

Apuestas desafiantes desde su difícil acceso diagnóstico y manejo oncológico de tumores de nasofaringe

Challenging bets from its difficult access diagnosis and oncological management of nasopharyngeal tumors

Recibido: 23/01/2020
Aprobado: 02/04/2020

Autores

- ❖ Laura Sofía Valderrama Cortázar, MD.- Universidad El Bosque-
sofiavalcortazar@hotmail.com
- ❖ Angie Carolina Salas Niño, MD.- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud -FUCS-
carito.salasnino@gmail.com
- ❖ Lina Tatiana Rodríguez Ojeda, MD.- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS-
tatiana18ro@hotmail.com
- ❖ Maria Paula Herrera Garzón, MD.- Universidad del Rosario-
mphg93@gmail.com

Resumen

Objetivos: El alto índice de recurrencia de tumores de nasofaringe, así como a su vez el diagnóstico tardío de esta patología infrecuente es un desafío médico en la actualidad. Nuestro objetivo es conocer el avance diagnóstico y terapéutico haciendo uso de técnicas bioquímicas, genéticas, radiológicas y quirúrgicas para el abordaje integral.

Método: Se realizó una revisión de literatura de artículos científicos en bases de datos (PUBMED) publicados durante el año 2019 que incluyeran avances en métodos diagnósticos y terapéuticos.

Conclusiones: El diagnóstico temprano es un pilar para el adecuado enfoque de la patología, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ultrasonografía contrastada son las herramientas tecnológicas con mayor utilidad. El enfoque de tratamiento incluye la radioterapia de intensidad modulada, la quimioterapia de inducción agregada (tasa de menor toxicidad y efectos adversos) y el manejo quirúrgico endoscópico como una mejor opción que el abordaje abierto. Cabe resaltar la importancia del descubrimiento de marcadores tumorales y genéticos como factores para evaluar eficacia terapéutica, pronóstico y supervivencia.

Palabras clave: Carcinoma, nasofaringe, *Epstein Barr*, marcadores, endoscopia, tomografía, resonancia.

Summary

Objectives: The high recurrence rate of nasopharyngeal tumors, as well as the late diagnosis of this infrequent pathology, is currently a medical challenge. Our objective is to know the diagnostic and therapeutic progress using biochemical, genetic, radiological and surgical techniques for the comprehensive approach.

Method: A literature review of scientific articles in databases (PUBMED) published during 2019 that included advances in diagnostic and therapeutic methods was performed. **Conclusions:** Early diagnosis is a pillar for the proper approach to pathology, computed tomography, magnetic resonance imaging and contrast ultrasound are the most useful technological tools. The treatment approach includes intensity modulated radiotherapy, added induction chemotherapy (lowest toxicity rate and adverse effects) and endoscopic surgical management as a better option than the open approach. It is worth highlighting the importance of the discovery of tumor and genetic markers as factors to evaluate therapeutic efficacy, prognosis and survival.

Keywords: Carcinoma, nasopharynx, Epstein Barr, markers, endoscopy, tomography, resonance

Introducción

Los tumores primarios de nasofaringe son una patología poco frecuente, derivados de epitelio queratinizante o no queratinizante, glandular o linfoideo. El tumor benigno más frecuente es el angiofibroma y el tumor maligno de mayor presentación es el carcinoma nasofaríngeo. Se han identificado algunos factores de riesgo para su desarrollo, tales como la raza predominante en Región Asiática, Sudeste y Norte de África, la edad relativa entre los 30 y 50 años y el género, siendo más frecuente la presentación en hombres; sin embargo, estos factores no son una condicional absoluta ya que algunos estudios demuestran presentación de estos tumores en personas jóvenes, adultos mayores, sexo femenino y otras regiones del mundo.

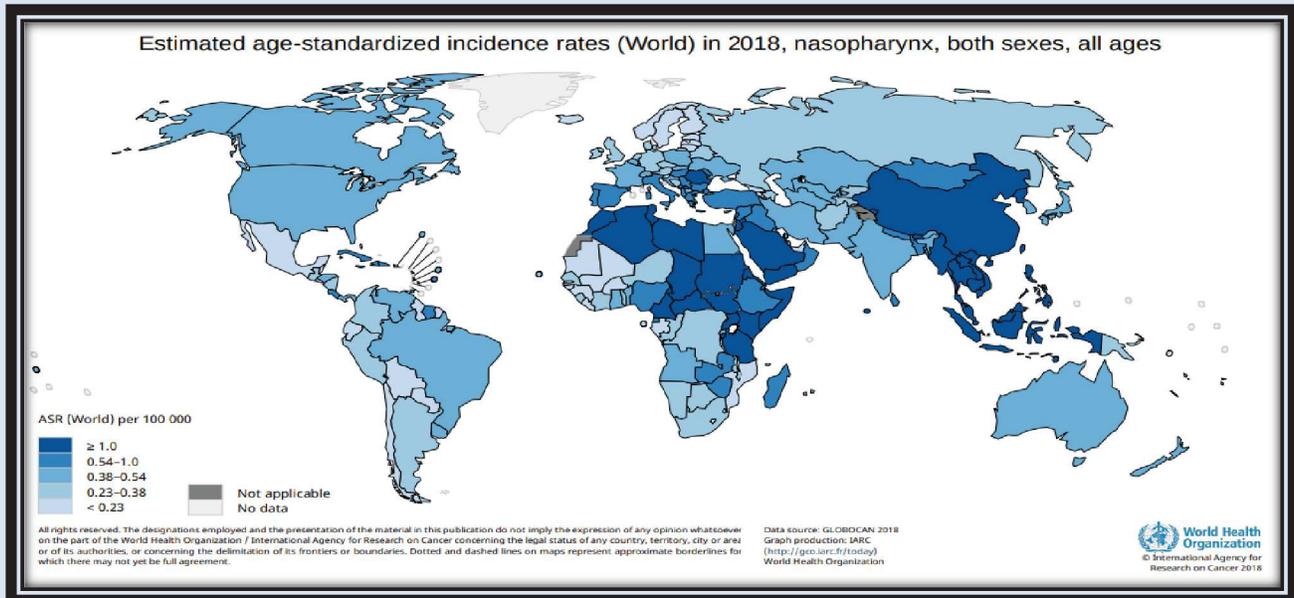
Se ha asociado en la literatura la infección por virus de *Epstein Barr*, como un factor determinante para el desarrollo de la enfermedad. El diagnóstico temprano de la patología por medio de la clínica y el uso de imágenes como la tomografía computarizada y/o resonancia magnética es fundamental para descartar diagnósticos diferenciales y de esta manera, evitar tratamientos erróneos o retrasos en el abordaje de los tumores. Los avances en el tratamiento tienen como pilar la individualización de cada paciente con el fin de tener en cuenta el uso de terapias combinadas, como la radioterapia y quimioterapia como apoyo al abordaje quirúrgico

