

Carcinoma nasofaríngeo. Revisión

Nasopharyngeal carcinoma. Review

Luis Leonardo Guerrero Gómez, Ana Aurora Díaz Gavela, Elia del Cerro Peñalver

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Luz. Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

Resumen

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una enfermedad poco frecuente, con alta incidencia en el este y el sureste asiático, y está claramente asociado al virus de Epstein-Barr (EBV). La sintomatología es inespecífica y suele diagnosticarse en fases avanzadas. El diagnóstico se realiza mediante biopsia endoscópica y la estadificación se efectúa con MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) y PET CT (*Positron Emission Tomography Computed Tomography*). La radioterapia continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento en estadios tempranos; además, tiene un papel importante en recurrencias y en la enfermedad oligometastásica. En las fases avanzadas se recomienda la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante para garantizar el control locorregional. En la enfermedad metastásica, se ha introducido la inmunoterapia anti-PD1 como tratamiento de primera línea y sucesivas.

En esta revisión resumimos las generalidades del CNF y las recomendaciones basadas en la evidencia, incluyendo nuevos esquemas terapéuticos introducidos en los últimos años.

Palabras clave:

Carcinoma de nasofaringe.
Diagnóstico. Virus de Epstein Barr.
Radioterapia. IMRT.
Quimioterapia.

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare disease with high incidence in East and Southeast Asia and is strongly associated with the Epstein-Barr virus (EBV). Its symptoms are nonspecific, leading to diagnosis often at advanced stages. Diagnosis is conducted via endoscopic biopsy, and staging is performed using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET CT). Radiotherapy remains the cornerstone of treatment in early stages and plays a significant role in recurrences and oligometastatic disease. In advanced stages, induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy is recommended to ensure locoregional control. For metastatic disease, anti-PD1 immunotherapy has been introduced as a first-line and subsequent treatment.

This review summarizes the general aspects of NPC and evidence-based recommendations, including new therapeutic regimens introduced in recent years.

Keywords:

Nasopharyngeal carcinoma. Diagnosis.
Epstein Barr virus.
Radiotherapy. IMRT.
Chemotherapy.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: se ha utilizado IA (ChatGPT4) como herramienta de traducción de algunos datos de fuentes bibliográficas.

Guerrero Gómez LL, Díaz Gavela AA, del Cerro Peñalver E. Carcinoma nasofaríngeo. Revisión. Rev Cáncer 2024;38(3):123-134

DOI: 10.20960/revcancer.00076

Correspondencia:

Luis Leonardo Guerrero Gómez. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Luz. C/ del Maestro Ángel Llorca, 8. 28003 Madrid
e-mail: leoguerrero01@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de nasofaringe, o *cavum* (CNF), es una enfermedad poco frecuente originada en el revestimiento de la mucosa nasofaríngea.

Presenta una distribución geográfica única; es más prevalente en el este y el sureste de Asia. La variante vinculada al virus de Epstein-Barr (EBV) suele manifestarse como un subtipo histológico indiferenciado. El desarrollo y la optimización de las técnicas diagnósticas y de los protocolos de tratamiento basados en quimioterapia y radioterapia o la inmunoterapia en la enfermedad avanzada han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes.

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La nasofaringe es una cavidad cuboidea que consta de tres regiones: la cámara, las paredes laterales y la pared posterior. En su parte inferior se conecta con la superficie superior del paladar blando y la orofaringe. Anteriormente se continúa con la cavidad nasal a través de las coanas posteriores (1,2) (Fig. 1).

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) define 3 espacios anatómicos relevantes para la estadificación: el espacio parafaríngeo (lateral y posterior a la nasofaringe), el espacio carotídeo, y el espacio masticador (3).

La diseminación tiende a realizarse hacia el espacio parafaríngeo de manera precoz, mientras que la infiltración muscular y la de las placas pterigoideas ocurre en estadios más avanzados.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica en tres tipos histológicos (4):

1. *Carcinoma de células escamosas queratinizante (tipo I)*: es la forma esporádica y más frecuente.

