

SEMENZA, G. L. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 33, n. 4, p. 207–214, abr. 2012.

SHAM, J. S. T. et al. Nasopharyngeal carcinoma in young patients. **Cancer**, v. 65, n. 11, p. 2606–2610, 1 jun. 1990.

SHIM, H. J. et al. Long term complications and prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with docetaxel, cisplatin, 5-

fluorouracil induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. **Medicine**, v. 99, n. 49, p. e23173, 4 dez. 2020.

SIEW, A. et al. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. **Cancer Management and Research**, p. 223, ago. 2012.

SITI-AZRIN, A. H.; NORSA'ADAH, B.; NAING, N. N. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma patients in a tertiary referral hospital: a retrospective cohort study. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 705, dez. 2017.

STANDRING, S.; GRAY, H. (EDS.). **Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice**. 40. ed., reprinted ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.

SU, Z. Y. et al. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 43, n. 3, p. 919–939, set. 2024.

SUN, X.-S. et al. Impact of smoking on survival in nasopharyngeal carcinoma: A cohort study with 23,325 patients diagnosed from 1990 to 2016. **Radiotherapy and Oncology**, v. 162, p. 7–17, set. 2021.

SVAJDLER, M. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic eastern european population. **Neoplasma**, v. 63, n. 01, p. 107–114, 2016.

TANG, L.-L. 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**, v. 328, n. 8, p. 728, 23 ago. 2022.

TANG, L.-L. et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. **Cancer Letters**, v. 374, n. 1, p. 22–30, abr. 2016.

TAO, Q.; CHAN, A. T. C. Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1–24, maio 2007.

THAM, T. et al. Viral markers in nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis on the detection of p16INK4a, human papillomavirus (HPV), and Epstein-Barr virus (EBV). **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 1, p. 102762, jan. 2021.

TSANG, C. M. et al. Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 50, 11 dez. 2012.

TSANG, C. M. et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 61, p. 84–100, abr. 2020.

TSAO, S. W. et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. **Oral Oncology**, v. 50, n. 5, p. 330–338, maio 2014.

TSAO, S. W. et al. The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 12, n. 6, p. 473–487, dez. 2002.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 10, p. e297, 16 out. 2007.

VAUGHAN, T. L. et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 57, n. 6, p. 376–384, 1 jun. 2000.

WANI, S. Q. et al. Nasopharyngeal Carcinoma: A 15 Year Study with Respect to Clinicodemography and Survival Analysis. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 68, n. 4, p. 511–521, dez. 2016.

WANG, Q. et al. Racial and ethnic disparities in nasopharyngeal cancer with an emphasis among Asian Americans. **International Journal of Cancer**, v. 151, n. 8, p. 1291–1303, 15 out. 2022.

WEI, W. I.; SHAM, J. S. Nasopharyngeal carcinoma. **The Lancet**, v. 365, n. 9476, p. 2041–2054, jun. 2005.

WONG, K. C. W. et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 18, n. 11, p. 679–695, nov. 2021.

WONG, Y. et al. Estimating the global burden of Epstein–Barr virus-related cancers. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 148, n. 1, p. 31–46, jan. 2022.

WU, J. et al. Survival without adjuvant chemotherapy for selected patients with stage II and III nasopharyngeal carcinoma after concurrent chemoradiotherapy alone. **Head & Neck**, v. 40, n. 9, p. 2070–2077, set. 2018.

XIE, S.-H. et al. Occupational risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong Chinese: a case-referent study. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 90, n. 5, p. 443–449, jul. 2017.

XIE, S.-H. et al. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983–2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 1, p. 150–155, jan. 2013.

XU, C. et al. Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Systemic Review and Meta-analysis of 2138 Patients. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 2, p. 287–297, 2017.

XUE, W.-Q. et al. Quantitative Association of Tobacco Smoking With the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Meta-Analysis of Studies

Conducted Between 1979 and 2011. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 3, p. 325–338, 1 ago. 2013.

YAMASHIRO, I.; SOUZA, R. P. DE. Imaging diagnosis of nasopharyngeal tumors. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 45–52, 2007.