Historia

El tumor Nasoangiofibroma Juvenil histológicamente no maligno, pero con agresividad local a estructuras anatómicas circundantes, representa el 1% de todos los tumores de cabeza y cuello y su presentación es casi exclusiva de hombres adolescentes. Sin embargo, se han reportado algunos casos en mujeres y de diferentes edades (1). El tumor invade la fosa infra temporal, el etmoides, la región orbitaria y el esfenoides en el 90 %. Su incidencia en Egipto, India y

sudeste asiático tiene una frecuencia mucho más alta que en países como Estados Unidos y Europa (2).

Imagen 1. Incidencia de Cáncer de nasofaringe mundialmente año 2018.



Fuente: Tomada de https://www.iarc.fr/cards_page/iarc-research/

El carcinoma nasofaríngeo es la neoplasia maligna más frecuente, su incidencia predomina en el centro, sur y sureste de Asia, el Ártico, Oriente Medio y el norte de África. En cuanto a los factores de riesgo que pueden asociarse a su aparición se encuentran el tabaquismo, dieta con alimentos conservados y antecedentes familiares. Pero el más relevante es su asociación con la infección por el virus del *Epstein Barr*. Se cree que el antígeno nuclear del virus puede afectar el revestimiento epitelial de la nasofaringe y de esta manera generar un cambio neoplásico en las células (3). Algunos estudios han evidenciado características que se correlacionan directamente entre el desarrollo de la enfermedad y la exposición previa al virus (3).

Tabla 1. Las variantes potencialmente funcionales de los genes relacionados con la autofagia están asociadas con la eficacia y la toxicidad de la radioterapia en pacientes con carcinoma nasofaríngeo (33).

Characteristic	Pre ^a EBV-negative No. (%)	Pre EBV-positive No. (%)	p ^b
Gender			0.525
Male	154 (75.5)	154 (78.2)	
Female	50 (24.5)	43 (21.8)	
Age (years)			0.334
≤45	102 (50.0)	89 (45.2)	
>45	102 (50.0)	108 (54.8)	
KPS			0.980
≥90	152 (74.5)	147 (74.6)	
<90	52 (25.4)	50 (25.4)	
DFI (months) ^c			0.266
0-12	36 (17.6)	29 (14.7)	
13-24	64 (31.4)	49 (24.9)	
25-36	37 (18.1)	38 (19.3)	
>36	67 (32.9)	81 (41.1)	
Presence of severe late complications			0.228
Yes	55 (27.0)	56 (28.4)	
No	149 (73.0)	141 (71.6)	
Recurrent T stage ^d			<0.001
rT0-1	66 (32.4)	40 (20.3)	
rT2	25 (12.3)	17 (8.6)	
rT3	75 (36.7)	71 (36.1)	
rT4	38 (18.6)	69 (35.0)	
Recurrent N stage ^d			0.004
rN0	129 (63.2)	94 (47.7)	
rN1	63 (30.9)	76 (38.6)	
rN2	11 (5.4)	21 (10.6)	
rN3	1 (0.5)	6 (3.1)	
Recurrent clinical stage ^d			<0.001
rI	28 (13.7)	9 (4.6)	
rII	57 (28.0)	33 (16.8)	
rIII	81 (39.7)	82 (41.6)	
rIVA	38 (18.6)	73 (37.0)	
Treatment regimen			0.011
RT alone	25 (12.3)	12 (6.1)	
CRT	92 (45.1)	116 (58.9)	
S alone	64 (31.4)	41 (20.8)	
S + CRT	8 (3.9)	12 (6.1)	
CT alone	15 (7.3)	16 (8.1)	

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; CT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; EBV, Epstein-Barr virus; KPS, Karnofsky Performance Status; RT, radiotherapy; S, surgery; UICC, Union for International Cancer Control.
^apre, pre-retreatment.
^bP values were calculated using the chi-square test or Fisher exact test if indicated.
^cDFI, Disease-free interval was defined from the date of completion of treatment to diagnosis of recurrence or final follow-up if sooner.
^dAccording to the 8th edition of the AJCC/UICC staging system.

Fuente: Tomada de *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(12), e1030. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1030>

El linfoma nasofaríngeo es un tumor maligno extremadamente poco frecuente, sus dos tipos histológicos de mayor presentación son: El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma de células NK/T (NKTCL). Debe considerarse un diagnóstico diferencial en áreas endémicas para el carcinoma nasofaríngeo (8).

