

ARTIGO ORIGINAL

Fatores prognósticos no carcinoma nasofaríngeo metastático[☆]

Nabil Toumi ^{id} ^a, Sana Ennouri ^{id} ^{a,*}, Ilhem Charfeddine ^{id} ^b, Jamel Daoud ^{id} ^c
e Afef Khanfir ^{id} ^a

^a University of Sfax, Habib Bourguiba Hospital, Department of Medical Oncology, Sfax, Tunisia

^b University of Sfax, Habib Bourguiba Hospital, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Sfax, Tunisia

^c University of Sfax, Habib Bourguiba Hospital, Department of Radiotherapy, Sfax, Tunisia

Recebido em 4 de março de 2020; aceito em 25 de maio de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Câncer nasofaríngeo;
Metástase;
Prognóstico

Resumo

Introdução: O carcinoma nasofaríngeo tem o maior potencial metastático de todos os tipos de câncer de cabeça e pescoço. O tempo de sobrevida dos pacientes com carcinoma nasofaríngeo melhorou significativamente nas últimas décadas devido ao uso combinado de quimioterapia e radioterapia e os avanços nas técnicas de radioterapia. No entanto, aproximadamente 30% dos pacientes com carcinoma nasofaríngeo têm um prognóstico ruim, principalmente devido a metástases a distância.

Objetivo: Identificar a sobrevida e os fatores prognósticos no carcinoma nasofaríngeo metastático.

Método: Foi feita uma análise retrospectiva de pacientes tratados por carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico ou carcinoma nasofaríngeo metastático metacrônico por 14 anos (2003-2016). A sobrevida global foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e comparada pelo teste de *log-rank* para toda a população e ambos os grupos de pacientes. A análise multivariada foi feita com o modelo de Cox; valores de $p < 0,05$ foram considerados como significância estatística.

Resultados: Foram incluídos 112 pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático (51 com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico e 61 com carcinoma nasofaríngeo metastático metacrônico). Em toda a população, a mediana da sobrevida global foi de 10 meses (1-156 meses). Na análise multivariada, sexo feminino, baixo status de desempenho (OMS > 1) e metástase metacrônica foram fatores prognósticos independentes. Nos pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico, a mediana da sobrevida global foi de 13 meses (1-156 meses). Na análise multivariada, os fatores prognósticos independentes foram doença não oligometastática, toxicidade grave à quimioterapia (G3 - G4) e falta de irradiação nasofaríngea e do sítio metastático. Nos pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático metacrônico, a mediana da sobrevida global foi de 7 meses (1-41 meses). Na análise multivariada, o baixo status de desempenho (OMS > 1) foi um fator prognóstico independente.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.022>

[☆] Como citar este artigo: Toumi N, Ennouri S, Charfeddine I, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. 2022;88:212-9.

* Autor para correspondência.

E-mail: sanaennouri@live.fr (S. Ennouri).

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

Conclusão: Pacientes oligometastáticos com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico tiveram melhor sobrevida. O tratamento locorregional do carcinoma nasofaríngeo primário melhorou a sobrevida em pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico que responderam à quimioterapia de indução. A irradiação local dos locais metastáticos melhorou a sobrevida dos pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático. A toxicidade de quimioterapia de grau 3 ou 4 alterou a sobrevida entre pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico.

© 2020 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

O carcinoma nasofaríngeo (CNF) é comum na Tunísia, que está entre os países de risco médio para a doença.¹ O CNF tem o maior potencial metastático de todos os cânceres de cabeça e pescoço² e ao diagnóstico a proporção de pacientes inicialmente metastáticos é de 5% a 11%.^{3,4} Durante o seguimento do CNF tratado, a taxa de recorrência metastática é de 8% a 58%.⁵⁻⁷

O tempo de sobrevida dos pacientes com CNF melhorou significativamente nas últimas décadas devido ao uso combinado de quimioterapia e radioterapia e aos avanços nas técnicas de radioterapia. Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes com CNF têm um prognóstico ruim, principalmente devido a metástases a distância.⁸ A sobrevida global (SG) de pacientes com metástases sincrônicas raramente excede 30 meses.^{3,9} Em pacientes com metástases metacrônicas, a SG a partir da data do diagnóstico da doença metastática é de aproximadamente 20 meses.^{10,11}

O estudo teve como objetivo identificar a sobrevida e os fatores prognósticos do CNF metastático em todos os pacientes com a doença e em cada grupo de pacientes com metástases metacrônicas e sincrônicas.