YANG, Z. et al. Sequential induction chemotherapy plus intensity-modulated radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the three-year report of a phase II, single center, randomized, non-inferiority trial. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 12, p. 3886–3895, jun. 2021.

YI, J. et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Radiation Oncology**, v. 9, n. 1, p. 56, dez. 2014.

YIN, H. et al. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 208, n. 5, p. 573–583, out. 2019.

YOUNG, L. S.; RICKINSON, A. B. Epstein–Barr virus: 40 years on. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 10, p. 757–768, out. 2004.

YOUNG, L. S.; YAP, L. F.; MURRAY, P. G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 12, p. 789–802, dez. 2016.

YU, M. C. et al. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. **International Journal of Cancer**, v. 45, n. 6, p. 1033–1039, 15 jun. 1990.

YU, M. C.; YUAN, J.-M. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 12, n. 6, p. 421–429, dez. 2002.

YU, W. M.; HUSSAIN, S. S. M. Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and South East Asia: review. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 123, n. 10, p. 1067–1074, out. 2009.

ZAHU, R. et al. Clinical Outcomes for Nasopharyngeal Cancer in Non-Asian Patients: A Single-Center Experience. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 4, p. 1177, 11 fev. 2025.

ZHANG, B. et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 51, n. 11, p. 1041–1046, nov. 2015.

ZHAO, B. Y. et al. Human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 159, p. 107057, dez. 2024.

ZHENG, X. et al. Epstein-Barr Virus MicroRNA miR-BART5-3p Inhibits p53 Expression. **Journal of Virology**, v. 92, n. 23, p. e01022-18, 1 dez. 2018.

ZHOU, X.-M. et al. Upregulated TRIM29 promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via PTEN/AKT/mTOR signal pathway. **Oncotarget**, v. 7, n. 12, p. 13634–13650, 22 mar. 2016

## 11.ANEXO A

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE  
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICO-PATOLÓGICA E DE FATORES QUE INFLUENCIAM NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE NASOFARINGE DIAGNOSTICADOS E TRATADOS EM UM CENTRO DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DO SUS

**Pesquisador:** Elismauro Francisco de Mendonça

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 74210423.7.0000.0031

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO DE COMBATE AO CANCER EM GOIAS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.428.606

#### Apresentação do Projeto:

O projeto "CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICO-PATOLÓGICA E DE FATORES QUE INFLUENCIAM NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE NASOFARINGE DIAGNOSTICADOS E TRATADOS EM UM CENTRO DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA DO SUS", pesquisador responsável ~~Dr.~~ Elismauro Francisco de Mendonça.

Este será um estudo observacional do tipo coorte ~~retrospectiva~~ com indivíduos diagnosticados com CNF, compreendendo o período de 2008 a 2018,

no Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ-ACCG). Os dados demográficos e clínico-patológicos serão coletados dos prontuários dos participantes disponibilizados pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e Registro de Base Populacional da cidade de Goiânia, ambos do HCAJ-ACCG. Como critério para inclusão, serão selecionados prontuários de participantes do HCAJ diagnosticados com CNF (CID [Código Internacional de Doenças] 10: C-11) e suas variantes histológicas, como tumor primário, de qualquer etnia e cor de pele, de ambos os sexos, >18 anos de idade que realizaram o tratamento oncológico uni ou multimodal envolvendo cirurgia, radioterapia e quimioterapia exclusivamente no CACON do HCAJ-ACCG, referência para tratamento oncológico suportado pelo SUS no Estado de Goiás. Os prontuários deverão conter as informações sociodemográficas e

**Endereço:** Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203  
**Bairro:** SETOR UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7018 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

Continuação do Parecer: 6.428.606

clínico-patológicas de cada portador avaliado no período. Prontuários que não contêm as informações fundamentais para alimentar o banco dados da pesquisa serão excluídos da amostra.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-patológico e quantificar a sobrevida dos pacientes diagnosticados com CNF e tratados em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Sistema Único de Saúde (SUS).

