



ARTIGO ORIGINAL

## The role of nasopharyngeal examination and biopsy in the diagnosis of malignant diseases<sup>☆</sup>



Necmi Arslan<sup>a</sup>, Arzu Tuzuner<sup>a</sup>, Alper Koycu<sup>ib,\*</sup>, Songul Dursun<sup>a</sup> e Sema Hucumenoglu<sup>c</sup>

<sup>a</sup> University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turquia

<sup>b</sup> Baskent University Hospital, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turquia

<sup>c</sup> University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turquia

Recebido em 10 de janeiro de 2018; aceito em 6 de abril de 2018

Disponível na Internet em 8 de junho de 2019

### KEYWORDS

Nasopharynx carcinoma;  
Nasopharynx biopsy;  
Endoscopic nasopharyngoscopy

### Abstract

**Introduction:** In direct proportion to the increasing rate of nasopharynx examinations applied, the early diagnosis and treatment of lesions in this region is possible. At times the clinical findings and the biopsy results are not consistent, so biopsies may have to be repeated.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the distribution of pathology test results obtained from cases of nasopharynx biopsy, to determine with which methods determination most often was made, and to investigate which kinds of cases required the biopsy to be repeated.

**Methods:** The study included a total of 1074 patients (500 female, 574 male) who underwent nasopharyngeal biopsy in our clinic between June 2011 and June 2017. Data were obtained from patient records of age, gender, clinical findings, imaging findings if available and pathological diagnosis. The pathological diagnoses were separated into 3 main groups as chronic nasopharyngitis, benign cytology and malignant cytology.

**Results:** The examinations resulted in 996 cases reported as chronic nasopharyngitis, 47 as benign cytology and 31 as malignant cytology. Of the 31 malignant lesions, diagnosis was made in 15 patients (48.4%) with a single biopsy, and in 16 patients (51.6%), as a result of the pathology report when 2 or more biopsies were taken. In the comparison of the benign and malignant lesions in respect of the need for repeated biopsies, the cases determined with malignancy were found to have a statistically significantly higher rate of repeated biopsy ( $p < 0.001$ ).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.006>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Arslan N, Tuzuner A, Koycu A, Dursun S, Hucumenoglu S. The role of nasopharyngeal examination and biopsy in the diagnosis of malignant diseases. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:481–5.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [alperkoycu@gmail.com](mailto:alperkoycu@gmail.com) (A. Koycu).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Carcinoma de nasofaringe;  
 Biópsia de nasofaringe;  
 Nasofaringoscopia endoscópica

**Conclusion:** In comparison with cases of benign tumor, a statistically significantly greater number of repeated biopsies were required in cases diagnosed as malignant tumors to confirm the pathological diagnosis or when there was continued suspicion of malignancy. Therefore, when there is clinical suspicion, even if there are no findings of malignancy on the first biopsy, the biopsy should be repeated expeditiously.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## O papel do exame clínico e da biópsia de nasofaringe no diagnóstico de doenças malignas

### Resumo

**Introdução:** Em proporção direta à taxa crescente de exames de nasofaringe que são feitos, o diagnóstico precoce e o tratamento de lesões nessa região têm sido possíveis. Nem sempre os achados clínicos e os resultados da primeira biópsia são consistentes, levando à necessidade de biópsias repetidas.

**Objetivos:** Avaliar a distribuição dos resultados dos testes histopatológicos obtidos pela biópsia de nasofaringe, determinar quais métodos foram mais frequentemente usados na identificação e investigar os casos nos quais a biópsia precisou ser repetida.

**Método:** O estudo incluiu 1.074 pacientes (500 mulheres, 574 homens) submetidos a biópsia de nasofaringe em nossa clínica entre junho de 2011 e junho de 2017. Os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes e incluíram idade, sexo, achados clínicos, achados de imagem e diagnóstico histopatológico. Os diagnósticos histopatológicos foram separados em três grupos principais como nasofaringite crônica, citologia benigna e citologia maligna.

