

João Victor de Moraes Máximo¹
Ligia Alda Terzian²

1 Médico formado pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Prof. Dra. Da Disciplina de Cabeça e Pescoço do Curso de Medicina da Faculdade Santa Marcelina.

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina P105/2020

Endereço para correspondência:
ligia.terzian@santamarcelina.edu.br

RESUMO

O carcinoma de nasofaringe é uma neoplasia rara no ocidente. Acomete com maior frequência pacientes asiáticos, homens, com mais de 50 anos. Tem como característica ser uma doença com sintomas inespecíficos e brandos, o que dificulta seu diagnóstico. No presente estudo, relata-se o caso de uma paciente de sexo feminino, de 48 anos, que apresentava como sintoma principal linfonodomegalia cervical. Realizada ultrassonografia cervical, constatou-se patologia tireoidiana com indicação de tireoidectomia total e a retirada do linfonodo alterado. O resultado da biópsia foi compatível com tireoidite de Hashimoto concomitante à metástase linfonodal de carcinoma indiferenciado não queratinizado de nasofaringe. A paciente foi conduzida com PET/CT para estadiamento do tumor, entretanto o exame mostrou-se inconclusivo para delimitar o sítio primário da neoplasia; desse modo, a paciente fica impossibilitada de usufruir plenamente dos atuais métodos terapêuticos disponíveis. Seu segmento consiste em exames periódicos de seis meses compostos de PET/CT, ultrassonografia cervical e nasofibrolaringoscopia.

PALAVRAS-CHAVE: carcinoma de nasofaringe; tumor oculto; manifestação atípica.

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is a rare neoplasm in the West. It affects more frequently Asian patients, men, over 50 years old. It is characterized by being a disease with nonspecific and mild symptoms, which makes its diagnosis difficult. In the present study, the case of a female patient, 48 years old, whose main symptom was cervical lymph node enlargement was reported. Cervical ultrasonography revealed thyroid pathology with indication of total thyroidectomy and removal of the altered lymph node. The biopsy result was compatible with Hashimoto's thyroiditis concomitant with lymph node metastasis from undifferentiated non-keratinized nasopharyngeal carcinoma. The patient was conducted with PET/CT for tumor staging, however the examination was inconclusive in delimiting the primary site of the neoplasm. Thus, the patient is unable to fully enjoy the current therapeutic methods available. Segment of it consists of periodic six-month examinations composed of PET/CT, cervical ultrasound and nasofibrolaryngoscopy.

KEYWORDS: Nasopharyngeal carcinoma, occult tumor, atypical manifestation.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de massas em região cervical abrange diversas patologias distintas, dentre elas, o carcinoma de nasofaringe (NPC). Esse tumor destaca-se por apresentar quadros clínicos inespecíficos e tardios e em estágios avançados do seu desenvolvimento, o que dificulta seu diagnóstico e manejo terapêutico¹.

Diferentemente da maioria dos tumores da cabeça e do pescoço, o NPC não apresenta direta relação entre o seu tamanho e o desenvolvimento de metástases linfonodais, em função da vasta rede de drenagem linfática da nasofaringe; assim, frequentemente, o principal achado clínico que conduz à investigação dessa neoplasia já é a linfadenopatia cervical por conta de formações metastáticas², visto que o tumor primário da nasofaringe nem sempre se desenvolveu o suficiente para manifestar sintomas mais específicos de sua origem anatômica, como otite média serosa, epistaxe e obstrução nasal¹.

Devido a essa particularidade, é frequente que os pacientes se mantenham assintomáticos durante o desenvolvimento tumoral, permitindo que a disseminação linfática ocorra sem que antes a neoplasia possa ser investigada e diagnosticada; deste modo, o comportamento desse carcinoma faz com que a sua confirmação diagnóstica seja tardia, em estágios de pior prognóstico para os pacientes³.

Embora seja uma neoplasia incomum no ocidente, anualmente são diagnosticados cerca de 86.500 novos casos de NPC ao redor do mundo, e cerca de 70% dos casos são localizados na Ásia². É endêmico nessa região, principalmente entre a população cantonesa, e apresenta associação com infecção por Epstein-Barr (EBV), sugerindo uma etiopatogenia multifatorial, embora ela não esteja completamente esclarecida pela literatura médica atual³⁻⁷.

Pesquisas recentes têm apontado o tabagismo como principal fator de risco para desenvolvimento de neoplasia de nasofaringe. Exposição a formaldeídos, calor e fumaça liberada pela combustão de lenha também têm sido estudadas como fatores de risco ocupacional que favorecem a manifestação do NPC, principalmente entre metalúrgicos, operadores de caldeira, padeiros e garçons^{6,7}.

A confirmação diagnóstica do NPC comumente ocorre por meio de biópsia guiada por endoscopia e posterior análise anatomopatológica².