**Objetivo Secundário:**

Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico-patológico de pacientes diagnosticados com CNF e encaminhados para tratamento em um CACON-SUS.

Verificar a associação entre fatores clínico-patológicos com sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Investigar infecção do vírus Epstein-Barr e sua associação com variantes histológicas do CNF. Investigar se a infecção causada pelo EBV é um marcador de prognóstico com base na sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Investigar a adesão do paciente ao protocolo preventivo odontológico para controle dos efeitos adversos da RT, modalidade terapêutica empregada para o tratamento do CNF.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Como esta pesquisa se trata de um estudo retrospectivo em prontuários do HCAJ-ACCG, o risco para os participantes é mínimo e ligado ao sigilo da investigação, sendo assim a principal garantia será a confidencialidade dos dados coletados, de acordo com a resolução CNS nº 466/2012 [94]. Os participantes serão codificados por números ordinais assegurando a não identificação pessoal. Os prontuários dos participantes da pesquisa não serão retirados do hospital e as informações serão coletadas diretamente dos prontuários e inseridas em uma planilha digital para posterior análise dos dados.

**Benefícios:**

Os benefícios da pesquisa não serão diretos para os participantes envolvidos, porém irá ampliar o conhecimento relacionado aos fatores etiológicos, demográficos, clínicos, e patológicos do CNF, bem como dos protocolos de tratamentos vigentes. Avaliação da sobrevida livre de doença e

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203  
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO CEP: 74.605-070  
UF: GO Município: GOIANIA  
Telefone: (62)3243-7050 Fax: (62)3243-7018 E-mail: cepaccg@accg.org.br

Continuação do Parecer: 6.428.606

global e

suas associações com variáveis clínico-patológicas permitirão elaborar estratégias para que o diagnóstico e tratamento sejam mais precoces possibilitando a redução dos índices de morbidade e mortalidade causada por este tipo de neoplasia

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esse é um estudo retrospectivo realizado por meio da análise documental (prontuários e registro Hospitalar de Câncer) entre o período de 2008-2018 no Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ-ACCG). Está previsto um total de 116 participantes co diagnóstico de Câncer de nasofaringe.

A data prevista para início da coleta de dados é 17/12/2023 e término para dia 17/06/2024.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram devidamente apresentados.

**Recomendações:**

Recomenda-se ao pesquisador responsável a apresentar relatórios semestrais, na Plataforma Brasil, ao Comitê de Ética do Hospital do Câncer Araújo Jorge - Associação de Combate ao Câncer em Goiás - ACCG.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após a avaliação do projeto descrito em relação aos princípios éticos em pesquisa não há lista de pendências e lista de inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2197936.pdf	13/09/2023 14:43:04		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	13/09/2023 14:41:58	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	13/09/2023 14:39:46	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Declaração de Pesquisadores	<u>termo de compromisso pesquisadores.pdf</u>	13/09/2023 13:29:00	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito

Endereço: Rua 239 n° 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203  
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO CEP: 74.605-070  
UF: GO Município: GOIANIA  
Telefone: (62)3243-7050 Fax: (62)3243-7018 E-mail: cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE  
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 6.428.606

Declaração de concordância	cartas_respostas.pdf	13/09/2023 13:28:28	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Finalidadedapesquisa.pdf	13/09/2023 13:16:31	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Declaração de Pesquisadores	garantiaebeneficios.pdf	13/09/2023 13:16:20	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacoes_do_pesquisador.pdf	13/09/2023 13:15:33	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_do_pesquisador.pdf	13/09/2023 13:15:16	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

GOIANIA, 16 de Outubro de 2023

**Assinado por:**

**Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova Costa  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua 239 n° 206 Prédio Administrativo 2° andar, salas 202 e 203