Método

Fizemos um estudo retrospectivo de pacientes com CNF metastático. Entre janeiro de 2003 e dezembro de 2016, dados de 112 pacientes diagnosticados e tratados para CNF metastático foram coletados e analisados. O tumor foi classificado de acordo com a sétima edição da classificação TNM pela *Union for International Cancer Control*. Uma tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome superior e uma TC óssea foram feitas para estadiamento inicial. Após o término do tratamento, as avaliações de acompanhamento foram feitas a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano e anualmente a partir de então. O seguimento incluiu histórico médico e exame físico e uma tomografia computadorizada do tórax a cada 6 a 12 meses. Se houvesse suspeita de metástases, mais imagens poderiam ser necessárias para confirmar o diagnóstico.

Os pacientes com CNF metastático metacrônico (CNFmm) eram pacientes que apresentaram uma ocorrência de metástase distante após a quimioterapia definitiva para CNF.

Os pacientes com CNF metastático sincrônico (CNFms) eram pacientes que apresentaram metástases distantes desde o diagnóstico inicial ou antes do fim da quimiorradioterapia definitiva para o CNF.

A decisão terapêutica foi tomada em uma equipe multidisciplinar (EMD), inclusive o médico oncologista, o oncologista de radiação, o patologista e o cirurgião de cabeça e pescoço. A radiação nasofaríngea para pacientes com CNFms foi discutida pela EMD quando o processo da doença tinha se estabilizado no paciente ou quando uma resposta parcial/completa tinha sido obtida após três ciclos de quimioterapia de indução.

Dados demográficos, de comorbidades, características do tumor e sobrevida global foram registrados, bem como terapias, inclusive quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A doença oligometastática foi definida como a presença de menos de cinco metástases e/ou metástases em apenas um sítio.¹² SG foi definida como o período entre o diagnóstico de doença metastática e a morte por qualquer causa. Pacientes que tiveram uma sobrevida global em longo prazo > 36 meses foram classificados como sobreviventes em longo prazo.

Os fatores prognósticos estudados incluíram idade, sexo, status de desempenho, classificação T e N, modalidades de tratamento e toxicidade da QT.

Todas as variáveis, inclusive as características basais, foram apresentadas como um número com uma porcentagem para variáveis categóricas, média \pm desvio-padrão para variáveis contínuas após uma distribuição normal e mediana com intervalo interquartil (IIQ) ou pontos extremos para variáveis contínuas que não seguiam uma distribuição normal. A distribuição normal foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As características basais foram comparadas com o teste qui-quadrado e U de Mann-Whitney para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente.

A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. A comparação estatística entre a sobrevida dos subgrupos de pacientes foi feita pelo teste de *log-rank* (a significância estatística foi definida como $p \leq 0,05$). A análise multivariada foi feita com o modelo de Cox ($p \leq 0,05$ foi usado como ponto de corte para significância estatística).

A análise estatística usou o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 20.

Tabela 1 Características dos pacientes, tumores e tratamento de toda a população e no carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico e metacrônico

	Todos os pacientes (%)	CNFms (%)	CNFmm (%)	p-valor
<i>Idade^a</i>				
Média	48,7	50,47	45,55	0,027 ^b
SDP	16,5	13,4	16,85	
<i>Sexo</i>				
Masculino	87 (77,7)	40 (78,4)	47 (77)	0,861 ^b
Feminino	25 (22,3)	11 (21,6)	14 (23)	
<i>Status de desempenho</i>				
OMS = 1	77 (68,8)	39 (76,5)	38 (62,3)	0,107 ^b
OMS > 1	35 (31,2)	12 (23,5)	23 (37,7)	
<i>Classificação T no diagnóstico inicial</i>				
T0/T1/T2	37 (33)	14 (27,5)	23 (37,7)	0,25 ^b
T3/T4	75 (67)	37 (72,5)	38 (62,3)	
<i>Classificação N no diagnóstico inicial</i>				
N0/N1/N2	51 (45,5)	21 (41,2)	30 (49,2)	0,397 ^b
N3	61 (54,5)	30 (58,8)	31 (50,8)	
<i>Pacientes oligometastáticos</i>				
Sim	64 (57,2)	32 (62,7)	32 (52,5)	0,133 ^b
Não	48 (42,8)	19 (37,3)	29 (47,5)	
<i>QT para doença metastática</i>				
Sim	87 (77,7)	42 (82,4)	45 (73,8)	0,27 ^b
Não	25 (22,3)	9 (17,6)	16 (26,2)	
<i>QT associada com RT em um sítio metastático</i>				
Sim	15 (23,1)	6 (24)	9 (22,5)	0,01 ^b
Exclusivamente QT	50 (76,9)	19 (76)	31 (77,5)	