2. *Carcinoma no queratinizante*: se subdivide en: diferenciado (tipo II) e indiferenciado (tipo III); este segundo subtipo es la forma endémica, que está estrechamente relacionada con el EBV y con un mejor pronóstico (5).
3. *Carcinoma de células escamosas basaloideas*: es el menos frecuente, el más agresivo y el de peor pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

En el 2022 se registraron más de 120 000 nuevos casos y 73 000 muertes en todo el mundo (6). Presenta una distribución racial y geográfica distintiva, reflejo de su etiología multifactorial (7). Es endémico en el sur de China, incluyendo Hong Kong, donde la incidencia puede alcanzar hasta 25 casos por cada 100 000 personas al año, pero es poco frecuente en Europa y Estados Unidos, con 0,5-2 casos cada 100 000 personas (6).

Las regiones de riesgo intermedio incluyen el sudeste asiático, el norte de África, el Medio Oriente y el Ártico. En las últimas tres décadas su incidencia se ha reducido en zonas como Hong Kong, Singapur y Taiwán (8). Las razones de esta disminución no están claras, aunque generalmente se atribuyen a cambios en el estilo de vida asociados con el rápido desarrollo económico.

ETIOLOGÍA

En poblaciones endémicas, el riesgo parece deberse a una interacción de varios factores: la infección por el EBV, causas ambientales y la predisposición genética. Además, el incremento de casos en adultos jóvenes indica que la exposición a un factor común durante la niñez podría ser

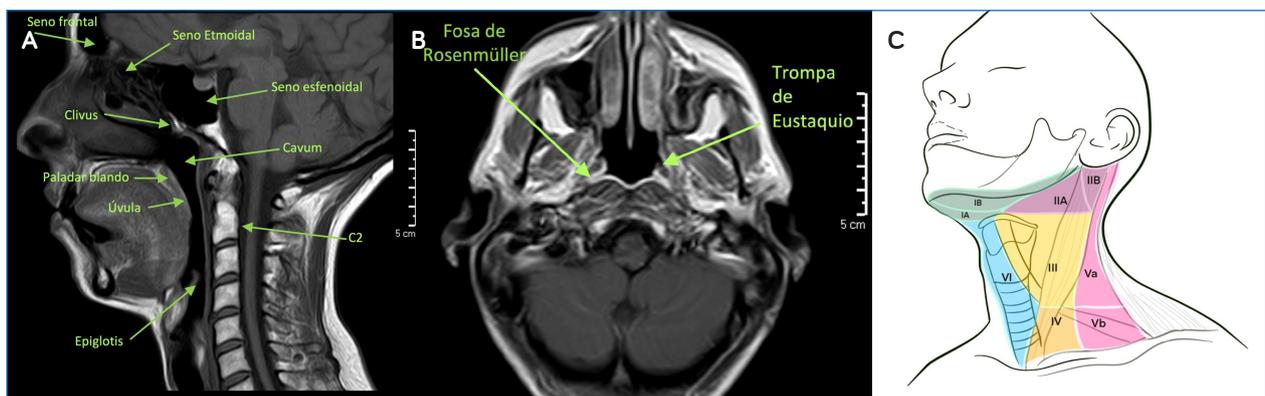


Fig. 1. Anatomía de la nasofaringe y de las áreas ganglionares. A y B. Imágenes de MRI. Las flechas señalan las estructuras anatómicas. C. Áreas ganglionares del cuello. Niveles IA e IB: área submandibular; niveles II y III: áreas yugulares; nivel IV: área supraclavicular; niveles Va y Vb: grupo del triángulo posterior del cuello; nivel VI: área prelaríngea.

un elemento determinante. En los países occidentales, el subtipo diferenciado se asocia al consumo de alcohol y tabaco (9).

