

VARIA

CZU: 616.327.2-006.6-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.43>**CARCINOMUL NAZOFARINGIAN – PROBLEME ȘI SOLUȚII****Natalia TABAC**, rezident, anul IV, specialitatea Otorinolaringologie

Universitatea din Oradea,

Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor, România

e-mail: natalia.tabac@gmail.com**Rezumat.****Scopul:** evidențierea carcinomului nazofaringian (CN) ca problemă medico-socială și clinică, soluții de rezolvare.**Materiale și metode:** studiul a inclus studii bibliografice actuale și analiza lor, 26 pacienți cu CN, cu vârsta medie 46,5±0,5 ani. Pacienții au fost evaluați clinic, paraclinic, scanări CT, RMN, PET, investigații de laborator, analize histopatologice.**Rezultate:** Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârsta medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT – 25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologice – G₁ – 5(19,3%), G₂ – 15(57,7%), G₃ – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.**Concluzii.** Au fost evidențiate la cei 26 bolnavi cu CN următorii factori de risc – consum excesiv de alimente conservate cu sare – 24 (92,3%), fumatul – 6 (23%), virusul Epstein Barr (EBV) – 12 (46,1%). Dezvoltarea CN depinde și de factorii genetici și de proteine latente ale membranei și altor molecule – antigene tumorale. Tehnologiile avansate de imagistică, precum RMN și PET-CT, pot îmbunătăți detectarea timpurie a CN. De asemenea dezvoltarea biomarkerilor specifici pentru CN ar putea permite diagnosticarea precoce prin teste de sânge sau salivă. Accesul mai bun la aceste tehnologii în regiunile cu resurse limitate ar putea avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacienților.**Cuvinte cheie:** carcinom nazofaringian, factori de risc, diagnostic, tratament personalizat, susceptibilitatea genetică.**Summary. Nasopharyngeal carcinoma – problems and solutions.****The aim:** to highlight nasopharyngeal carcinoma (CN) as a medico-social and clinical problem, solutions.**Materials and methods:** the study included current bibliographic studies and their analysis, 26 CN patients, with a mean age of 46.5±0.5 years. Patients were evaluated clinically, paraclinically, CT scans, MRI, PET, laboratory investigations, histopathological analyses.**Results.** CN patients were 7 women (26.9%), 19 (73.7%) men with an average age of 46.5 years. 26 (100%) were examined clinically and paraclinically, CT – 25(96.1%), MRI – 26 (100%), PET – 22(84.6%), which demonstrated radiological and imaging changes characteristic of CN. Metastases were confirmed in 18 patients (69.2%). Histopathology analyzes – G₁ – 5(19.3%), G₂ – 15(57.7%), G₃ – 6(23.0%), keratinized type 7 (26.9%) and non-keratinized – 19 (73.1%). Epstein Barr virus was positive in 13 (50%) patients.**Conclusions.** The following risk factors were identified in the 26 patients with CN - excessive consumption of food preserved with salt - 24 (92.3%), smoking - 6 (23%), Epstein Barr virus (EBV) - 12 (46.1%). CN development also depends on genetic factors and latent membrane proteins and other molecules – tumor antigens. Advanced imaging technologies such as MRI and PET-CT can improve the early detection of CN. Also, the development of specific biomarkers for CN could allow early diagnosis through blood or saliva tests. Better access to these technologies in resource-limited regions could have a significant impact on patient outcomes.**Key words:** nasopharyngeal carcinoma, risk factors, diagnosis, personalized treatment, genetic susceptibility.**Резюме. Рак носоглотки – проблемы и решения.****Цель:** осветить рак носоглотки (РН) как медико-социальную и клиническую проблему, пути ее решения.**Материалы и методы:** в исследование включены текущие библиографические исследования и их анализ, 26 больных ХН, средний возраст 46,5±0,5 года. Пациентов оценивали клинически, параклинически, КТ, МРТ, ПЭТ, лабораторные исследования, гистопатологические анализы.**Полученные результаты.** Больными ХН были 7 женщин (26,9%), мужчин 19 (73,7%), средний возраст 46,5 лет. Клинически и параклинически обследовано 26 (100%), КТ – 25 (96,1%), МРТ – 26 (100%), ПЭТ – 22

(84,6%), что выявило рентгенологические и визуализирующие изменения, характерные для ХН. Метастазы были подтверждены у 18 пациентов (69,2%). Гистопатологические анализы – G1 – 5 (19,3%), G2 – 15 (57,7%), G3 – 6 (23,0%), ороговеющий тип 7 (26,9%) и неороговевающий – 19 (73,1%). Вирус Эпштейна-Барра оказался положительным у 13 (50%) пациентов.