DP, desvio padrão; OMS, classificação de status de desempenho da OMS; CNFms, Carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico; CNFmm, Carcinoma nasofaríngeo metastático metacrônico; QT, quimioterapia; RT, Radioterapia; Valor de p: valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

^a A variável idade segue a distribuição normal em toda a população e em cada grupo de pacientes; valores são expressos como média \pm desvio padrão.

^b Teste *t* de Student; ^b Teste de qui-quadrado.

Resultados

Características dos pacientes, do tumor e do tratamento

Durante o período de 14 anos de estudo, 348 pacientes tiveram CNF não metastático e 112 tiveram CNF metastático (51 com CNFms e 61 com CNFmm). A mediana da idade foi de $48,7 \pm 16,5$ anos. Houve predominância do sexo masculino em toda a população (77,7%) e em ambos CNFms (78,4%) e CNFmm (77%). Os pacientes apresentaram bom status de desempenho (OMS = 1) em 68,8% dos casos (tabela 1).

De acordo com a classificação inicial, os pacientes apresentaram tumor T3 ou T4 em 67% dos casos e envolvimento de linfonodos N3 em 54,4% dos casos (tabela 1). O subtipo histológico mais comum foi o carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (110 pacientes). Um paciente no grupo de CNFms e um paciente no grupo CNFmm apresentaram carcinoma não queratinizante. Em todos os pacientes com doença inicialmente não metastática, três casos receberam RT nasofaríngea exclusiva, 18 casos quimiorradioterapia nasofaríngea concomitante e 40 casos quimioterapia de indução. Desses últimos 40 casos, o tratamento adicional foi RT em 5 e quimiorradioterapia em 35.

No grupo CNFmm, 70,5% dos casos apresentaram recorrência metastática no primeiro ano após o fim do tratamento. A mediana do tempo de recorrência foi de 9 meses (3–78 meses).

A metástase óssea foi o local metastático mais frequente (67,9%), seguido pelo fígado (41,1%), linfonodos extrarregionais (29,5%) e pulmão (27,7%). Oitenta e sete pacientes receberam quimioterapia para doença metastática (42 pacientes com CNFms e 45 pacientes com CNFmm). Vinte e seis pacientes com CNFms receberam RT nasofaríngea. Seis pacientes com CNFms e 9 pacientes com CNFmm receberam quimioterapia e irradiação do sítio metastático (tabela 1).

Fatores prognósticos

Fatores prognósticos de sobrevivência em toda a população

A mediana da SG de toda a população foi de 10 meses (1–156 meses). A SG em um ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos foi respectivamente de 40%, 14,5%, 7,2% e 1,2%. Na análise univariada, sexo feminino ($p = 0,018$), metástase metacrônica ($p < 0,001$), pior status de desempenho (OMS > 1) ($p < 0,001$) e doença não oligometastática ($p = 0,006$) contribuíram para reduzir significativamente as taxas de sobrevida (tabela 2). Na análise multivariada, sexo feminino

Tabela 2 Fatores prognósticos de toda a população na análise univariada e multivariada

Fator prognóstico	Análise univariada ^a					Análise multivariada ^b			
	n	SG em 1 ano	SG em 3 anos	SG em 5 anos	p-valor	HR	Baixo	Alto	p-valor
Sexo									
Masculino	87	42,4%	9,3%	3,1%	0,018	1,62	1,01	2,58	0,04
Feminino	25	32%	0%	0%					
Média de idade									
≤ 48 anos	52	43,1%	7,8%	2,6%	0,56				
> 48 anos	60	37,3%	6,4%	0%					
Idade									
≤ 30 anos	15	33,3%	0%	0%	0,61				
> 30 anos	97	38,9%	6,1%	1,2%					
Metástases do CNF									
Sincrônica	51	56,9%	11,8%	4,7%	0,000	1,86	1,24	2,77	0,00
Metacrônica	61	25,4%	0%	0%					
Status de desempenho									
OMS 0–1	77	53,2%	10,2%	1,7%	0,000	0,37	0,24	0,58	0,00
OMS >1	35	9,1%	0%	0%					
Metástase hepática									
Sim	46	28,9%	5,9%	0%	0,14				
Não	66	47,7%	7,7%	1,9%					
Metástase pulmonar									
Sim	31	40%	13,3%	0%	0,55				
Não	81	40%	5%	1,7%					
Metástase óssea									
Sim	77	39,5%	7,9%	2%	0,99				
Não	35	41,2%	5,9%	0%					
Oligometastática ^c				0%	0,006	1,46	0,98	2,17	0,06
Não	48	26,8%	5,4%						
Sim	64	53,7%	9,3%	2,3%					