Quanto ao tipo histológico dos tumores, existem três formas distintas de NPC, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), quais sejam: 1) carcinoma de células escamosas

queratinizado, 2) carcinoma diferenciado não queratinizado, 3) carcinoma indiferenciado não queratinizado. Os tipos 2 e 3 apresentam incidência elevada na população asiática, principalmente entre os chineses, e tendem a estar relacionados à infecção por Epstein-Barr; enquanto o tipo 1 mostra-se mais comum em pacientes de descendência hispânica e africana e é menos radio-sensível que os demais, portanto evolui com piores prognósticos^{1, 4, 8}.

A investigação da extensão de tumores primários por meio da ressonância magnética (RM) contrastada por gadolínio tem-se mostrado ideal para avaliação de partes moles profundas e superficiais da nasofaringe, enquanto a tomografia computadorizada (CT) mostra-se adequada para avaliação do comprometimento de estruturas ósseas da base do crânio^{3, 5}.

Para pacientes com a doença em estágios avançados, a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) mostra-se o método mais eficiente para avaliação e disseminação da doença^{3, 6}. A partir desses exames, o NPC pode ser estadiado conforme o esquema TNM, mostrado nos quadros 1 e 2, segundo a classificação internacional de tumores (AJC-UICC)⁹, endossado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço.

Quadro 1. Estadiamento de carcinoma de nasofaringe segundo a AJC-UICC9

IVB	Estádio	T _q q	N ₃	M ₀
IVC	Estádio	T _q q	N _q q	M ₁

Quadro 2 - Estadiamento de carcinoma de nasofaringe segundo a AJC-UICC9

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado.
To	Sem evidências do tumor primário.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor confinado à nasofaringe com ou sem extensão para orofaringe, fossa nasal, mas sem extensão parafaríngea.
T2	Tumor com extensão parafaríngea.
T3	Tumor que invade estruturas ósseas do crânio e/ou seios paranasais.
T4	Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita ou espaço mastigador.
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
No	Ausência de metástases em linfonodos regionais.
N1	Metástase cervical unilateral, com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da fossa supraclavicular ou linfonodo(s) retrofaringeo(s), unilateral ou bilateral, com menos de 6 cm em sua maior dimensão.
N2	Metástases em linfonodos cervicais bilaterais com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da fossa supraclavicular.

N3	Metástase em linfonodo(s) com mais de 6 cm em sua maior dimensão ou em fossa supraclavicular.
N3a	Linfonodo(s) com mais de 6 cm em sua maior dimensão.
N3b	Linfonodo(s) na fossa supraclavicular.
Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
Mo	Ausência de metástase a distância.
M1	Metástase a distância.

Em estágios precoces (estádios 0 e 1), enquanto a neoplasia ainda está contida na nasofaringe, o tratamento de escolha é a radioterapia isolada, visto que esses tumores apresentam adequada radio-sensibilidade e a sua localização anatômica limita a abordagem cirúrgica².

Em estágios intermediários (estádio 2), o tratamento recomendado envolve terapia combinada entre radioterapia e quimioterapia com cisplatina, porém tal associação aumenta a manifestação de efeitos adversos ao tratamento, como náuseas, vômitos, leucopenia, neutropenia e mucosites².

Em estágios avançados (estádios 3 e 4), a radioquimioterapia continua sendo a terapêutica de escolha, no entanto a substituição da cisplatina por carboplatina nesses casos tem-se mostrado melhor para o tratamento de pacientes com comorbidades ou que não respondem adequadamente à cisplatina^{2; 4}.

JUSTIFICATIVA

Os carcinomas de nasofaringe são tumores incomuns em pacientes de raça ou etnia caucasiana, pouco pesquisados no Ocidente e altamente agressivos; desse modo, a descrição da apresentação atípica dessa neoplasia pode ajudar o médico na tomada de decisão e na condução de casos similares.

OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa é descrever um caso de paciente diagnosticado com carcinoma oculto de nasofaringe.

CASO CLÍNICO

Paciente de raça ou etnia caucasiana do sexo feminino, 48 anos, procurou o serviço de saúde com queixa de massa submandibular progressiva há 2 anos. Não apresentava fatores desencadeantes, nem fatores de melhora ou piora, negava febre, dor, halitose, obstrução nasal e epistaxe. Não relatava alterações na motricidade e sensibilidade orofacial. Não apresentava

episódio recente de infecção. Buscou atendimento de saúde em função do incômodo estético causado pela massa cervical.

Os antecedentes pessoais evidenciam episódios recorrentes de sinusite e labirintite nos últimos 2 anos. Apresenta histórico de carcinoma espinocelular de pele em região esternal superior removido e tratado há 1 ano. Alega infecção pregressa de toxoplasmose.