Presentación de la patología

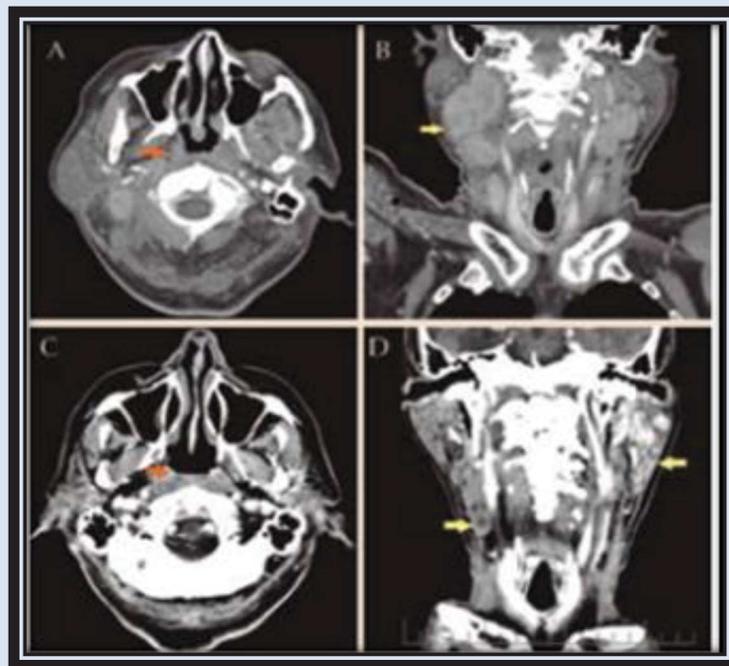
En el 80 % de los casos los dos síntomas de presentación más frecuentes son la epistaxis recurrente y la obstrucción nasal unilateral progresiva, otros

síntomas se pueden basar en la diseminación y extensión del tumor (3). Es de suma importancia una buena historia clínica y un examen físico, que debe incluir la revisión de la cavidad oral, otoscopia y exploración cervical; a su vez la nasofaringoscopia rígida o flexible evidencia la presencia de una masa voluminosa, lisa, nodular, de color azul rosado en la fosa o el cavum (4,5).

Enfoque diagnóstico con apoyo radiológico

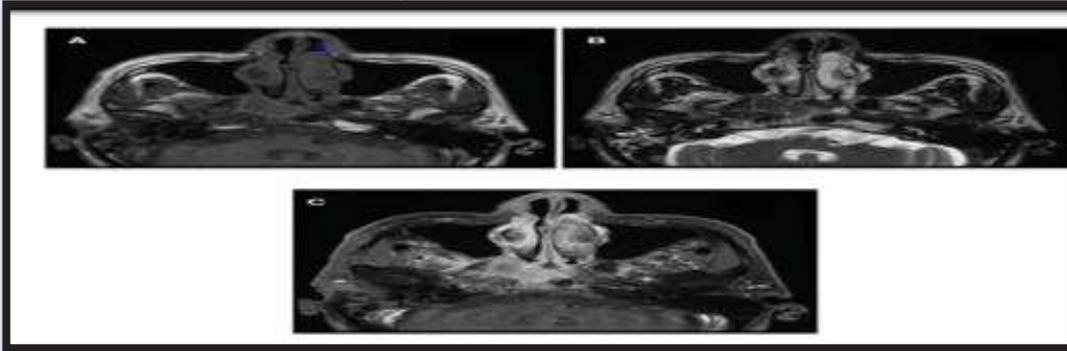
La literatura científica evidencia que el diagnóstico y manejo de los tumores de nasofaringe, requiere un enfoque óptimo con el objetivo de mejorar la tasa de supervivencia y la disminución de recurrencias en los pacientes. La evaluación de la extensión y diseminación de estos tumores mediante imágenes, permite una adecuada estadificación de la neoplasia. El uso de la tomografía computarizada para evaluación de diseminación a base de cráneo, espacios para faríngeos y hueso (9). El valor de captación del tumor significativamente relevante para supervivencia a 3 años con un valor Max de 8.20, el cual se pueden obtener a partir de tomografías por emisión de protones, son un dato relevante para evaluar pronóstico, abordaje quirúrgico y diseño de plan terapéutico (radioterapia/quimioterapia) (10). Las características de textura de los tumores arrojadas por la resonancia magnética son un predictor de recurrencia en paciente sometidos a cirugía y terapias combinadas (11). El uso de la ultrasonografía contrastada permite observar la microcirculación y perfusión sanguínea de los tumores, siendo útil como un posible predictor de pronóstico radiológico no invasivo (12).

Imagen 2. Carcinoma nasofaríngeo.



Fuente: Tomada de Med Int Méx. 2017 mar; 33(2):246-253.

Imagen 3. Resonancia magnética predice la recurrencia en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.



Fuente: Tomada de Can Assoc Radiol J. 2019 Nov;70(4):394-402

Tratamientos

Es necesario por medio de comités interdisciplinarios, la selección adecuada y la individualización de los pacientes para su tratamiento (6). El manejo de estas patologías incluye radioterapia, quimioterapia y cirugía, en la mayoría de los casos la combinación de estas ha demostrado un enfoque óptimo en el tratamiento inicial y la metástasis recurrente (7).

Abordajes quirúrgicos

Una de las primeras técnicas quirúrgicas utilizada fue la osteotomía Le Fort I, debido al acceso quirúrgico extenso que permitía (13). Con los avances tecnológicos y la llegada de técnicas endoscópicas se evidencia una alternativa segura y eficaz, a su vez con menores complicaciones post operatorias (14, 17).

Tabla 2. Una clasificación T simplificada basada en la octava edición del sistema de estadificación UICC / AJCC para el carcinoma nasofaríngeo.