N, número de pacientes; SG, sobrevida geral; CNF, carcinoma nasofaríngeo; OMS, classificação de status de desempenho da OMS; HR, hazard ratio; Valor p, valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

^a Teste de log-rank.

^b Modelo de Cox.

^c Doença oligometastática: menos de cinco sítios de metástases e/ou metástases em apenas um local.

(HR = 1,62 [1,01–2,58], $p = 0,04$), pior status de desempenho (HR = 0,37 [0,24–0,58], $p < 0,001$) e metástase metacrônica (HR = 1,86 [1,24–2,77], $p = 0,003$) foram fatores prognósticos independentes. A [tabela 2](#) mostra os fatores prognósticos em toda a população nas análises univariada e multivariada.

De acordo com o número de fatores prognósticos independentes, foram encontrados 4 grupos prognósticos de pacientes. Pacientes sem fator prognóstico independente tiveram um ano de SG de 69,7% vs. 36,4% para pacientes que tiveram um fator prognóstico ($p < 0,001$). Pacientes do sexo feminino com metástase metacrônica e pior status de desempenho tiveram um ano de SG de 0% ([fig. 1](#)).

Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico

A mediana da SG em pacientes com CNFms foi de 13 meses (1–156). A sobrevida global em um ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos foi respectivamente de 56,9%, 23,5%, 11,8% e 4,7%. Na análise univariada, as características epidemiológicas e

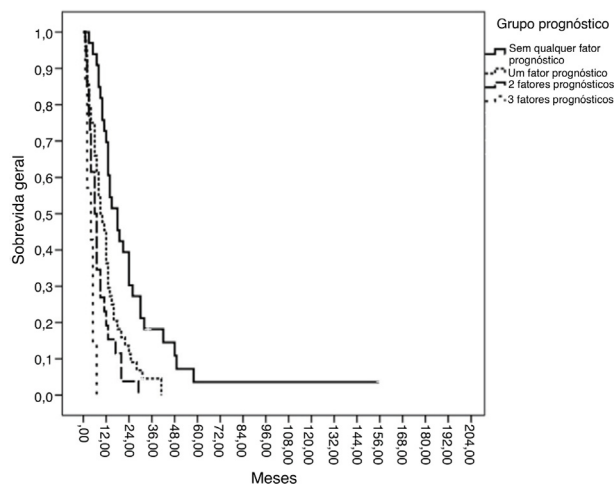


Figura 1 Sobrevida global dos pacientes de acordo com o número de fatores prognósticos independentes.

clínicas associadas ao pior prognóstico foram o sexo feminino ($p=0,005$), tumor localmente avançado (T4 e/ou T3) ($p=0,043$), pior status de desempenho (OMS > 1) ($p=0,002$) e doença não oligometastática ($p=0,045$). Os aspectos terapêuticos que alteraram a sobrevida dos pacientes foram a toxicidade grave (G3 e G4) da quimioterapia ($p < 0,001$) e a falta de irradiação do tumor nasofaríngeo ($p=0,043$) e de sítios metastáticos ($p=0,046$). A quimioterapia baseada em taxano não melhorou a SG em pacientes com CNFms ($p=0,28$).

Na análise multivariada, fatores prognósticos independentes foram doença não oligometastática (HR=5,45 [1,5–19,78], $p=0,01$), toxicidade quimioterápica grave (Grau 3 ou 4) (HR=19,1 [4,11–89,1], $p=0,001$) e a falta de irradiação nasofaríngea (HR=0,02 [0,00–0,073], $p=0,0001$) e de irradiação do sítio metastático (HR=0,15 [0,01–0,32], $p=0,007$). A **tabela 3** mostra os fatores prognósticos estudados na análise univariada e multivariada no grupo de CNFms.

Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma metastático nasofaríngeo metacrônico

A mediana de sobrevida em pacientes com CNF foi de 7 meses (1–41 meses). A SG em um ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos foi respectivamente de 24,6%, 6,6%, 0,3% e 0%.