A história ocupacional revela 16 anos de exposição a produtos de combustão de lenha durante seus serviços em uma rede de pizzaria, e mais de 10 anos de exposição a formaldeídos utilizados no salão de beleza que frequentava para realizar progressiva no cabelo.

O exame físico revelou múltiplos nódulos palpáveis na tireoide e linfonodomegalia submandibular direita de 1,5 cm de comprimento, imóvel, indolor e rígido. A ultrassonografia confirmou a presença de múltiplos nódulos tireoidianos e tumoração mista de glândula submandibular.

A paciente foi submetida à tireoidectomia total e submandibulectomia direita. O resultado anatomopatológico indicou respectivamente tireoidite linfocítica, sialoadenite inespecífica de glândula submandibular e metástase linfonodal em nível IB de carcinoma espinocelular não queratinizante de nasofaringe.

A paciente realizou PET/CT para o estadiamento do tumor primário e pesquisa de disseminação metastática. O resultado indicou ausência de metástases à distância, hipermetabolismo de linfonodo no nível IIA direito. Foi inconclusivo para encontrar o sítio do tumor primário. Desse modo o carcinoma da paciente adota o estágio II (TxN1M0).

Devido à falta da localização do tumor primário, a principal terapêutica curativa para esse estágio da doença não pode ser efetuada, visto que a radioterapia localizada depende do resultado do exame de imagem para ser realizada.

Paciente segue assintomático, fazendo acompanhamento com oncologista e equipe de cirurgia de cabeça e pescoço com exames periódicos de 6 em 6 meses de ultrassonografia cervical, nasofibrolaringoscopia e PET/CT.

MÉTODOS

A pesquisa é um estudo observacional de enfoque descritivo realizado através de um relato de caso. O estudo será conduzido por meio de revisão de prontuário a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

DISCUSSÃO

A apresentação atípica da neoplasia da paciente em questão deve-se à presença de um tumor primário de proporções tão reduzidas que o tornam indetectável pelo PET/CT, inviabilizando a principal linha de tratamento radioterápico localizado.

Seu diagnóstico mostrou-se desafiador, desde o laudo de sua biópsia. O resultado inicial de seu anatomopatológico foi sugestivo de lesão linfoepitelial benigna, mas destacou a metástase de carcinoma células escamosas como principal diagnóstico diferencial e sugeriu seguimento investigativo. Devido ao resultado inconclusivo, a paciente solicitou revisão de lâminas, obtendo assim a confirmação de metástase de carcinoma espinocelular não queratinizante, EBV positivo.

Após a confirmação diagnóstica, a utilização de RM como exame de imagem para estadiamento da lesão apresenta maior sensibilidade para identificar o tumor primário na nasofaringe, no entanto a paciente que sofre de claustrofobia se negou a realizá-la⁵; desse modo seu estadiamento foi conduzido por meio de PET/CT, que apresenta bons resultados para localização de metástases e neoplasias avançadas.

Visto que não se foi possível estadiar o tumor exclusivamente pela PET/CT, foi recomendado comparar resultados de outros exames de imagem, a fim de se identificarem os limites do tumor primário e suas dimensões para posterior tratamento; assim a paciente foi recomendada a realizar, em 6 meses, nova PET/CT, nasofibrolaringoscopia e ultrassonografia cervical, de modo a se esperar que, nesse intervalo, o tumor se desenvolvesse a ponto de ser evidenciado por tais exames³.

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) é o principal procedimento curativo que se pode realizar para tratar um caso de NPC: ela consiste na administração de doses de radiação concentradas e calculadas para serem suficientemente potentes na destruição de células tumorais, ao passo que poupa os tecidos saudáveis subjacentes à neoplasia; para tanto, é fundamental realizar uma análise por imagem da lesão neoplásica, a fim de classificá-la com precisão, para que, a partir desses dados, se consiga definir sua localização exata, suas dimensões e sua densidade^{2, 3}.

A vantagem dessa modalidade de radioterapia em comparação com as demais é a de poupar o paciente dos efeitos colaterais tardios da radiação, muito frequentes na técnica tradicional (2D), como neuropatia cranial, lesão do lobo temporal, doença de Lhermitte, plexopatia braquial, fibrose de tecidos moles, déficits visuais e auditivos, disfagia, xerostomia, endocrinopatias em função de lesões tireoidianas e da glândula pituitária e estenose da artéria carótídea².

No caso da paciente em questão, a IMRT estaria impossibilitada, visto que, por se tratar de uma neoplasia primária oculta, não se conhecem suas dimensões, densidade e localização, para se realizar adequadamente esse método de tratamento.