Virus de Epstein-Barr (EBV)

Hay evidencia que sustenta el papel del EBV como etiología principal (10). Esto implica la detección del ADN del EBV en lesiones precursoras y células tumorales. Las células afectadas manifiestan una serie de proteínas latentes del EBV como EBNA1, LMP1, LMP2 y una sección del genoma del EBV llamada fragmento BamHI-A.

La progresión de la infección es lenta, induciendo inestabilidad genómica y liberando citocinas inmunosupresoras, lo que promueve la migración celular, la invasión y la metástasis ganglionar (11). Otro hecho importante proviene de la actividad del EBV y su capacidad para inducir propiedades similares a las células madre en las células tumorales.

Virus del papiloma humano (VPH)

Mientras que el EBV se ha asociado de manera más definida con esta enfermedad, el VPH tiene una presencia menos marcada. Aún falta una comprensión clara del papel del VPH en regiones con baja incidencia de la enfermedad.

En un estudio (*n* = 1328) de Hong Kong y del sudeste de China, encontraron que el 7,7 % se asoció a VPH, mientras que el 91,5 % tenía ARN del EBV. La coinfección fue inferior al 1 %. El pronóstico con VPH

fue mejor que en los casos con EBV, según la etapa de la enfermedad (12).

Estilo de vida

La dieta en áreas endémicas contribuye a la alta incidencia. Esto incluye la exposición en la infancia al pescado salado, los alimentos en conserva o fermentados con altos niveles de nitrosaminas y el uso de hierbas medicinales chinas que pueden reactivar el EBV; en algunas zonas, como Túnez, Argelia y Marruecos, la ingesta de mantequilla rancia y de grasa de oveja (13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas, dependiendo de la progresión del tumor (Tabla I). En la fase temprana pueden permanecer asintomáticos durante un largo tiempo. Sin embargo, a medida que el tumor progresa y se extiende a nivel intracraneal, aparecen los síntomas o aumentan de intensidad (14). Los síntomas más frecuentes incluyen cefalea, obstrucción nasal con epistaxis, diplopía o hipoestesia facial (por afectación de los nervios craneales) y masa cervical debido a metástasis ganglionar (15).

La diseminación linfática sigue un patrón ordenado desde la parte superior del cuello hacia la inferior. El drenaje primario se dirige hacia los ganglios linfáticos retrofaríngeos y los ganglios del nivel II. Otra vía de drenaje es hacia los ganglios profundos del triángulo posterior del nivel V. Las áreas ganglionares se describen en la tabla II.

Tabla I. Manifestaciones clínicas. Resumen de los síntomas y signos por área anatómica

Área	Descripción
Nasal	Puede producir obstrucción nasal unilateral, epistaxis, disfonía, hiposmia e incluso cacosmia. Aproximadamente el 80 % de los pacientes experimenta síntomas nasales (16).
Oído	Los síntomas son producidos por la obstrucción de la trompa de Eustaquio y pueden debutar con otitis media recurrente con disfunción ototubárica, hipoacusia o cofosis, sensación de plenitud en el oído, otorrea, otorragia, efusión del oído medio y <i>tinnitus</i> .
Base del cráneo	Por infiltración perineural intracraneal a través de las ramas maxilar (V2) y mandibular (V3) del trigémino (17). Afectación de los PC III-VI por extensión a través del agujero rasgado anterior o agujero oval. En ocasiones, la rama V3 o mandibular del trigémino puede verse comprometida si existe invasión directa sobre el ganglio de Gasser.
Cuello	Aparición de masas cervicales en el nivel II o en la región submandibular.

PC: pares craneales (18).