Na análise univariada, as características epidemiológicas e clínicas associadas ao mau prognóstico foram: pior status de desempenho (OMS > 1) ($p=0,001$), recorrência em 12 meses após a radiação definitiva ($p=0,01$) e doença não oligometastática ($p=0,01$). As características terapêuticas que alteraram a sobrevida dos pacientes foram a falta de quimioterapia baseada em taxano ($p=0,01$) e a falta de irradiação de sítios metastáticos ($p=0,03$).

Na análise multivariada, o pior status de desempenho foi um fator prognóstico independente em pacientes com CNFmm (HR=2,71 [1,04–7,06], $p=0,04$). A **tabela 4** mostra os fatores prognósticos estudados nas análises univariada e multivariada em pacientes com CNFmm.

Sobreviventes de longo prazo

Encontramos 6 sobreviventes de longo prazo em nosso estudo (5 pacientes com CNFms e um com CNFmm). Todos os pacientes sobreviventes de longo prazo com CNFms receberam radioterapia nasofaríngea e três entre cinco receberam radioterapia no sítio metastático. O sobrevivente de longo prazo do grupo de pacientes com CNFmm teve recorrência após 12 meses, doença oligometastática e recebeu radioterapia no sítio metastático.

Discussão

Este estudo apresenta vários achados notáveis sobre fatores prognósticos. Primeiro, os pacientes com doença oligometastática tiveram melhor sobrevida. Segundo, o tratamento locorregional do CNF primitivo melhorou a sobrevida em pacientes com CNFms que responderam à quimioterapia de indução. Terceiro, a irradiação local de sítios metastáticos melhorou a sobrevivência de pacientes com CNF metastático. Finalmente, a toxicidade grave da quimioterapia (Grau 3 ou 4) alterou a sobrevida nos pacientes com CNFms.

Pacientes com doença oligometastática apresentaram melhor SG em ambos os grupos de nosso estudo; entretanto, a doença oligometastática foi definida de maneira diferente em vários estudos.^{12–15} Em uma análise retrospectiva de 263 pacientes com CNF estágio Ivc,¹² Tian subdividiu os pacientes em dois grupos de doença metastática, que foram M1a (órgão único ou uma a 5 lesões) e M1b (órgãos múltiplos ou > 5 lesões). As taxas de SG em 5 anos para a doença M1a e M1b foram de 38,7% e 7,0%, respectivamente ($p < 0,01$).

Em nosso estudo, a radioterapia nasofaríngea após doença estável ou resposta parcial/completa à quimioterapia foram fatores prognósticos independentes em pacientes com CNFms (HR=0,02 [0,00–0,073], $p=0,0001$). A radioterapia nasofaríngea em pacientes com CNF metastático síncrona tem sido debatida devido à curta expectativa de vida e ao risco de complicações tardias graves. Entretanto, muitos estudos retrospectivos mostraram uma melhoria na sobrevida, controle local do tumor e qualidade de vida do paciente, reduziram-se necrose, sangramento e cefaleias graves.^{16,17}

Em um recente estudo de fase III,¹⁸ 126 pacientes com CNF de estágio Ivc foram randomizados, após uma resposta primária completa ou parcial à QT de indução, para receber QT ou QT e RT nasofaríngea. A quimioterapia mais a RT nos pacientes que responderam a esse tratamento melhorou significativamente a SG (40,2 vs. 24,5 meses, HR=0,45, IC95% 0,25 ± 0,80; $p=0,007$) no CNF metastático primário.

A terapia local dos sítios metastáticos mostrou uma melhoria, em nosso estudo, da SG de pacientes com CNFms na análise multivariada (HR=0,15 [0,01 ± 0,32], $p=0,0007$) e da SG de pacientes com CNFmm na análise univariada ($p=0,03$). Em nosso estudo, a radioterapia foi usada como terapia local em pacientes oligometastáticos. Os tratamentos locais do CNF metastático foram invasivos em muitos estudos, como hepatectomia ou ressecção de metástases pulmonares, ou menos invasivos, como a quimioembolização arterial transcatheter (*transcatheter arterial chemoembolization*, TACE) ou ablação por radiofrequência (AR).^{14,19,20}