Выводы. У 26 больных ХН были выявлены следующие факторы риска: чрезмерное употребление продуктов, консервированных солью, – 24 (92,3%), курение – 6 (23%), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) – 12 (46,1%). Развитие ХН также зависит от генетических факторов и латентных мембранных белков и других молекул – опухолевых антигенов. Передовые технологии визуализации, такие как МРТ и ПЭТ-КТ, могут улучшить раннее выявление ХН. Кроме того, разработка специфических биомаркеров ХН может позволить раннюю диагностику с помощью анализов крови или слюны. Улучшение доступа к этим технологиям в регионах с ограниченными ресурсами может оказать существенное влияние на результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: рак носоглотки, факторы риска, диагностика, персонализированное лечение, генетическая предрасположенность.

Introducere.

Carcinomul nazofaringian (CN), cunoscut anterior sub numele de limfoepiteliom, este o afecțiune malignă care apare din epiteliul nazofaringelui. Endemică în China, malignitatea prezintă o rată variabilă de apariție variind de la o incidență mare în partea de sud a Chinei până la o rată scăzută în populația albă și în nordul Chinei, cu o incidență cuprinsă între 15 și 50 la 100.000 de locuitori. O interacțiune complexă a susceptibilității genetice și infecția cu virusul Epstein Barr (EBV) este responsabilă pentru boală [1].

O interacțiune a factorilor de mediu, structura genetică și infecția cu EBV este implicată în etiologia bolii. Factorii de mediu, inclusiv fumatul în populația vestică și nitrozaminele care conțin agenți alimentari, au fost considerați a fi implicați. În al doilea rând, structura genetică a demografiei implicate joacă, de asemenea, un rol vital, așa cum se explică prin incidența coplesitoare în populația chineză. În cele din urmă, infecția cu EBV, cuplată cu susceptibilitatea genetică, a demonstrat o relevanță substanțială pentru boală [2].

Carcinomul nazofaringian este extrem de endemic în China de Sud, Malay și populația indoneziană, împreună cu persoanele din Asia de Sud-Est. Rata variază de la o valoare minusculă de mai puțin de 1 la 100.000 de indivizi în zonele neendemice la o valoare ridicată de 25 până la 30 și, respectiv, 15 până la 20 de bărbați și femele la 100.000 de indivizi în zonele endemice [3].

Evaluarea histopatologică poate elucida în ce categorie se încadrează tumora. Din motive histopatologice, carcinomul nazofaringian poate fi clasificat în trei subgrupe principale conform clasificării OMS: Tip cheratinizant (20% până la 25%); Nekeratinizant: acest tip este asociat în principal cu EBV. Este subdivizat în 2 subgrupe: Tip nediferențiat nekeratinizant (60% până la 65%), Tip diferențiat nekeratinizant (10% până la 15%).

Investigațiile inițiale care includ hemoleucograma completă, teste ale funcției renale și hepatice pot fi

trimise pentru examinare inițială. O anomalie ar fi detectată în cazurile în care se suspectează o extensie hepatică împreună cu o deteriorare a funcției renale, deoarece tumora se divide într-un ritm rapid.

Virusul Epstein Barr a fost implicat invariabil în patogeneza procesului bolii. Pentru a stabili o asociere, trebuie comandate nivelurile serice de IgA. Acestea au semnificație atât diagnostică, cât și prognostică pentru procesul bolii.

CT: O tumoare locală poate fi vizualizată extinzându-se de la acoperișul faringelui. Scanarea CT este modalitatea de elecție în ceea ce privește invazia osoasă, iar extensia intracraniană trebuie vizualizată. Cu toate acestea, expunerea la radiații și valoarea sa limitată în ceea ce privește extensia țesuturilor moi și metastazele ganglionare fac ca RMN să fie modalitatea preferată.

Scanarea RMN: RMN este modalitatea superioară de evaluare a extensiei tumorii în musculatură și a metastazelor ganglionare. Volumul tumorii, împreună cu invazia locală, poate fi ușor de vizualizat și nu reprezintă nicio amenințare de radiație.