**Resultados:** Os exames resultaram em 996 casos laudados como nasofaringite crônica, 47 como citologia benigna e 31 como citologia maligna. Das 31 lesões malignas, o diagnóstico foi feito em 15 (48,4%) com uma única biópsia e em 16 (51,6%), quando duas ou mais biópsias foram feitas. Na comparação das lesões benignas e malignas em relação à necessidade de biópsias repetidas, os casos determinados como malignos mostraram uma taxa estatisticamente maior de biópsia repetida ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Em comparação com os casos de tumores benignos, um número estatisticamente maior de biópsias repetidas foi necessário em casos diagnosticados como tumores malignos, para confirmação do diagnóstico histopatológico ou na suspeita continuada de malignidade. Portanto, quando há suspeita clínica, mesmo que não haja achados de malignidade na primeira biópsia, ela deve ser repetida tão logo seja possível.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Vários tumores malignos e benignos são encontrados na nasofaringe e, mesmo com achados como otite com efusão ou uma massa cervical, durante a evolução e o processo de diagnóstico, as lesões podem apresentar um curso assintomático até atingir um estágio avançado.<sup>1-3</sup> A nasofaringoscopia endoscópica feita durante o exame otorrinolaringológico pode aumentar as taxas de identificação do câncer de nasofaringe no estágio inicial e mostrar os primeiros indícios de doença inflamatória.<sup>4,5</sup>

Os achados mais frequentemente encontrados em casos sintomáticos são obstrução nasal, otite média com efusão e epistaxe; a nasofaringoscopia endoscópica é o padrão-ouro no exame clínico.<sup>6</sup> Na presença de condições como efusão

crônica da orelha média massa cervical ou aparência suspeita determinada no exame endoscópico de nasofaringe, a investigação de malignidade através de biópsia pode ser necessária, mesmo que nenhum foco específico seja visto. Embora muitos métodos diferentes de exame e rastreamento específicos tenham sido descritos na determinação de malignidades nasofaríngeas, a biópsia guiada por endoscopia permanece indispensável, tanto para o diagnóstico definitivo quanto para a classificação histopatológica.<sup>7</sup> Nem sempre os achados do exame clínico e os resultados da biópsia são consistentes, pode ser necessário repetir a biópsia num período curto.

O objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição dos resultados histopatológicos obtidos nos casos de biópsia de nasofaringe, determinar os métodos foram mais

**Tabela 1** Dados demográficos

	Número	Porcentagem
<b>Sexo</b>		
Feminino	500	46,6
Masculino	574	53,4
<b>Resultado</b>		
Maligno	31	2,9
Benigno	47	4,4
Nasofaringite crônica	996	92,7
<b>Resultado</b>		
Nasofaringite crônica	996	92,7
Pólipo inflamatório	7	0,7
Hiperplasia linfoide	30	2,8
Carcinoma indiferenciado não queratinizante	19	1,8
Carcinoma indiferenciado queratinizante	2	0,2
Linfoma não Hodgkin	3	0,3
Linfoma de Hodgkin	3	0,3
Carcinoma anaplásico de nasofaringe	1	0,1
Angiofibroma	1	0,1
Inflamação granulomatosa	4	0,4
Neuroblastoma olfatório	1	0,1
Melanoma maligno	1	0,1
Câncer tonsilar	1	0,1
Papiloma	1	0,1
Cisto de Thornwaldt	4	0,4
	Média ± DP	Min-Max
Idade (anos)	43,2 ± 12,0	16-77

frequentemente usados na identificação e investigar os casos que necessitaram de biópsias repetidas.

## Método

Este estudo retrospectivo incluiu os prontuários de 1.074 pacientes (574 homens, 500 mulheres) submetidos a biópsia endoscópica transnasal da nasofaringe entre junho de 2011 e junho de 2017 na Clínica de Otorrinolaringologia do Ankara Training and Research Hospital. A permissão para o estudo foi concedida pela Comissão de Planejamento da Educação do Ankara Training and Research Hospital (Ref nº 0670/5618-04.01.2017).

Na presença de achados como efusão crônica da orelha média, massa cervical ou aparência suspeita identificada no exame endoscópico de nasofaringe, foi feita biópsia transnasal endoscópica da nasofaringe. Pacientes com alto risco para anestesia geral e/ou aqueles que aceitaram a anestesia local foram submetidos a biópsias endoscópicas transnasais da nasofaringe sob anestesia local no centro cirúrgico. Nos outros casos, os pacientes foram biopsiados sob anestesia geral na sala de cirurgia. Os prontuários dos pacientes foram examinados e os dados registrados foram: idade, sexo, achados clínicos (obstrução nasal, otite média com efusão, massa cervical), achados de imagem, se disponíveis, e diagnóstico histopatológico. A análise imuno-histoquímica foi aplicada

**Tabela 2** Distribuição de lesões malignas

	Número	Porcentagem
Carcinoma indiferenciado não queratinizante	19	61,3
Carcinoma indiferenciado queratinizante	2	6,5
Linfoma não Hodgkin	3	9,7
Linfoma de Hodgkin	3	9,7
Carcinoma anaplásico de nasofaringe	1	3,2
Neuroblastoma olfatório	1	3,2
Melanoma maligno	1	3,2
Câncer tonsilar	1	3,2

em todos os casos para definir o tipo de tumor. Os diagnósticos histopatológicos foram separados em três grupos principais, como nasofaringite crônica, citologia benigna e citologia maligna. Os casos com material insuficiente para um laudo foram excluídos do estudo. Dois ou mais fragmentos de biópsias de regiões transicionais e profundas foram obtidas de todos os pacientes. Como a localização do tumor não foi totalmente especificada nos prontuários de todos os pacientes, não foi possível fazer uma avaliação do sítio do tumor nasofaríngeo.