Tabla II. Límites anatómicos de los niveles ganglionares del cuello implicados en el CNF

Niveles	Subgrupos	Descripción
I	<i>Ia submentonianos:</i> Entre los márgenes mediales del vientre anterior del m. digástrico y anterior al cuerpo del hioides	Por debajo del m. milohioideo hasta el borde caudal del hioides
	<i>Ib submandibulares:</i> Entre la mandíbula y el vientre anterior del m. digástrico y anterior al borde posterior de la gl. submandibular	
II	<i>Grupo yugular alto</i> <i>Ila:</i> anteriores, mediales y laterales a la VYI <i>Ilb:</i> posteriores a la VYI	Desde la base del cráneo / C1 hasta el borde caudal del hioides, anteriores y mediales al ECM y laterales a la a. carótida interna.
III	<i>Grupo yugular medio:</i> Adyacentes a la VYI	Desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Anteriores al ECM
IV	<i>Iva yugulares inferiores</i> Hasta 2 cm craneal al esternón	Desde el borde inferior del cricoides, entre el borde posterior y medial del ECM, adyacentes a la VYI y a la a. carótida interna
	<i>Iva supraclavicular medial</i> Desde el nivel IVA hasta el borde craneal del esternón y clavícula	
V	<i>Grupo posterior</i>	Entre el borde posterior del ECM y el borde anterior del trapecio; medial al músculo platisma y la piel; lateral al elevador de la escápula (cranealmente), escaleno posterior y borde lateral ECM en su parte más caudal
	<i>Va-b grupos del triángulo posterior</i> Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides	
	<i>Vc grupo supraclavicular lateral</i> Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula	
VI	Grupo yugular anterior, prelaríngeo y pretraqueal	Entre los bordes anteriores de los ECM, limitado por el hioides, el manubrio esternal, el platisma y los músculos infrahioides
VII	<i>VIIa retrofaríngeos</i> Desde la primera vértebra cervical hasta el hioides	Limitados por músculos constrictores faríngeos, <i>longus capitis</i> y la carótida interna
	<i>VIIb retroestiloideos</i> Continuación craneal del nivel II. Desde la base del cráneo alrededor de los vasos yugulocarotídeos hasta el borde caudal de C1	Entre la arteria carótida interna medialmente y lateralmente con el proceso estiloideo y el lóbulo profundo de la parótida Por detrás del espacio parafaríngeo

VYI: vena yugular interna; gl.: glándula; a.: arteria; m.: músculo; ECM: esternocleidomastoideo (19).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El estudio se resume en la tabla III.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia guiada por endoscopia del tumor primario. Debe evitarse la biopsia incisional del cuello o la disección ganglionar (20). La aspiración con aguja fina (PAAF) de una adenopatía cervical puede confirmar la afectación ganglionar. La estadificación local se realizará con MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), y si hay sospecha de afectación a distancia, se recomienda realizar PET CT FDG (*Positron Emission Tomography - Computed Tomography 18 Fluorodeoxyglucose*). Con base en estas pruebas, se clasifi-

cará según la 8.^ª edición del TNM de la UICC y el AJCC (Tabla IV) (3).

En el seguimiento es importante verificar la respuesta al tratamiento en la nasofaringe y el cuello con MRI y PET-CT, que se realizará aproximadamente 3 meses tras finalizar el tratamiento para diferenciar entre tumor residual, respuesta y cambios postratamiento (21,22).

Papel del recuento de copias de ADN del EBV

El estudio diagnóstico puede incluir pruebas de detección de la carga de ADN del EBV en el tumor y en la sangre.