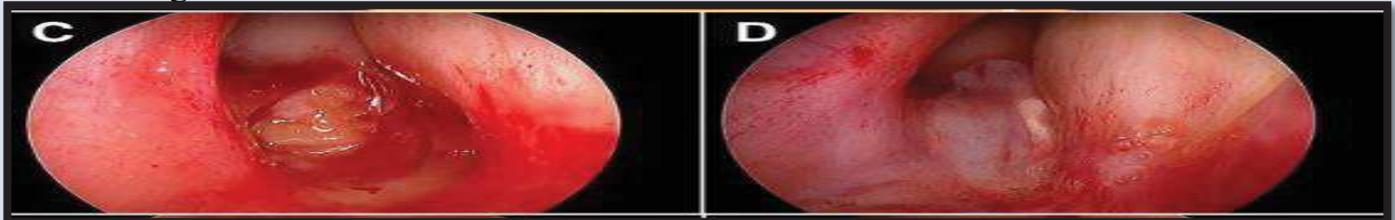
The T classification of the 8th edition of the UICC/AJCC staging system	A simplified T classification based on the 8th edition of the UICC/AJCC staging system
T0 No tumor identified, but EBV-positive cervical node(s) involvement	No tumor identified, but EBV-positive cervical node(s) involvement
T1 Tumor confined to nasopharynx, or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement	Tumor confined to nasopharynx, or beyond the nasopharynx without parapharyngeal involvement
T2 Tumor with extension to parapharyngeal space and/or adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)	Tumor with extension to parapharyngeal space
T3 Tumor with infiltration of bony structures at skull base, cervical vertebra, pterygoid structures, and/or paranasal sinuses	Tumor with infiltration of bony structures at skull base
T4 Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland, and/or extensive soft tissue infiltration beyond lateral surface of the lateral pterygoid muscle	Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, parotid gland, and/or extensive soft tissue infiltration beyond lateral surface of the lateral pterygoid muscle

Abbreviations: UICC/AJCC, Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer; EBV, Epstein-Barr virus.

Fuente: Tomado de Cancer management and research, 2019, 11, 3163–3169.

Se han apoyado dichas técnicas con estrategias como el taponamiento nasal anterior y posterior, la electrocoagulación de la nasofaringe y la embolización por angiografía con el fin de mejorar la hemostasia y la identificación temprana de vasos sanguíneos, para disminuir la tasa de sangrado intra y post operatorio (15,16). La embolización de tumores intralesional percutánea y endoscópica se puede realizar hasta 1 semana antes de la resección quirúrgica (18).

Imagen 4. Úlcera inducida por radiación profunda después del carcinoma nasofaríngeo.

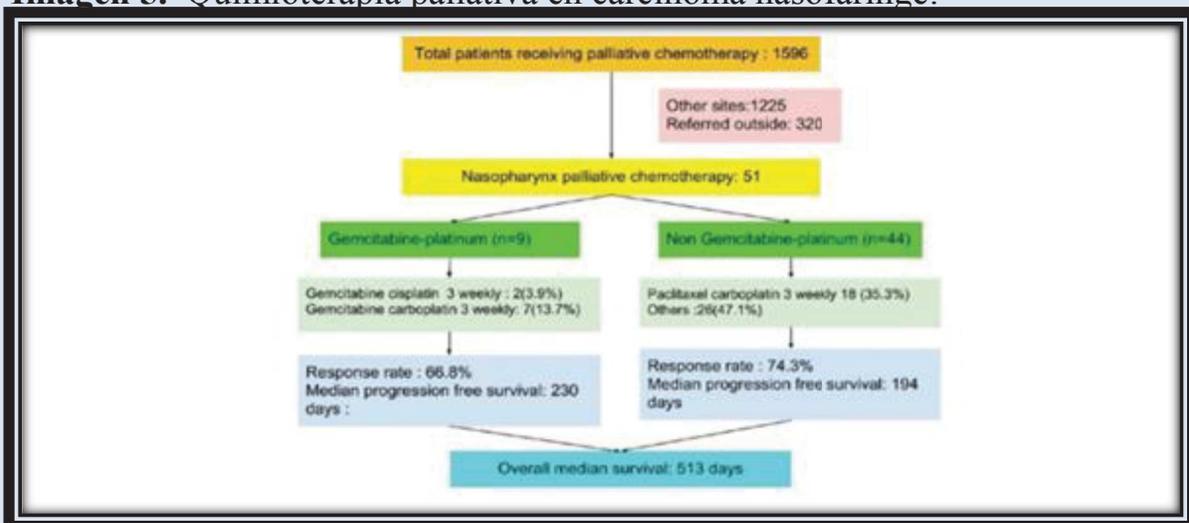


Fuente: BMJ Case Rep. 2019 Nov 5;12(11).

Terapas combinadas

Un enfoque óptimo en el tratamiento inicial debe cumplir con los siguientes parámetros: inducción de una respuesta tumoral favorable (clínica, radiológica e histológica), eventos adversos mínimos relacionados con el fármaco y la reducción en la tasa de recurrencias locales, regionales y distantes (19). La radioterapia de intensidad modulada condujo a condiciones de supervivencia mejores y reacciones de toxicidad reducida, comparado con la radioterapia convencional (20, 21,22). El régimen de quimioterapia de cisplatino semanal evidencio ser una mejor opción que el régimen trimestral en cuanto a respuesta al tratamiento (23).

Imagen 5. Quimioterapia paliativa en carcinoma nasofaringeo.



Fuente: Journal List South Asian J Cancer v.8 (3); Jul-Sep 2019.

La quimioterapia de inducción sigue siendo tema de controversia en comparación con la quimio radioterapia sola, ya que existe ganancia de aproximadamente un 5% de supervivencia a 3 años, a expensas de una elevada toxicidad (24). No se ha evidenciado que el régimen de quimioterapia más allá de los 6 ciclos sea útil para mejorar la tasa de supervivencia. (25)

La infusión continua de Endostar en combinación con quimioterapia y/o radioterapia mostraron una eficacia y seguridad prometedoras (26). Otra estrategia de tratamiento que tiene tasas de curación avanzadas en estadios loco regionalmente avanzado, es la combinación de quimioterapia basada en platino y flupirimidina con radioterapia (27).

La radio resistencia es uno de los principales retos en el tratamiento, este factor disminuye el efecto terapéutico. Se han establecido líneas celulares de metalopeptidasas de matriz (28), así como expresión de algunos genes (gen JUN) que podrían evidenciar mecanismos moleculares de radio resistencia, pero se requieren más estudios (29).

Se requiere más estudios acerca del uso de biomarcadores para el seguimiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, así como su uso en la predicción y seguimiento de la enfermedad. Algunos de estos marcadores son los lncRNAs / mRNAs y ZBTB7A como biomarcadores potenciales para la progresión del carcinoma (30).