Scanarea PET: este modalitatea de alegere pentru evaluarea remisiunii și pentru investigarea recidivei. Scanarea PET-CT poate crește amploarea metastazelor la distanță, deoarece este o scanare a întregului corp. Cu toate acestea, RMN poate oferi un nivel mai mare de delimitare locală, făcându-l în continuare investigația de alegere pentru răspândirea locală [6].

Tumora poate fi vizualizată prin nasofaringoscopie, iar extensia locală împreună cu dimensiunea tumorii poate fi evaluată și poate fi luată biopsie. Cu toate acestea, evaluarea poate fi împiedicată dacă masa este prea mare pentru a accesa pasajul nazal.

Principalul tratament pentru carcinomul nazofaringian este radioterapia în leziunile locoregionale, deoarece varietatea nekeratinizantă este foarte radiosensibilă. Intervenția chirurgicală se limitează la procedurile de salvare în boli recurente,

în timp ce chimioterapia este preferată concomitent cu radiațiile în stadii avansate.

Radiația este tratamentul de elecție pentru leziunea locoregională. Radioterapia este eficientă în toate cazurile, cu excepția celor pentru metastaze la distanță, deci de la stadiul I la stadiul IVA. CN arată o tendință de răspândire rapidă la nivel regional, mai ales că nazofaringe este o cavitate mică, astfel încât răspândit în spațiile paranazofaringiene, musculatură și noduri comune. De asemenea, implicarea progresivă a părții controlaterale nu este un eveniment rar. În consecință, o doză de aproximativ 65 Gy pentru tumora primară cu 50 până la 55 Gy este, de asemenea, necesară pentru gâturile nodale negative [5].

O inovație recentă în sistemul de livrare utilizat pentru radiații este modularea intensității sau radioterapia cu intensitate modulată (IMRT). Sistemul este echipat cu un CT care preia bucați din zona implicată. Medicul specifică zona vizată a fasciculului și modulează intensitatea fasciculului folosit.

Brahiterapia este o altă tehnică inovatoare pentru radioterapia țintită. Tehnica folosită este implantarea de granule de aur sau implanturi de iridiu, acoperite pentru radioterapie localizată, printr-o incizie divizată a palatului moale. Tehnica este utilă pentru volumul tumoral localizat care nu a prezentat nicio extensie intracraniană. Tehnica scutește orice afectare locală a organelor vitale.

Radioterapia este, de asemenea, utilizată atunci când se observă eșecul sau recurența tratamentului. S-a dovedit utilă atât în recidivele locale, cât și în defecțiunile ganglionare. În astfel de cazuri, brahiterapia este considerată ținând cont de friabilitatea țesutului local, de starea generală a pacientului și de impactul asupra organelor vitale ale regiunii.

CN este foarte chimiosensibil și radiosensibil. În boala locoregională avansată, chimioradioterapia concomitentă este principalul management. Boala răspunde mai bine prin inducție, iar terapia concomitentă este semnificativă în micșorarea volumului tumorii. Cel mai obișnuit agent utilizat ca linie inițială de intervenție chimioterapeutică este cisplatina. Standardul de îngrijire este o doză de 100 mg la fiecare trei săptămâni.

Chimioterapia este, de asemenea, opțiunea de alegere atunci când este implicată metastaza la distanță. CN cu polimetastază la distanță i se oferă chimioterapie paliativă. Agenții de elecție sunt cisplatin și 5-fluorouracil. Cu progresele recente, există o serie de agenți chimioterapeutici care sunt disponibili pentru continuarea terapiei. Cu toate acestea, rata medie de supraviețuire nu este mai mare de un an [6].

Intervenția chirurgicală este folosită doar ca opțiune de salvare. Nazofaringe este o zonă mică și adâncă, greu accesibilă, ceea ce face ca abordul chirurgical să fie dificil și poate fi inadecvat. Cu toate acestea, atunci când boala recurentă local este întâlnită, pacienților ar trebui să li se ofere opțiunea intervenției chirurgicale. Chirurgia este, de asemenea, unul dintre modurile cheie de management pentru oligo-metastaza la distanță în combinație cu radioterapia și radioablația [7].

Prognosticul general și rata de supraviețuire la 5 ani s-au îmbunătățit cu siguranță de la apariția nuanțelor în tehnicile de radioterapie. Acest lucru a scăzut drastic mortalitatea și morbiditatea asociate cu boală de la o supraviețuire raportată la 5 ani de 20% până la 40% la aproximativ 70% în ultimul deceniu [8].