Tabla III. Pruebas diagnósticas

Categoría de evaluación	Pruebas / Procedimientos específicos
Historia clínica	Historia clínica detallada Examen físico y exploración de cabeza y cuello, incluyendo la exploración de los pares craneales
Endoscopia	Nasofaringoscopia con fibra óptica, biopsia nasofaríngea
Estudios rutinarios de laboratorio	Análítica sanguínea con bioquímica, perfil hepático y renal, hemograma y fosfatasa alcalina
Detección del EBV	En muestras patológicas: la hibridación in situ (ISH) para RNA codificado por EBV (EBER) es el método más simple y fiable Tinción inmunohistoquímica para la LMP-
Imágenes de cabeza y cuello	MRI con gadolinio (preferida), CT CIV, ± PET*
MRI	Primera elección para el diagnóstico y la estadificación Identifica mejor el tumor en las etapas tempranas y discrimina mejor la infiltración de tejidos blandos, la invasión de la base del cráneo, la infiltración de los PC y la afectación linfática en los niveles retrofaríngeos (23)
CT	Detecta mejor los ganglios linfáticos subcentimétricos sospechosos y presenta mejor visualización de la destrucción ósea (24)
Estudio de extensión	PET para estadios III/IV
PET CT	Cuando se sospeche afectación ganglionar extensa o bien metástasis a distancia
Otras evaluaciones	Evaluaciones dentales, de audición, patología del habla y nutrición

*Cuando se observa tumor en MRI o en PET, pero no en la exploración endoscópica, se recomienda realizar biopsias de la mucosa en las zonas donde sea positiva en las pruebas de imagen. MRI: resonancia magnética; PET: Positron Emission Tomography; CT: Computed Tomography; CIV: contraste intravenoso, PC: pares craneales. LMP: proteína de la membrana latente (23,24).

Tabla IV. Estadificación según el TNM AJCC UICC, 8.ª edición

Tumor primario (T)	
TX	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No se identifica tumor, pero hay compromiso de ganglio(s) cervical(es) EBV-positivo(s)
Tis	Tumor <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado al <i>cavum</i> o extensión a la cavidad orofaríngea o a la nasal sin compromiso parafaríngeo
T2	Tumor con extensión al espacio parafaríngeo o compromiso de tejido blando adyacente (pteroideo, músculos prevertebrales)
T3	Tumor con infiltración a la base del cráneo, a las vértebras cervicales, a las estructuras pterigoideas o a los senos paranasales
T4	Tumor con extensión intracraneal, compromiso de nervios craneales, hipofaríngeo, órbita, glándula parótida o infiltración extensa del tejido blando más allá de la superficie lateral del músculo pterigoideo lateral
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar cervical unilateral o metástasis unilateral o bilateral de ganglio(s) retrofaríngeo(s) de 6 cm o menos en su mayor dimensión por encima del borde caudal del cartílago cricoides
N2	Metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) de 6 cm o menos en su mayor dimensión por encima del borde caudal del cartílago cricoides
N3	Metástasis unilateral o bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) mayor de 6 cm en su mayor dimensión o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). Estadificación según el TNM AJCC UICC, 8.ª edición

Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadificación	
Estadio	TNM
0	Tis NO M0
I	T1 NO M0
II	T1N1M0; T2N0M0; T2N1M0
III	T1-T3N2M0; T3NO-1M0
IVA	T4NO-3M0; cualquier T N3 M0
IVB	Cualquier T o N con M1
Estadio I: etapa temprana; estadio II: etapa intermedia; estadio III-IVA: localmente avanzado; estadio IVB: metástasis a distancia (25).	

Debido a la variabilidad entre laboratorios su medición no está estandarizada, aunque hay cierta evidencia sobre su valor pronóstico y podría mejorar el sistema de estadificación TNM. Sin embargo, en estos momentos el recuento de copias de ADN del EBV no tiene impacto en la estrategia de tratamiento (26). Tras completar la RT, el ADN del EBV en plasma podría anticipar recurrencias y mejorar el seguimiento (27).

TRATAMIENTO

El tratamiento del CNF requiere un enfoque personalizado y multidisciplinar tanto desde el punto de vista de la selección del esquema más apropiado como desde el manejo de los efectos secundarios agudos y crónicos de las distintas terapias.