Se identificaron un total de 13 genes centrales que podrían considerarse biomarcadores de diagnóstico (DNAAF1, PARPBP, TTC18, GSTA3, RCN1, MUC5AC, POU2AF1, FAM83B, SLC22A16, SPEF2, ERICH3, CCDC81 e IL33) (31). ADN NW EBV, hsa-miR-21, hsa-miR-26a, hsamiR-29c, hsa-miR-93, hsa-miR-205, hsa-miR-375 y hsamiR-421 son potenciales marcadores para la detección (32). Se identificaron algunas secuencias genéticas como ATG10 rs10514231, rs1864183, rs4703533 y ATG16L2 rs10898880 que podrían contribuir a eficacia y toxicidad de la radioterapia en pacientes (34). A su vez la diferenciación de genes JUN, VEGFA, FOXM1, MYB y WNT5A podría ser una herramienta importante en las terapéuticas de pacientes (35).

Tabla 1. Biomarcadores (expresión de proteínas y genes).

<i>Metalo peptidasa de matriz</i>	La mmp o metalopeptidasa de matriz se encontraron altamente regulados. Pacientes con menor expresión de estos tenían una mejora supervivencia a 5 años (37).
<i>Expresion p16</i>	La expresión de p16 regulada negativamente se asoció significativamente con el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos y a distancia (38).
<i>ARNm y proteína SERPIN1</i>	Los niveles aumentaron en los tejidos tumorales NPC en comparación con los tejidos sanos adyacentes (39).

<i>FJX1</i>	La sobreexpresión de contribuye a un fenotipo más agresivo de las células carcinoma nasofaríngeo (40).
<i>Expresión PD-1</i>	La alta expresión se asocia con una alta recurrencia local y un resultado clínico desfavorable para pacientes con carcinoma e estadio IV (41).
<i>Gen DACT1</i>	La alta expresión puede inhibir la invasión y metástasis de las células de carcinoma nasofaríngeo (42).
<i>ZFAS1</i>	La inhibición de ZFAS1 contra la proliferación, la migración y la invasión, contribuyeron a la apoptosis de miR-135a en células del carcinoma nasofaríngeo, proporcionando una nueva vía para el tratamiento (43).
<i>Deshidrogenasa/reductasa miembro 2 (DHRS2)</i>	La activación de la Deshidrogenasa/reductasa miembro 2 (DHRS2) el efecto antitumoral de la tricotecina podría explotarse para obtener una ganancia terapéutica contra células del carcinoma dirigiéndose a DHRS2 (44).
<i>NKILA</i>	La baja expresión se correlacionó con malos resultados de supervivencia. La sobreexpresión reprimía el comportamiento móvil y deterioraba la capacidad metastásica (45).
<i>MicroRNA-30a</i>	La sobreexpresión de (MicroRNA-30a) miR-30a aumenta la apoptosis y suprime la proliferación, migración y la invasión celular (46).
<i>Platelet-to-lymphocyte ratio</i>	Nuestro estudio sugirió que la relación de plaquetas a linfocitos alta se asocia con un peor pronóstico en pacientes con carcinoma nasofaríngeo (47).
<i>(sPD-L1)</i>	Puede servir como un biomarcador útil para evaluar la progresión tumoral y la eficacia terapéutica de NPC (el estadio clínico afecta la expresión de este) (48).
<i>Amyloid β precursor protein (APP)</i>	La eliminación de APP puede inhibir significativamente el desarrollo de la enfermedad al suprimir la viabilidad celular, la migración y la invasión (49).
<i>SETD2 gene</i>	Su eliminación afecta varias vías relacionadas con los tumores (procesos de regulación y movimiento celular, procesos metabólicos, actividad molecular) (50).
<i>Genistein</i>	Inhibe la capacidad de formación de la esfera tumoral, disminuía el número de células EpCAM +, regulaba negativamente la expresión de marcadores NCSC (células madre), suprimía la proliferación celular e inducía la apoptosis de las NCSC (células madre)(51).

SOX9	La sobreexpresión promovió la proliferación, migración e invasión de células carcinoma nasofaríngeo. Por el contrario, la disminución de la expresión inhibió la proliferación, formación de colonias, migración y la invasión (52).
MicroRNA-449b-5p	Podría ser como un nuevo miRNA supresor de tumores contra NPC, inhibe la proliferación, migración e invasión de células de carcinoma nasofaríngeo mediante la inhibición de la expresión de TPD52 (53).
Platelet Volume/Platelet Count Ratio and Platelet Distribution	MPV(activación plaquetaria) y PDW(volumen de plaquetas) ; estos dos se utilizan en el diagnóstico preliminar y evaluación pronóstica de tumores malignos (54).
CUL4A	Mostró correlación con el tamaño del tumor, la metástasis linfática y a distancia, y el estadio clínico. Su expresión acorta el tiempo de supervivencia (55).
Taurine	La taurina puede jugar un papel antitumoral activando el supresor tumoral PTEN y p53 (56).
Podoplanina	Inhibirla conduce a la supresión de la proliferación, migración e invasión de células del carcinoma nasofaríngeo (57).

Fuente: Elaboración de los autores basada en diferentes estudios.

Nuevos descubrimientos terapéuticos

Bases de inmunoterapia han evidenciado que el aumento de la citotoxicidad de las células NK contra las células del carcinoma nasofaríngeo y el aumento de los niveles séricos biológicamente activo en pacientes tratados con IFN β , podrían ser un medio para eliminar la enfermedad micrometastásica y explicar la baja tasa de recaída sistémica en este grupo de pacientes (35).

Otro descubrimiento innovador es el realizado por la medicina tradicional china, el cual podría proporcionar una prueba de viabilidad para el desarrollo de fármacos a base de Arnicolide C y arnicolide D que son lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Centipeda mínima*. Estas sustancias exhibieron efectos anticancerígenos en líneas celulares de carcinoma nasofaríngeo en algunos pacientes (36).

Conclusiones

- ✓ El uso de la tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten una aproximación diagnóstica más exacta, haciendo relevancia a la localización, diseminación y extensión de los tumores.