A terapia local dos sítios metastáticos foi associada a uma melhoria na sobrevida e no resultado do tratamento em vários estudos retrospectivos.^{15,20–22} Em uma coorte retrospectiva de 448 pacientes que desenvolveram metástases distantes após o tratamento inicial, Liang et al.²³ encontraram uma melhoria na SG de três anos em pacientes que receberam tratamento local de metástases a distância, em comparação com pacientes que não receberam (48,8% vs. 33,8%, $p=0,001$). Devido à falta de estudos de fase III, ainda não está claro quais pacientes podem se beneficiar mais com terapias locais em sítios metastáticos. Em um grande estudo populacional multicêntrico de três coortes de 462 pacientes com CNF metastático, o tratamento local da lesão metastática não foi associado a uma melhoria na SG em pacientes submetidos à QT e RT locorregional, mesmo em pacientes oligometastáticos sem envolvimento hepático.¹⁴

A QT sistêmica paliativa é a principal modalidade de tratamento para pacientes com CNF metastático.^{24,25} A combinação de cisplatina e 5-fluorouracil (PF) tem sido uma das terapias padrão de primeira linha em pacientes com CNF metastático.²⁶ A associação do docetaxel à PF (TPF) permite uma resposta objetiva de 73%.²⁷ Em nosso estudo, a QT baseada em taxano na primeira linha de tratamento melhorou a SG em pacientes metastáticos metacrônicos na análise

Tabela 3 Fatores prognósticos de pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático sincrônico na análise univariada e multivariada

Fator prognóstico	Análise univariada ^a					Análise multivariada ^b			
	n	SG em 1 ano	SG em 3 anos	SG em 5 anos	p-valor	HR	Baixo	Alto	p-valor
Sexo									
Masculino	40	62,5%	12,8%	2,6%	0,00	0,14	0,29	0,628	0,11
Feminino	11	36,4%	0%	0%					
Média da idade									
≤ 50 anos	27	57,7%	11,5%	3,8%	0,95				
> 50 anos	24	54,2%	8,3%	0%					
Classificação T e/ou N									
T4 e/ou N3	17	48,8%	4,7%	2,3%	0,043	0,17	0,02	1,68	0,13
Não-T4 e não-N3	34	71,4%	42,9%	0%					
Status de desempenho									
OMS 1	39	68,4%	13,2%	2,6%	0,002	0,25	0,06	1,05	0,05
OMS > 1	12	16,7%	0%	0%					
Metástase hepática									
Sim	22	45,5%	9,1%	0%	0,43				
Não	29	64,3%	10,7%	3,4%					
Metástase pulmonar									
Sim	14	64,3%	14,3%	7,1%	0,36				
Não	39	52,8%	8,3%	2,8%					
Metástase óssea									
Sim	32	54,8%	9,7%	2,5%	0,97				
Não	19	57,9%	5,3%	0%					
Oligometastática^c									
Não	19	31,6%	10,5%	0%	0,045	5,45	1,5	19,78	0,01
Sim	32	71%	9,7%	3,2%					
Número de ciclos de QT									
< 4 ciclos	16	56,3%	0%	0%	0,21				
≥ 4 ciclos	26	68%	16%	4%					
QT baseada em taxano na primeira linha de tratamento									
Sim	19	66,7%	5,6%	0%	0,28				
Não	23	60,9%	13%	4,3%					
QT baseada em antraciclina na primeira linha de tratamento									
Sim	4	50%	0%	0%	0,74				
Não	38	64,9%	10,8%	2,7%					
Grau 3 ou 4 de toxicidade da QT									
Sim	22	37,5%	0%	0%	0,000	19,1	4,11	89,1	0,001
Não	20	80%	16%	4%					
RT Nasofaríngea									
Sim	26	76%	20%	8%	0,043	0,02	0,00	0,073	0,0001
Não	20	45%	0%	0%					
RT de sítio metastático									
Sim	6	57,1%	14,3%	0%	0,046	0,15	0,01	0,32	0,007
Não	19	47,7%	0%	0%					

N, número de pacientes; SG, sobrevida geral; CNF, carcinoma nasofaríngeo; OMS, classificação de status de desempenho da OMS; HR, hazard ratio; Valor de p, valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

^a Teste de log rank.

^b Modelo de Cox.

^c Doença oligometastática: menos de cinco metástases e/ou metástases em apenas um sítio.