El principal objetivo es el control locorregional, ya que la recidiva es factor pronóstico del desarrollo de metástasis a distancia (22). La cirugía se reserva como tratamiento de rescate en casos de recidiva o en los casos de persistencia de enfermedad tras el tratamiento primario. En la figura 2 se plantea un algoritmo de manejo por estadios (Fig. 3).

Radioterapia (RT)

La RT es un pilar fundamental en su manejo debido a la radiosensibilidad de este tumor y porque su ubicación anatómica limita un enfoque quirúrgico. El tipo III de la OMS indiferenciado parece ser más radiosensible y está asociado con tasas de supervivencia global (SG) más altas en comparación con los subtipos de tipo I o los epidermoides queratinizantes (28). La historia natural

del CNF se caracteriza por su tendencia a infiltrar rápidamente las estructuras críticas adyacentes, por lo que es imprescindible una cuidadosa delimitación de volúmenes y el uso de técnicas de RT altamente conformadas (29).

Técnica de radioterapia

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con o sin *boost* simultáneo integrado es el tratamiento de indicación actual, ya que facilita la administración de dosis de manera precisa y altamente conformada a los volúmenes diana, minimizando al mismo tiempo la dosis recibida por los órganos sanos (30). De hecho, en estudios aleatorizados ha demostrado reducción de xerostomía y de neuropatía del lóbulo temporal e incremento de SG en comparación con la RT convencional (31). La técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT), como variante de la IMRT, permite una modulación precisa de la intensidad del haz, pero de manera continua a lo largo del arco de movimiento, lo que puede ofrecer una mayor conformidad y homogeneidad en la distribución de la dosis con tasas de control y SG comparables a la IMRT (32).

En los últimos años la protonterapia ha ido ganando peso en el tratamiento de los pacientes debido a sus beneficios físicos y biológicos. Aunque la protonterapia de intensidad modulada (IMPT) no ha demostrado un beneficio en el control local o en SG comparada con la IMRT, sí reduce la toxicidad aguda durante la RT, con menor pérdida de peso, menor uso de gastrostomía y menor deterioro de la calidad de vida (33); la evidencia en cuanto a toxicidad crónica es contradictoria. Según las recomendaciones del grupo de la American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) del 2022 y de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) po-