- ✓ La terapia combinada de quimioterapia y radioterapia, sigue siendo el *gold estándar* para el manejo de esta patología. A su vez, la cirugía endoscópica presenta una menor tasa de complicaciones que el abordaje abierto.
- ✓ Es importante no desconocer el nivel de toxicidad de algunos tratamientos, así como las posibles complicaciones de la misma enfermedad como lo son los aneurismas cervicales; por lo tanto, la selección previa del paciente de manera individual debe ser estricta y realizada por un equipo multidisciplinario.
- ✓ Se requieren estudios prospectivos longitudinales, que evidencien el impacto del uso de herramientas genéticas y bioquímicas como marcadores de diagnóstico, pronóstico, tasa de resistencia y apoyo terapéutico.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Nersesyan MV, Kostousova AI, Lubnin AY, Ryzhova MV, Kapitanov DN. Primary juvenile nasal angiofibroma in a 38-year-old male (case report). VestnOtorinolaringol. 2019; 84(5):76-80.

2. Carmen Deus Abelenda, Mercedes Álvarez-Buylla Blanco, Alejandro Martínez Morán Complejo Hospitalario Universitario “Juan Canalejo” – A Coruña. Tumores de la rinofaringe. Cavidad oral y faringe. Seorl Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico-Facial. Panamericana. 2011.
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459256/> [Internet]. Shreya Sinha Ajeet Gajra. SUNY Upstate Medical University. Cancer, Nasopharynx. December 16, 2019.
4. Li W, Ni Y, Lu H, Hu L, Wang D. Current perspectives on the origin theory of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Discov Med*. 2019 Jun;27(150):245-254.
5. Saleh Mohebbi¹, Mohammad Aghajanjpour¹. From Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma to Nasopharyngeal Carcinoma; A Rare Case Report of Nasopharyngeal Mass. *Bull Emerg Trauma*. 2019 Oct; 7(4): 424–426.
6. Flora López. Oncología Médica. Hospital Universitario. El papel de la quimioterapia de inducción en cáncer de nasofaringe. *MPG Journal*, Julio 2019; 2; 45.
7. Abdulaziz A. Almobarak, Alaeddin B. Jebreel, Ahmed Abu-Zaid. Molecular Targeted Therapy in the Management of Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2019 Mar; 11(3): e4210.
8. Chien-Yu Hsueh^{1,2}, Ching-Fen Yang^{2,3}, Jyh-Pyng Gau^{2,4}, Edward C. Kuan⁵, Ching-Yin Ho^{2,6}, Tzeon-Jye Chiou^{2,7}, Liang-Tsai Hsiao^{2,4}, Ting-An Lin^{2,4} and Ming-Ying Lan. Nasopharyngeal Lymphoma: A 22-Year Review of 35 Cases. *J Clin Med*. 2019 Oct 3;8(10). pii: E1604. doi: 10.3390/jcm8101604
9. Victor Paul raical¹, Ana magdalena bratu², Constantin zaharia², Julia alecsandra sălcianu². CT Evaluation of Squamous Cell Carcinoma of the Nasopharynx. *Journal List. Curr Health Sci J*. v.45 (1); Jan-Mar 2019. PMC6592665
10. Fei Z, Chen C, Huang Y, Qiu X, Li Y, Li L, Chen T. Metabolic tumor volume and conformal radiotherapy based on prognostic PET/CT for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16327. doi: 10.1097/MD.00000000000016327.
11. Raghavan Nair JK, Vallières M, Mascarella MA, El Sabbagh N, Duchatellier CF, Zeitouni A, Shenouda G, Chankowsky J. Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis Predicts Recurrence in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Can Assoc Radiol J*. 2019 Nov;70(4):394-402. doi: 10.1016/j.carj.2019.06.009. Epub 2019 Sep 11

12. Gao Y, Lu L, Huang JY, Zhao YH, Chen YH, Zhu SY. Contrast-enhanced ultrasonography of nasopharyngeal carcinoma: enhancement patterns and quantitative parameters. *Discov Med*. 2019 Jun;27(150):227-233.
13. Juan Francisco Oré, Acevedo Luis, Martín La Torre, Caballero Rosmery, Janet Urteaga Quiroga. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma surgical treatment in paediatric patients. *Acta Otorrinolaringologica Española*. Vol. 70. Issue 5. pages 279-285 (September - October 2019). Elsevier.
14. Wang JQ, Han R, Li XP, Zhao YT, Yu XX, Wang XW, Wang K, Li G. The efficacy and safety of salvage surgery for local recurrent nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and Meta-analysis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Sep 7;54(9):676-684. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.09.006
15. Zhan J, Zhang S, Wei X, Fu Y, Zheng J. Etiology and management of nasopharyngeal hemorrhage after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Journal List. Cancer Manag Res*. v.11; 2019. PMC6421873
16. Amran MY, Bahar A. Case Series of Pre-Operative Endovascular Embolization of Nasopharyngeal Angiofibroma Using Polyvinyl Alcohol Foam Particle: A Single Centre Experience. *Journal List. Open Access Maced J Med Sci*. v.7(15); 2019 Aug 15. PMC6814469
17. Xiaoni Zhang, BS*, Ning Wu, MD*, Zhipeng Zhao, MS*, Dongmei Han, BS*, Mingyuan He, MD, Wei Yang, BS, Guanghui Cheng, MD, PhD. Fibre-optic endoscope-guided three-dimensional high-dose-rate interstitial brachytherapy for residual nasopharyngeal carcinoma after conventional external beam radiotherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2019 Jun;11(3):243-249. doi: 10.5114/jcb.2019.86157. Epub 2019 Jun 28
18. Maroda AJ, Beckmann NA, Sheyn AM, Elijevich L, Michael LM, DiNitto JM, Rangarajan SV. Trimodal embolization of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Dec 4;130:109805. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109805. [Epub ahead of print]
19. Abdulaziz A. Almobarak, Alaeddin B. Jebreel, Ahmed Abu-Zaid. Molecular Targeted Therapy in the Management of Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Journal List Cureus*.v.11(3); 2019 Mar PMC6505721
20. Liu F, Luo T, Jin T, Zhang J, Xiang Z, Yan R, Xie L, Wu X, Zhang H, Wang F, Li P, Liu L. Advantages of using reduced-volume intensity modulated radiation therapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a retrospective paired study. *Journal List BMC Cancerv*.19; 2019 PMC6556221

21. Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(24):e15951. doi: 10.1097/MD.00000000000015951.
22. Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, Corry J, Mäkitie A, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP, Saba NF, Strojan P, Suárez C, Vermorken JB, Yom SS, Ferlito A. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier. Volume 79, September 2019, 101890
23. Wang K, Dong J, He S, Wang X, Jiang C, Hu P, Guo J, Cai X, Wang X. Comparison of weekly and triweekly cisplatin regimens during concurrent chemo radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2019 May 22;19(1):482. doi: 10.1186/s12885-019-5688-z.
24. <http://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/257>. [Internet] Flora López López. El papel de la quimioterapia de inducción en cáncer de nasofaringe. *Oncología Médica. Hospital Universitario*. Vol. 2 Num. 45 (2019)
25. Vijay M. Patil, Amit Joshi, Vanita Noronha, Vikas Talreja, Vijai Simha, Sachin Dhumal, Bhavesh Bandekar, Arun Chandrasekharan, Kumar Prabhash. Palliative chemotherapy in carcinoma nasopharynx. *Journal List South Asian J Cancer v.8 (3); Jul-Sep 2019*. PMC6699237
26. Chen C, Liu SR, Zhou S, Li XH, Wang XH, Tao YL, Chang H, Zhang WW, Li WF, Zhou SL, Xia YF. Recombined humanized endostatin (Endostar) intravenous infusion in the treatment of refractory nasopharyngeal carcinoma: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(32):e16592. doi: 10.1097/MD.00000000000016592
27. Chua ML, Sun Y, Supiot S. Advances in nasopharyngeal carcinoma- "West meets East". *Br J Radiol*. 2019 Oct;92(1102):20199004. doi: 10.1259/bjr.20199004.
28. Wang D, Luo H, Huo Z, Chen M, Han Z, Hung M, Su B, Li Y, Wang X, Guo X, Xiao H, Lee D, Zhao R, Yang H . Irradiation-induced dynamic changes of gene signatures reveal gain of metastatic ability in nasopharyngeal carcinoma. *Journal List Am J Cancer Resv.9(3); 2019*.PMC6448059
29. Guo Y, Zhang Y, Zhang SJ, Ma YN, He Y. Comprehensive analysis of key genes and microRNAs in radioresistant nasopharyngeal carcinoma. *Journal List BMC Med Genomics v.12; 2019* PMC6537399
30. Liu F, Wei J, Hao Y, Tang F, Jiao W, Qu S, He N, Cai Y, Lan J, Yang Y, Wang Y, Li M, Weng J, Li B, Lu J, Han X. Long Noncoding RNAs and Messenger RNAs Expression Profiles Potentially Regulated by ZBTB7A in Nasopharyngeal Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 11;2019:7246491. doi: 10.1155/2019/7246491. eCollection 2019

31. Zhang JZ, Wu ZH, Cheng Q. Screening and identification of key biomarkers in nasopharyngeal carcinoma: Evidence from bioinformatic analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e17997. doi: 10.1097/MD.00000000000017997
32. Tan GW, Sivanesan VM, Abdul Rahman FI, Hassan F, Hasbullah HH, Ng CC, Khoo AS, Tan LP. A novel and non-invasive approach utilizing nasal washings for the detection of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2260-2266. doi: 10.1002/ijc.32173. Epub 2019 Feb 18
33. Yang Z, Liu Z. Potentially functional variants of autophagy-related genes are associated with the efficacy and toxicity of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Journal List. Mol Genet Genomic Med*. v.7(12); 2019 Dec. PMC6900379
34. Ming-Zhu Liu| Shuo-Gui Fang| Wei Huang| Han-Yu Wang| Yun-Ming Tian | Run-Da Huang| Zhuang Sun| Chong Zhao| Tai-Xiang Lu| Ying Huang| Fei Han. Clinical characteristics and prognostic value of pre-treatment plasma epstein-barr virus DNA in loco regional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 2019 Aug;8(10):4633-4643. doi: 10.1002/cam4.2339. Epub 2019 Jul 3.
35. Makowska A, Franzen S, Braunschweig T, Denecke B, Shen L¹, Baloch V, Busson P, Kontny U. Interferon beta increases NK cell cytotoxicity against tumor cells in patients with nasopharyngeal carcinoma via tumor necrosis factor apoptosis-inducing ligand. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Aug;68(8):1317-1329. doi: 10.1007/s00262-019-02368-y. Epub 2019 Jul 16.
36. Liu R, Dow Chan B, Mok DK, Lee CS, Tai WC, Chen S. Arnicolide D, from the herb *Centipeda minima*, Is a Therapeutic Candidate against Nasopharyngeal Carcinoma. *Molecules*. 2019 May 17;24(10). pii: E1908. doi: 10.3390/molecules24101908.
37. Wang D^{1,2}, Luo H^{1,2}, Huo Z², Chen M^{3,4}, Han Z⁴, Hung M^{4,5}, Su B¹, Li Y⁶, Wang X⁷, Guo X⁸, Xiao H⁹, Lee D^{2,3}, Zhao R², Yang H¹. Irradiation-induced dynamic changes of gene signatures reveal gain of metastatic ability in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2019; 9(3): 479–495. Published online 2019 Mar 1.
38. Sun L¹, Song J², Huang Q¹. Clinic pathological and prognostic significance of p16 protein in nasopharynx cancer patients: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11):e14602. doi: 10.1097/MD.00000000000014602.
39. Xu J¹, Ying Y², Xiong G¹, Lai L³, Wang Q¹, Yang Y³. Knockdown of serpin peptidase inhibitor clade C member 1 inhibits the growth of