Cu toate acestea, valoarea predictivă pentru prognostic în sistemul clasic de stadializare anatomică nu este suficientă și nici exactă. Adăugarea statusului ADN EBV al pacientului la noua (ediția a 8-a) face ca acest sistem să fie mai precis pentru estimarea prognosticului. În plus, alte studii arată alți biomarkeri eficienți pentru evaluarea prognosticului acestei tumori, cum ar fi metilarea miARN și ADN.

Leziunile pot avea complicații locale, inclusiv obstrucția trompelor lui Eustachie care provoacă otită medie cu revărsat (OME), obstrucție nazală persistentă și obstrucția căilor respiratorii orofaringiene. Efectul de masă care provoacă blocarea orofaringelui împiedică înghițirea și, dacă rămâne necontrolat, progresia acestuia poate duce la blocarea căilor respiratorii. Extensia intracraniană și implicarea nervilor cranieni sunt debilitante și pot avea o dizabilitate pe tot parcursul vieții chiar și după management.

Material și metode.

Au fost studiate datele științifice actuale conform bibliografiei selective. În studiu au fost incluși pacienți cu vârsta de 17-76 ani (17 (65,4%) din mediul rural și 9 (34,6% din mediul urban)) cu diagnosticul stabilit de cancer nazofaringian G_1-G_3 , $T_1-T_4N_0$, $M_{0-1,X}$. Diagnosticul a fost stabilit în conformitate cu localizarea anatomică, simptome inițiale, tehnici medicale avansate, scanarea CT, RMN, PET și investigațiilor de laborator – hemoleucograma, teste ale funcțiilor renale și hepatice, biopsia și analiza histopatologică, dar și examinarea la virusul EBV, Epstein Baar. Bolnavii au fost chestionați referitor la factorii de risc.

Rezultate.

Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârsta medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT –

25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologie – G_1 – 5(19,3%), G_2 – 15(57,7%), G_3 – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.

Concluzii.

1. Au fost evidențiate la cei 26 bolnavi cu CN următorii factori de risc – consum excesiv de alimente conservate cu sare – 24 (92,3%), fumatul – 6 (23%), virusul Epstein Barr (EBV) – 12 (46,1%).

2. Dezvoltarea carcinomului nazofaringian depinde de mai mulți factori, cum ar fi susceptibilitatea genetică, factorii de mediu și infecții precum infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Multe studii au legat gene multiple de patogeniza CN; una dintre aceste gene este o regiune în genele antigenului leucocitar uman (HLA) la cromozomul 6. Alte gene au fost identificate în diferite locații pe diferiți cromozomi, cum ar fi 13q12, 3q26, 5p15, 6p21 și 9p21. În afara de genele gazdă, EBV este foarte asociat cu CN [4]. Multe studii ilustrează multiple procese și mecanisme pe care EBV le poate activa sau inhiba în celula gazdă în timp ce o transformă într-o celulă canceroasă. EBV afectează celulele aducând proteinele codificate sau moleculele de ARN care afectează celulele gazdă, iar aceste molecule ar putea fi rezumate, dar nu limitate.

Proteina membranară latentă 1 (LMP1): este o proteină membranară codificată de virus și joacă un rol major în inducerea tumorigenezei. Efectul său principal este legat de factorul nuclear-kappa B (NF-kB). Activarea NF-kB va duce la afectarea multor alte proteine care joacă un rol important în diviziunea celulară, adeziune, diferențiere celulară, supraviețuire celulară. În plus față de NF-kB, LMP1 afectează mulți alți factori, proteine și procese de reglare a ADN-ului care afectează procesul de oncogeneză, cum ar fi TP53, EGFR, VEGF, gene legate de stemness, fibronectina etc. LMP1 este asociat cu un prognostic slab. **Latent Membrane Protein 2A (LMP2A):** este o oncoproteină membranară care este codificată în ADN-ul viral, are rol în tranziția epitelial-mezenchimală, deci invazie și migrare; **MicroARN (miARN):** sunt molecule de ARN necodante care au o funcție în reglarea procesului de exprimare a genelor și, prin urmare, afectează funcțiile și diviziunea celulară. EBV exprimă un nivel ridicat de miARN, cum ar fi transcriptele catenelor complementare, adică transcriptele spre dreapta BamHI-A (BART), care sunt foarte asociate cu patogenia CN, de exemplu, miR-BART3, miR-BART7 și miR-BART13. Deoarece aceste molecule

sunt abundente și ar putea fi excretate extracelular, acești miARN pot fi utilizați ca biomarker pentru diagnostic și predicție; **Alte molecule:** cum ar fi antigenul tumoral metastatic 1 (MTA1), care este corelat cu metastaza tumorii. Proteina antigenului nuclear Epstein-Barr 1 (EBNA1) este o proteină nucleară care este asociată cu transcripția virusului și cu metastaza limfatică [5].

3. Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârstă medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT – 25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologie – G_1 – 5(19,3%), G_2 – 15(57,7%), G_3 – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.

4. Tehnologiile avansate de imagistică, precum RMN și PET-CT, pot îmbunătăți detectarea timpurie a CN. De asemenea dezvoltarea biomarkerilor specifici pentru CN ar putea permite diagnosticarea precoce prin teste de sânge sau salivă. Accesul mai bun la aceste tehnologii în regiunile cu resurse limitate ar putea avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacienților.

5. Tratamentul CN trebuie să fie adaptat specific fiecărui pacient. Radioterapia este tratamentul de bază pentru CN, dar combinarea acesteia cu chimioterapia sau imunoterapia poate fi necesară în cazurile avansate. Progresele în tehnicile de radioterapie, cum ar fi radioterapia conformațională și radioterapia cu intensitate modulată (IMRT), permit țintirea mai precisă a tumorilor, reducând efectele secundare asupra țesuturilor sănătoase.

Bibliografie

1. Du T, Xiao J, Qiu Z, Wu K. Eficacitatea radioterapiei cu intensitatea modulată față de 2D-RT pentru tratamentul carcinomului nazofaringian: O revizuire sistematică și meta-analiză. Plus unu. 2019.
2. Sun L, Wang Y, Shi J, Zhu W, Wang X. Asociația plasmatică a virusului Epstein-Barr LMP1 și EBER1 cu celule tumorale circulante și metastaza carcinomului nazofaringian. Pathol Oncol Res. 2020 iulie.
3. Cao SM, Simons MJ, Qian CN. Prevalența și prevenirea carcinomului nazofaringian în China. Chin J Cancer. 2011 februarie.
4. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Carcinom nazofaringian. Lancet. 06 iulie 2019.
5. Zhang H, Wang J, Yu D, Liu Y, Xue K, Zhao X. Rolul virusului Epstein-Barr în dezvoltarea carcinomului nazofaringian. Open Med (Războaie). 2017.
6. Adoga AA, Kokong DD, Ma'an ND, Silas OA, Dauda AM, Yaro JP, Mugu JG, Mgbachi CJ, Yabak CJ.

- Epidemiologia, tratamentul și factorii determinanți ai rezultatului cancerelor primare ale capului și gâtului la Spitalul Universitar Jos. *Cancerul J din Asia de Sud*. 2018.
7. Hay A, Simo R, Sala G, Tharavai S, Oakley R, Fry A, Cascarini L, Lei M, Guerro-Urbano T, Jeannon JP. Rezultatele intervenției chirurgicale de salvare pentru orofaringe și laringe: o experiență contemporană într-un centru de cancer din Regatul Unit. *Eur Arch Otorinolaringol.* apr 2019.
 8. Li J, Chen S, Peng S, Liu Y, Xing S, He X, Chen H. Nomograma prognostică pentru pacienții cu carcinom nazofaringian care încorporează biomarkeri hematologici și caracteristici clinice. *Int J Biol Sci.* 2018.
 9. Mereuță, I., Țîbîrnă, Gh., Năstase, C. Aspecte etiopatogenice ale carcinogenezei. Etapele ei și acțiunea carcinogenilor. In: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: Studii inter și pluridisciplinare*, Ed. Ediția a 4-a, 29-30 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: „Print-Caro” SRL, 2021, Ediția a 4-a, pp. 317-324. ISBN 978-9975-56-935-4.
 10. Țîbîrnă, Gh., Gudumac, E., Railean, S., Lisița, N., Țîbîrnă, A., Lupan, R. Epidemiologia tumorilor maligne la copii. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 731.*
 11. Țîbîrnă, Gh., Darii, V., Stratan, V. și al. Optimizarea tratamentului multimodal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 4(64), pp. 89-97. ISSN 1857-0011.
 12. Țîbîrnă, Gh., Clipca, A., Ciorici, V., Marandiu, A., Ureche, V., Soltan, A. Caz clinic de tratament combinat al cancerului cavității orale. In: *Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iasi*, 22-25 noiembrie 2018, Iași. Iași, România: Institutul Regional de Oncologie Iasi, 2018, Vol. 7, p. 417.