**Bairro:** SETOR UNIVERSITÁRIO

**CEP:** 74.605-070

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**Telefone:** (62)3243-7050

**Fax:** (62)3243-7018

**E-mail:** cepaccg@accg.org.br

## 12.APÊNDICE A

### Checklist STROBE - Coorte

<b>Título e Abstract</b>	1	(a) Indique o delineamento (desenho) do estudo usando um termo comumente utilizado no título ou no resumo	p. 1, 6, 8
		(b) Apresente no resumo uma síntese informativa e equilibrada do que foi feito e do que foi	p. 6 - 9
<b>Introdução</b>			
Fundamentação /justificativa	2	Explique o embasamento científico e a justificativa para a investigação relatada.	p. 16 – 18
Objetivos	3	Declare os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas (quando	p. 36 – 37
<b>Métodos</b>			
Delineamento do estudo	4	Apresente os principais elementos do delineamento do estudo logo no início do	p. 37
Cenário	5	Descreva o cenário, os locais e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, seguimento e coleta de dados.	p. 37 – 42
Participantes	6	(a) Informe os critérios de elegibilidade e as fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de seguimento.	p. 38 - 42
		(b) Para estudos pareados, informe os critérios de pareamento e o número de expostos e não	N/A
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, potenciais confundidores e modificadores de efeito. Forneça critérios	p. 38 – 41
Fonte de dados/ mensuração	8*	Para cada variável de interesse, informe as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (mensuração). Descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação se houver mais de um	p. 37 – 41

Viés	9	Descreva quaisquer esforços para lidar com potenciais fontes de viés.	p. 37 – 42; 66
Tamanho do estudo	10	Explique como o tamanho do estudo foi definido/ obtido.	p. 37
Variáveis quantitativas	11	Explique como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descreva quais agrupamentos (categorias) foram escolhidos e por quê.	p. 42 – 43
Métodos estatísticos	12	(a) Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo os usados para controlar confusão.	p. 42
		(b) Descreva quaisquer métodos usados para examinar subgrupos e interações.	p. 55 – 60
		(c) Explique como os dados faltantes (missing data) foram tratados.	p. 38; 43 – 53
		(d) Se aplicável, explique como as perdas de seguimento foram tratadas.	p. 42; 54 – 55
		(e) Descreva quaisquer análises de sensibilidade.	N/A
<b>Resultados</b>			
Participantes	13*	(a) Relate o número de indivíduos em cada etapa do estudo — por exemplo: número potencialmente elegível, avaliado para elegibilidade, confirmado elegível, incluído no estudo, que completou o seguimento e analisado.	p. 42 – 43
		(b) Informe os motivos de não participação em cada etapa.	p. 42
		(c) Considere o uso de um fluxograma.	p. 42 – 43
Dados descritivos	14*	(a) Apresente as características dos participantes (por exemplo: demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e potenciais confundidores	p. 43 – 53
		(b) Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.	p. 43 – 53
		(c) Resuma o tempo de seguimento (por exemplo: média e total).	p. 54 – 55
Dados do desfecho	15*	Relate o número de eventos do desfecho ou medidas-resumo ao longo do tempo.	p. 54 – 62

Resultados principais	16	(a) Apresente estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas para confundidores e sua precisão (por exemplo: IC 95%). Deixe claro quais confundidores foram ajustados e por que foram incluídos.	p. 55 – 62
		(b) Informe os limites das categorias quando variáveis contínuas forem categorizadas.	p. 43 – 44
		(c) Se relevante, considere traduzir estimativas de risco relativo em risco absoluto para um período significativo.	p. 54 – 55
Outras análises	17	Relate outras análises realizadas — por exemplo: análises de subgrupos e interações, e análises de sensibilidade.	p. 55 – 62
<b>Discussão</b>			
Principais resultados	18	Resuma os principais resultados com referência aos objetivos do estudo.	p. 62 – 63
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, considerando fontes de viés ou imprecisão. Discuta tanto a direção quanto a magnitude de qualquer viés	p. 66
Interpretação	20	Forneça uma interpretação geral cautelosa dos resultados considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	p. 62 – 66
Generalizabilidade	21	Discuta a generalizabilidade (validade externa) dos resultados do estudo.	N/A
<b>Outras Informações</b>			
Financiamento	22	Informe a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se aplicável, para o estudo original no qual o presente artigo se baseia.	p.5