A análise estatística dos dados foi feita com o *software* IBM SPSS for Windows, versão 22.0. As variáveis numéricas foram apresentadas como média ± desvio-padrão (DP) e valores mínimos-máximos e as variáveis categóricas como número (n) e porcentagem (%). As diferenças entre os grupos maligno e benigno foram examinadas com o teste do qui-quadrado. Um valor de  $p < 0,05$  foi aceito como estatisticamente significativo.

## Resultados

Foram examinados 904.609 pacientes entre junho de 2011 e junho de 2017 na Clínica de Otorrinolaringologia do Ankara Training and Research Hospital. Biópsia transnasal endoscópica da nasofaringe foi feita em 1.074 pacientes (proporção de todos os pacientes examinados: 0,118%). Todos os pacientes foram submetidos a biópsias transnasais endoscópicas de nasofaringe sob anestesia geral ou local na sala de cirurgia e não foram registradas complicações importantes, além de pequenos sangramentos controlados com cauterização bipolar. Os pacientes incluíram 574 indivíduos (53,4%) do sexo masculino e 500 (46,6%) do feminino, com média de  $43,2 \pm 12,0$  anos (variação de 16 a 77). Nenhuma diferença foi verificada entre os grupos em relação ao gênero. Os exames resultaram em 996 (92,7%) casos de nasofaringite crônica, 47 (4,4%) de citologia benigna e 31 (2,9%) de citologia maligna. Os números e percentuais dos diagnósticos benigno e maligno são mostrados na [tabela 1](#).

Os laudos histopatológicos de diagnóstico maligno em 31 casos foram por carcinoma indiferenciado não queratinizante em 19 casos (61,3%), carcinoma anaplásico de nasofaringe em um (3,2%), carcinoma indiferenciado queratinizante em dois (6,5%), linfoma não Hodgkin em três (9,7%), linfoma de Hodgkin em três (9,7%), neuroblastoma olfatório em um (3,2%), metástase de melanoma maligno em

**Tabela 3** Análise estatística dos achados do exame físico, número de biópsias e métodos de imagem utilizados

	Lesões malignas	Lesões benignas	p
<i>Exames de Imagem</i>			
RM	-	8	NA
TC	2	4	
<i>Achados</i>			
Efusão	2	-	NA
Massa cervical	6	3	
Obstrução nasal	4	7	
Celulite pré-septal	1	-	
<i>Número de biópsias</i>			
1	15 (48,4%)	46 (97,9%)	< 0,001
> 1	16 (51,6%)	1 (2,1%)	

NA, não aplicável; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

um (3,2%) e metástase de carcinoma tonsilar em um caso (3,2%) (tabela 2).

No momento do diagnóstico das lesões malignas, a tomografia computadorizada (TC) foi solicitada em apenas dois casos e, no restante, o diagnóstico foi feito com base nos sintomas existentes e achados que causaram suspeita no exame clínico. Nos casos de lesões benignas, a biópsia foi feita após a identificação da lesão por ressonância magnética (RM) em oito casos e por TC em quatro (tabela 3).

Se uma massa cervical fosse identificada em conformidade com os critérios de malignidade durante o exame de imagem do pescoço, ou se efusão persistente da orelha média fosse detectada na presença de massa nasofaríngea ipsilateral ou contralateral, a biópsia era repetida num curto tempo. Das 31 lesões malignas, o diagnóstico foi feito com biópsia única em 15 casos (48,4%) e em 16 (51,6%) o diagnóstico histopatológico de lesão maligna foi feito com mais de uma biópsia. O diagnóstico de lesões malignas em 16 casos com biópsia repetidas (duas ou três biópsias separadas) foi de carcinoma indiferenciado não queratinizante, em 12 (75%) casos, linfoma de Hodgkin em três (18,75%) e linfoma não Hodgkin em um (6,25%). Dos cinco pacientes nos quais três biópsias foram feitas, o diagnóstico definitivo foi maligno em três casos: um carcinoma indiferenciado não queratinizante, um linfoma de Hodgkin e um linfoma não Hodgkin. Dos casos benignos, o diagnóstico foi feito a partir de uma segunda biópsia em apenas um caso. Na comparação das lesões benignas e malignas em relação à necessidade de biópsias repetidas, os casos identificados como malignos tiveram uma taxa estatisticamente significativamente maior de biópsia repetida ( $p < 0,001$ ) (tabela 3).