Tabela 4 Fatores prognósticos de pacientes com carcinoma nasofaríngeo metastático metacrônico na análise univariada e multivariada

Fator prognóstico	n	Análise univariada ^a				Análise multivariada ^b			
		SG em 1 ano	SG em 3 anos	SG em 5 anos	p-valor	HR	Baixo	Alto	p-valor
Sexo									
Masculino	47	23,4%	43%	0%	0,63				
Feminino	14	28,6%	0%	0%					
Status de desempenho									
OMS 1	38	36,8%	5,3%	0%	0,001	2,71	1,04	7,06	0,04
OMS > 1	23	4,3%	0%	0%					
Média de idade									
≤ 45 anos	29	27,6%	3,4%	0%	0,33				
> 45 anos	32	21,9%	0%	0%					
Tempo até recorrência									
≤ 12 meses	43	14%	2,3%	0%	0,01	0,53	0,26	1,11	0,94
< 12 meses	18	50%	5,6%	0%					
Metástase hepática									
Sim	24	12,5%	0%	0%	0,06				
Não	37	32,4%	2,7%	0%					
Metástase pulmonar									
Sim	17	17,6%	0%	0%	0,76				
Não	44	27,3%	0%	0%					
Metástase óssea									
Sim	44	27,3%	0%	0%	0,32				
Não	17	17,6%	5,9%	0%					
Oligometastática^c									
Não	29	13%	0%	0%	0,01	0,78	0,35	1,76	0,54
Sim	32	34,4%	3,1%	0%					
QT baseada em taxano na primeira linha de tratamento									
Sim	16	52,6%	0%	0%	0,01	0,53	0,23	1,224	0,13
Não	29	15,4%	0%	0%					
QT baseada em antraciclina na primeira linha de tratamento									
Sim	26	40%	8%	0%	0,12				
Não	19	21,1%	0%	0%					
RT de sítios metastáticos									
Sim	9	70%	10%	0%	0,03	0,61	0,24	1,59	0,31
Não	31	22,6%	0%	0%					

N, número de pacientes; SG, sobrevida geral; CNF, carcinoma nasofaríngeo; OMS, classificação de status de desempenho da OMS; HR, hazard ratio; Valor de p, valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

^a Teste de log rank.

^b Modelo de Cox.

^c Doença oligometastática: menos de cinco metástases e/ou metástases em apenas um sítio.

univariada ($p=0,01$); entretanto, a toxicidade da quimioterapia de Grau 3 ou 4 alterou significativamente a SG nas análises univariada e multivariada. Isso nos faz concluir que os protocolos de QT devem ser ajustados para cada paciente de acordo com a idade e comorbidades, a fim de evitar toxicidades relacionadas ao tratamento.

Esse estudo tem várias limitações. Primeiro, é um estudo retrospectivo e, segundo, não incluiu em nossa análise outros fatores prognósticos, como hemoglobina, LDH, leucócitos e albumina, devido à falta de dados disponíveis nos prontuários. Foi demonstrado que o nível sérico de DNA do

vírus de Epstein-Barr (EBV) é um importante fator prognóstico em pacientes com CNF metastático.²⁸

Conclusão

Pacientes oligometastáticos tiveram melhor sobrevida. O CNF metastático não deve receber tratamento agressivo que possa levar à toxicidade de grau 3 ou 4. Pacientes metastáticos sincrônicos devem receber quimioterapia, seguida por radioterapia nasofaríngea se os pacientes