No entanto, qualquer método radioterápico expõe o paciente, de forma muito similar, aos efeitos colaterais agudos desse procedimento, que são: mucosite, disfagia, dermatite e xerostomia. Tais sintomas frequentemente regredem em poucas semanas, conforme o paciente finaliza a terapia; no entanto portadores de lesões em estádios 3 e 4 tendem a apresentar persistência desses sintomas e, até mesmo, evolução para sintomas crônicos². O tipo histológico do tumor que a paciente apresentava é o mais comum entre a raça ou etnia amarela e possui forte associação a infecção por EBV.

Estudos recentes suportam a ideia de que a presença de EBV nas células epiteliais de nasofaringe desempenha papel ativo no desenvolvimento neoplásico, visto que, muitas vezes, sua infecção precede a expansão clonal das células neoplásicas; no entanto é estabelecido que a infecção por EBV na nasofaringe depende de um ambiente genético já propício para sua

contaminação e consequente proliferação, de modo a se ressaltar o caráter de manifestação étnica dessa patologia⁴.

Devido ao fato de a paciente apresentar exposição ocupacional à fumaça liberada pela combustão de lenha e ao formaldeído dos salões de beleza, ela pode ter sido submetida a uma ativação epigenética em seu organismo que favoreceu o desenvolvimento de um tecido epitelial favorável à infecção por EBV, tal qual nos indivíduos de raça ou etnia propícia e, por consequência, desenvolveu o NPC^{4, 6, 7}.

Embora o estudo da correlação entre essa infecção e o desenvolvimento neoplásico das células epiteliais ainda não esteja completamente esclarecido, novas pesquisas têm apontado que a detecção e a mensuração de DNA de EBV na corrente sanguínea apresenta potencial para atuar como método não invasivo para se definir o prognóstico dos pacientes com NPC, visto que a detecção dessas moléculas em sangue periférico parece estar associada a tumores de estágio avançado⁴.

A paciente encontrava-se na situação em que está com o diagnóstico de NPC por conta de sua atividade metastática no linfonodo cervical biopsiado, no entanto, por conta da dimensão diminuta do tumor, torna-se inviável tratá-lo com a radioterapia localizada, ao passo que a irradiação dos linfonodos comprometidos se mostra insuficiente como medida curativa, visto a persistência da neoplasia primária.

CONCLUSÃO

A paciente apresentava um carcinoma de nasofaringe suficientemente pequeno para que ele consiga ser indetectável por meios convencionais de estadiamento neoplásico, ao passo que apresentava atividade suficiente para manifestar metástases aos linfonodos cervicais. Uma possível justificativa à manifestação dessa neoplasia de forma tão singular nessa paciente é a de interação epigenética entre o ambiente ao qual ela foi exposta ao longo de sua vida com sua natural propensão genética para manifestar essa neoplasia; desse modo é importante que o médico saiba como manejar casos como esse, para conseguir desenvolver estratégias eficientes de acompanhamento do paciente à medida que consegue ajudá-lo a lidar com essa condição incomum.

REFERÊNCIAS

1. Li C, Pan L, Wu L. Nasopharyngeal carcinoma: a review of current updates. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 [acesso em: 25 out. 2019]; disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844099/>.
2. Chan ATC, Chua MLK, Hui EP, Wee JTS. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2016 [acesso em: 25 out. 2019]; 387(10022). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26321262>.
3. Chan ATC, Lee AWM, Ma BBY, NG WT. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol*. 2015 [acesso em: 25 out. 2019]; disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.60.9347>.
4. Azevedo I, Breda E, Catarino RJF, Lobão M, Medeiros R, Monteiro E. Detecção de Epstein-Barr vírus no carcinoma

da nasofaringe implicações numa área de baixo risco: implicações numa área de baixo risco. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2010 [acesso em: 25 out. 2019]; 76. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942010000300007&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

5. Chan ATC, Johnson PJ, Teo PML. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of oncology*. 2002 [acesso em: 1 set. 2019]; 13(7). Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/13/7/1007/181332>
6. Chu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An Epidemiological and Molecular Study of the Relationship Between Smoking, Risk of Nasopharyngeal Carcinoma, and Epstein-Barr Virus Activation. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012 [acesso em: 25 out. 2019]; 140(18). Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/104/18/1396/915767>
7. Adami HO, Chang ET. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006 [acesso em: 31 ago. 2019]; 15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035381>
8. Casanova DCP, González MS, Escobedo GM, López FJB. Carcinoma nasofaríngeo: conducta del médico internista ante un caso de adenopatía cervical con sospecha de malignidad. *Med Interna Méx*. 2017 [acesso em: 1 set. 2019]; 33. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200246&lng=es
9. Amin MB, Brookland RK, Byrd DV, Compton CC, Greene FL, Gress DM, Edge SB, Washington MK. *AJCC Cancer Staging Manual: Eighth Edition*. 8. ed. American College of Surgeons; 2018: 1.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores.

Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.