## Discussão

O carcinoma de nasofaringe tem características diferentes de outros tumores epiteliais de cabeça e pescoço em relação à epidemiologia, histopatologia, achados, diagnóstico e modalidades de tratamento.<sup>8</sup> Como o carcinoma da nasofaringe é um tumor que cresce silenciosamente e tem uma localização profunda e que se estende a partir do

local comprometido, é um tumor geralmente identificado em estágio avançado no momento do diagnóstico de outras doenças.<sup>9,10</sup> Vários métodos diferentes de exame e rastreamento específicos foram descritos, tais como o exame sorológico de anticorpos do vírus Epstein-Barr e a coleta de amostras de esfregaço, além do uso de RM e TC como métodos de imagem. No entanto, a biópsia guiada por endoscopia permanece indispensável, tanto para o diagnóstico definitivo quanto para a classificação histopatológica.<sup>7-10</sup>

Foi demonstrado que a sensibilidade da imagem endoscópica no diagnóstico do carcinoma de nasofaringe foi superior a 90%.<sup>6</sup> No presente estudo, dos 1.074 pacientes submetidos à biópsia de nasofaringe guiada por endoscopia, os métodos de imagem foram feitos em apenas 14, TC em seis casos e RM em oito. Em sua maioria, o diagnóstico foi feito através de biópsia quando se observou lesão suspeita em nasofaringoscopia endoscópica ou em biópsia cega de nasofaringe quando havia otite média crônica unilateral persistente ao exame, ou presença de massa maligna que obviamente não era primária. Entretanto, há relatos na literatura que defendem a necessidade de exames de imagem antes da biópsia em casos de suspeita clínica.<sup>6-11</sup> De acordo com algumas publicações, a imagem é necessária para se poder eliminar a possibilidade de malignidade em casos de lesões suspeitas, como aquelas identificadas como edema leve ou assimetria determinada no exame endoscópico e, assim, o paciente pode ser poupado de uma intervenção invasiva desnecessária e a perda de dias de trabalho pode ser evitada.<sup>11</sup> King et al.<sup>6</sup> relataram uma taxa de precisão de 95% para ressonância magnética de nasofaringe em cânceres primários de nasofaringe.

Em um estudo de Bercin et al.,<sup>11</sup> de 983 biópsias de nasofaringe, 45 (4,6%) foram relatadas como malignas. No presente estudo, a taxa de lesões malignas foi de 2,9%. Embora a taxa de lesões malignas no presente estudo tenha sido menor, os resultados são semelhantes. A razão para essa diferença pode ser explicada pelo fato de que a primeira escolha de Bercin et al. para avaliar lesões suspeitas de nasofaringe (edema leve ou assimetria) foi usar exames de ressonância magnética em vez de biópsia. Se o envolvimento de contraste, a invasão de tecido mole ou o apagamento de bordas fosse identificado no laudo da RM, então uma biópsia era feita.

De acordo com Liu et al.,<sup>12</sup> embora os linfomas malignos sejam o segundo tumor de cabeça e pescoço mais comum, a localização mais comum de seu envolvimento extranodal é o anel linfático de Waldeyer. No presente estudo, o linfoma ( $n = 6$ ) foi identificado como o segundo tumor maligno mais comum, o que foi consistente com a literatura.

Das 31 lesões malignas do presente estudo, o diagnóstico patológico de 16 (51,6%) só pôde ser confirmado através de biópsias repetidas em diferentes momentos. O diagnóstico de lesões malignas de 16 casos com biópsia repetidas (duas ou três biópsias separadas) foi de carcinoma indiferenciado não queratinizante em 12 (75%) casos, linfoma de Hodgkin em três (18,75%) e linfoma não Hodgkin em um (6,25%). Um risco maior para a biópsia recorrente foi determinado para o carcinoma indiferenciado não queratinizante. Na comparação das lesões benignas e malignas em relação à necessidade de biópsias repetidas, os casos identificados como malignos tiveram uma taxa de biópsia repetida estatisticamente significativamente maior ( $p < 0,001$ ). Se o médico suspeita de malignidade devido à aparência da lesão

na nasofaringoscopia endoscópica ou outros achados clínicos, quando a suspeita persistir, mesmo que os resultados da primeira biópsia sejam benignos ou haja nasofaringite crônica, a despeito do aumento da morbidade do paciente e custo-efetividade, pode-se considerar apropriado repetir a biópsia rapidamente. É evidente que o diagnóstico precoce e o tratamento do paciente aumentarão as taxas de sobrevida.