- nasopharyngeal carcinoma cells. *Mol Med Rep.* 2019 May;19(5):3658-3666. doi: 10.3892/mmr.2019.10021. Epub 2019 Mar 14.
40. Chai SJ1, Ahmad Zabidi MM1,2, Gan SP1, Rajadurai P3, Lim PVH4, Ng CC2, Yap LF1, Teo SH1, Lim KP1, Patel V1, Cheong SC1. An Oncogenic Role for Four-Jointed Box 1 (FJX1) in Nasopharyngeal Carcinoma. Volume 2019 | ArticleID 3857853 | 10 pages | <https://doi.org/10.1155/2019/3857853>
41. Jiang, F., Yu, W., Zeng, F. *et al.* PD-1 high expression predicts lower local disease control in stage IV M0 nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 19, 503 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5689-y>
42. Yang JH1, Lin LK1, Zhang S2. Effects of DACT1 methylation status on invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma. *Biol Res.* 2019 Jun 10;52(1):31. doi: 10.1186/s40659-019-0238-3.
43. Wang M1, Ji YQ1, Song ZB2, Ma XX3, Zou YY4, Li XS1. Knockdown of lncRNA ZFAS1 inhibits progression of nasopharyngeal carcinoma by sponging miR-135a. *Neoplasms.* 2019 Jun 29;66(6):939-945. doi: 10.4149/neo_2018_181213N963. Print 2019 Nov.
44. Luo X1,2,3,4, Li N5,6,7, Zhao X5,6,7, Liao C5,6,7, Ye R5,6,7, Cheng C5,6,7, Xu Z8, Quan J5,6,7, Liu J9, Cao Y5,6,7,10. DHRS2 mediates cell growth inhibition induced by Trichothecin in nasopharyngeal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38: 300. Published online 2019 Jul 10. doi: 10.1186/s13046-019-1301-1
45. Zhang, W., Guo, Q., Liu, G., Zheng, F., Chen, J., Huang, D., Ding, L., Yang, X., Song, E., Xiang, Y., & Yao, H. (2019). NKILA represses nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis and metastasis by NF- κ B pathway inhibition. *PLoS genetics*, 15(8), e1008325. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008325>
46. Chen X1, Li J2, Zhang S3, Xu W4, Shi D1, Zhuo M4, Liang S4, Lei W5, Xie C6. MicroRNA 30a regulates cell proliferation, migration, invasion and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma via targeted regulation of ZEB2. *Mol Med Rep.* 2019 Aug;20(2):1672-1682. doi: 10.3892/mmr.2019.10387. Epub 2019 Jun 14.
47. Cen, R. X., & Li, Y. G. (2019). Platelet-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*, 98(38), e17176. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017176>
48. Yang J1,2, Hu M2, Bai X2, Ding X2, Xie L3, Ma J4, Fan B2, Yu J2. Plasma levels of soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in WHO II/III nasopharyngeal carcinoma (NPC): A preliminary study. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(39):e17231. doi: 10.1097/MD.00000000000017231.

49. Xu, J., Ying, Y., Xiong, G., Lai, L., Wang, Q., & Yang, Y. (2019). Amyloid β precursor protein silencing attenuates epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via inhibition of the MAPK pathway. *Molecular medicine reports*, 20(1), 409–416. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10293>
50. Zeng Y1, Wang S2, Feng M2, Shao Z2, Yuan J2, Shen Z2, Jie W2. [Quantitative proteomics and differential signal enrichment in nasopharyngeal carcinoma cells with or without SETD2 gene knockout]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019 Oct 30;39(10):1191-1199. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.10
51. Zhang Q1, Cao WS1, Wang XQ1, Zhang M1, Lu XM1, Chen JQ1, Chen Y1, Ge MM1, Zhong CY1,2, Han HY3. Genistein inhibits nasopharyngeal cancer stem cells through sonic hedgehog signaling. *Phytother Res*. 2019 Oct;33(10):2783-2791. doi: 10.1002/ptr.6464. Epub 2019 Jul 24.
52. Xiao B1, Zhang W1, Kuang Z1, Lu J2, Li W2, Deng C2, He Y1, Lei T1, Hao W3, Sun Z1, Li L4. SOX9 promotes nasopharyngeal carcinoma cell proliferation, migration and invasion through BMP2 and mTOR signaling. *Gene*. 2019 Oct 5;715:144017. doi: 10.1016/j.gene.2019.144017. Epub 2019 Jul 26.
53. Yin W1, Shi L2, Mao Y1. MicroRNA-449b-5p suppresses cell proliferation, migration and invasion by targeting TPD52 in nasopharyngeal carcinoma. *J Biochem*. 2019 Nov 1;166(5):433-440. doi: 10.1093/jb/mvz057.
54. Zhang, X., Qin, Y. Y., Chen, M., Wu, Y. Y., & Lin, F. Q. (2019). Combined Use of Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio and Platelet Distribution Width to Distinguish Between Patients with Nasopharyngeal Carcinoma, Those with Benign Tumors of the Nasopharynx, and Healthy Subjects. *Cancer management and research*, 11, 10375–10382. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S226050>
55. Jin, X., Ma, Y. C., Zhu, W. Y., & Fan, L. (2019). CUL4A expression is associated with tumor stage and prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Medicine*, 98(51), e18036. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018036>
56. He F. et al. (2019) Anti-Cancer Mechanisms of Taurine in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells. In: Hu J., Piao F., Schaffer S., El Idrissi A., Wu JY. (eds) Taurine 11. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1155. Springer, Singapore
57. Hsu YB1,2, Huang CF2,3, Lin KT4, Kuo YL5, Lan MC6,7, Lan MY1,8. Podoplanin, a Potential Therapeutic Target for Nasopharyngeal Carcinoma. Volume 2019 | Article 7457013 | 9 pages | <https://doi.org/10.1155/2019/7457013>