responderem bem, pois melhora significativamente o desfecho. Além disso, a irradiação de um sítio metastático em pacientes oligometastáticos deve ser considerada, pois leva a uma melhoria na sobrevida. São necessários mais estudos randomizados de fase III para avaliar quais pacientes são os melhores candidatos para tratamentos agressivos, inclusive tratamento de metástases locais e radiação nasofaríngea.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Wided BAH, Hamouda B, Hamadi H, Mansour BA. Nasopharyngeal carcinoma incidence in North Tunisia: negative trends in adults but not adolescents, 1994-2006. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16:2653–7.
- Khanfir A, Frikha M, Ghorbel A, Drira MM, Daoud J. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2007;11:461–4.
- Li J-X, Huang S-M, Wen B-X, Lu T-X. Prognostic factors on overall survival of newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15:3169–73.
- Prawira A, Oosting SF, Chen TW, Delos Santos KA, Saluja R, Wang L, et al. Systemic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer*. 2017;117:1743–52.
- Yi J, Gao L, Huang X, Li S, Luo J, Cai W, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:161–8.
- Li A-C, Xiao W-W, Shen G-Z, Wang L, Xu A-A, Cao Y-Q, et al. Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: long-term results and benefits of chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6:24511–21.
- Heng DM, Wee J, Fong KW, Lian LG, Sethi VK, Chua ET, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1999; 86:1912–20.
- Wu J, Zhou Q, Pan Z, Wang Y, Hu L, Chen G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting long-term overall survival in nasopharyngeal carcinoma: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18974.
- Zeng Z, Shen L, Wang Y, Shi F, Chen C, Wu M, et al. A nomogram for predicting survival of nasopharyngeal carcinoma patients with metachronous metastasis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4026.
- Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1883–92.
- Cao X, He L-R, Xie F-Y, Chen Y-F, Wen Z-S. Factors determining the survival of nasopharyngeal carcinoma with lung metastasis alone: does combined modality treatment benefit? *BMC Cancer*. 2011;11:370.
- Tian Y-H, Zou W-H, Xiao W-W, Zeng L, Yuan X, Bai L, et al. Oligometastases in AJCC stage Ivc nasopharyngeal carcinoma: A subset with better overall survival. *Head Neck*. 2016;38:1152–7.
- Shen L-J, Wang S-Y, Xie G-F, Zeng Q, Chen C, Dong A-N, et al. Subdivision of M category for nasopharyngeal carcinoma with synchronous metastasis: time to expand the M categorization system. *Chin J Cancer*. 2015;34:450–8.
- Zou X, You R, Liu H, He Y-X, Xie G-F, Xie Z-H, et al. Establishment and validation of M1 stage subdivisions for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma to better predict prognosis and guide treatment. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1990 2017;77:117–26.
- Shuang H, Feng J, Caineng C, Qifeng J, Tin J, Yuanyuan C, et al. The value of radical radiotherapy in the primary tumor of newly diagnosed oligo-metastatic nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2019;21:213–9.
- Yeh S-A, Tang Y, Lui C-C, Huang E-Y. Treatment outcomes of patients with AJCC stage IVC nasopharyngeal carcinoma: benefits of primary radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:132–6.
- Yin Z, Zhang X, Wang Y, Wang P, Yuan Z. The combination of systemic therapy and locoregional radiotherapy prolongs survival in newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma patients. *OncoTargets Ther*. 2017;10:5677–83.
- Chen M, You R, You-Ping L, Huang P-Y, Zou X, Shen G-P, et al. 1108OChemotherapy plus local-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2019;30.
- Pan C, Wu P, Yu J, Li W, Huang Z, Wang J, et al. Comparative survival analysis in patients with pulmonary metastases from nasopharyngeal carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Eur J Radiol*. 2012;81:e473–7.
- Huang J, Li Q, Zheng Y, Shen J, Li B, Zou R, et al. Partial hepatectomy for liver metastases from nasopharyngeal carcinoma: a comparative study and review of the literature. *BMC Cancer*. 2014;14:818.
- Pan C, He N, Zhao M, Gu Y, Huang Z, Li W, et al. Subdividing the M1 stage of liver metastasis for nasopharyngeal carcinoma to better predict metastatic survival. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011;28:1349–55.
- Ma J, Wen Z-S, Lin P, Wang X, Xie F-Y. The results and prognosis of different treatment modalities for solitary metastatic lung tumor from nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 105 cases. *Chin J Cancer*. 2010;29:787–95.
- Liang Y-J, Sun X-S, Yang Z-C, Tang Q-N, Guo S-S, Liu L-T, et al. Effect of local treatment for metastasis and its sequence with chemotherapy on prognosis of post-treatment metastatic nasopharyngeal carcinoma patients. *Oral Oncol*. 2019;92:40–5.
- Zheng W, Zong J, Huang C, Chen J, Wu J, Chen C, et al. Multimodality Treatment May Improve the Survival Rate of Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma with Good Performance Status. *PLoS One*. 2016;11:e0146771.
- Jin Y, Shi Y-X, Cai X-Y, Xia X-Y, Cai Y-C, Cao Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:1717–25.
- Au E, Ang PT. A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1994;5:87–9.
- Huang H-Q, Cai Q-Q, Lin X-B, Wang A-L, Bu Q, Hu X-H, et al. Preliminary result of multi-center clinical trial on the docetaxel, 5-Fu and DDP in the treatment of advanced, recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008;30:314–6.
- Liu M, Fang S, Huang W, Wang H, Tian Y, Huang R, et al. Clinical characteristics and prognostic value of pre-retreatment plasma epstein-barr virus DNA in locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 2019;8:4633–43.