Bercin et al.<sup>11</sup> relataram que a sensibilidade da RM é de 88,2% em neoplasias de nasofaringe e a sensibilidade da biópsia endoscópica é de 84,4%. Isso pode ser atribuído à não feitura do exame de imagem em primeiro lugar nos casos em que podem ocorrer problemas na determinação do local da lesão, especialmente em tumores com localização profunda, e também ao fato de que pode haver resultados negativos na biópsia. A razão para a necessidade de uma taxa tão alta de biópsias repetidas para poder chegar a um diagnóstico de lesão maligna no presente estudo pode ser devida ao fato de que a localização da lesão não foi determinada através de imagens pré-operatórias ou que a biópsia não foi feita a uma profundidade suficiente.

Uma limitação do presente estudo foi o fato de que exames de imagem pré-operatórios não foram feitos rotineiramente em todos os pacientes com lesão suspeita ou naqueles considerados para biópsia. Se houvesse um número suficiente de imagens pré-operatórias, esses achados poderiam ter sido comparados com os resultados da biópsia endoscópica. Nas condições atuais na Turquia, como há um longo tempo de espera para obter-se uma consulta para feitura de exame de imagem em nosso hospital, é preferível fazer uma biópsia em um curto tempo para reduzir a disseminação da doença, obter diagnóstico e iniciar o tratamento rapidamente e quando a suspeita de malignidade persiste, repetir a biópsia.

## Conclusão

Na maioria dos pacientes deste estudo diagnosticados com lesões benignas e malignas, a identificação da lesão na imagem endoscópica nasofaringoscópica pré-diagnóstica foi considerada como o primeiro achado sem exame radiológico e sem sinais da doença fora da nasofaringe. O exame endoscópico de rotina pode ser considerado necessário em todos os pacientes otorrinolaringológicos.

Em comparação com os casos de tumor benigno, um número significativamente maior de biópsias repetidas foi necessário para o diagnóstico de tumor maligno, a fim de confirmar o diagnóstico histopatológico. Portanto, quando houver suspeita clínica, mesmo que não haja achados de malignidade na primeira biópsia, pode-se recomendar que a biópsia seja repetida num curto tempo.

## Financiamento

A permissão para o presente estudo foi concedida pelo plano de Educação da Comissão de Ankara Training and Research Hospital (Ref n°0670/5618-04.01.2017).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Gentile MS, Yip D, Liebsch NJ, Adams JA, Busse PM, Chan AW. Definitive proton beam therapy for adenoid cystic carcinoma of the nasopharynx involving the base of skull. *Oral Oncol.* 2017;65:38–44.
2. Makhasana JA, Kulkarni MA, Vaze S, Shroff AS. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20:330.
3. Luo M, Peng G, Shi L, Ming X, Li Z, Fei S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for localized nasopharyngeal amyloidosis: case report and literature review. *Strahlenther Onkol.* 2016;192:944–50.
4. Agrawal S, Jayant K. Breast cancer with metastasis to the nasopharynx and paranasal sinuses. *Breast J.* 2016;22:476–7.
5. Nakao Y, Shibata R, Murohara T, Tanigawa T. Primary nasopharyngeal tuberculosis: a case report. *BMC Infect Dis.* 2016;16:121.
6. King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, Zee BC, Woo JK, Tse GM, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. *Radiology.* 2011;258:531–7.
7. Ni XG, Zhang QQ, Wang GQ. Classification of nasopharyngeal microvessels detected by narrow band imaging endoscopy and its role in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2016;14:1–8.
8. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005;365:2041–54.
9. Lee AW, Ng WT, Chan YH, Sze H, Chan C, Lam TH. The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2012;104:272–8.
10. Ng RH, Ngan R, Wei WI, Gullane PJ, Phillips J. Trans-oral brush biopsies and quantitative PCR for EBV DNA detection and screening of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:602–9.
11. Bercin S, Yalciner G, Muderris T, Gul F, Deger HM, Kiris M. Pathologic evaluation of routine nasopharynx punch biopsy in the adult population: is it really necessary? *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10:283–7.
12. Liu XW, Xie CM, Mo YX, Zhang R, Li H, Huang ZL, et al. Magnetic resonance imaging features of nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal non-Hodgkin's lymphoma: are there differences? *Eur J Radiol.* 2012;81:1146–54.