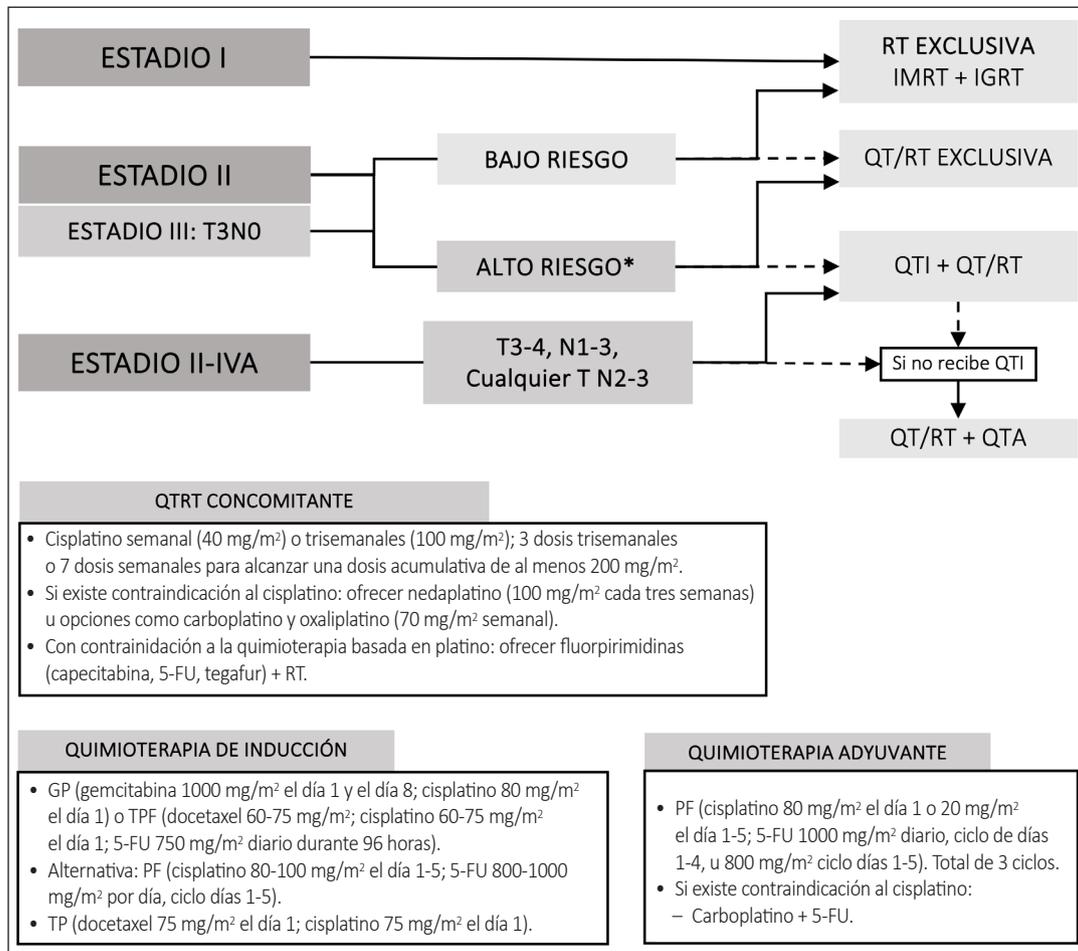


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento del CNF de estadio I-IVA (TNM, 8.ª edición) y esquemas de quimioterapia. Las líneas discontinuas indican una segunda opción de tratamiento. En caso de tumor primario desconocido (Tx) que debute con afectación ganglionar y sea EBV positivo, deberá recibir el mismo tratamiento de los estadios localmente avanzados. *Alto riesgo debe tener una o más de las siguientes características: a) volumen tumoral grande o bulky; b) adenopatías cervicales ≥ 3 cm; c) adenopatías en los niveles IV o VB; e) extensión extranodal, y f) ADN de EBV ≥ 4000 copias / mL antes del tratamiento. RT: radioterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; IGRT: radioterapia guiada por imagen; QT: quimioterapia; QTRT: quimiorradioterapia concomitante; QTI: quimioterapia de inducción; QTA: quimioterapia adyuvante (26,27).

día plantearse el tratamiento con protonterapia en CNF avanzados con invasión de la base del cráneo o irreseca- bles y en reirradiaciones (34,35). El tratamiento con IMPT de tumores no T4 hoy por hoy no es estándar y está en fase de evaluación.

Volúmenes diana

Para la delimitación de volúmenes de tratamiento (Tabla V) se tendrán en cuenta tanto el tumor macroscópico visible (basándose en la exploración física y en pruebas de imagen [MRI o PET-CT] [Fig. 2]) como sus vías de diseminación. Para determinar el volumen diana clínico (CTV) se asociará un margen de 5 mm, ya que márgenes

más amplios no han demostrado mejorar el control local (36). En los últimos años se han llevado a cabo ensayos para evaluar la factibilidad de reducir con seguridad los volúmenes de radiación. La actualización reciente de un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase III de no inferioridad llevado a cabo en China ($n = 446$) concluyó que no existen diferencias significativas en la SG ni en supervivencia libre de recaída local (SLRL) a 5 años comparando una cohorte de pacientes a los que se les realizó RT de la parte superior del cuello (niveles II-III) frente a RT estándar de todo el cuello (niveles II-IVA) en pacientes NO-1. La toxicidad tardía fue menor en el grupo de RT del cuello superior (37). Existe también una cierta evidencia que apoyaría la posibilidad de omitir el nivel Ib en pacientes seleccionados (38). Todo esto, en fase de validación.

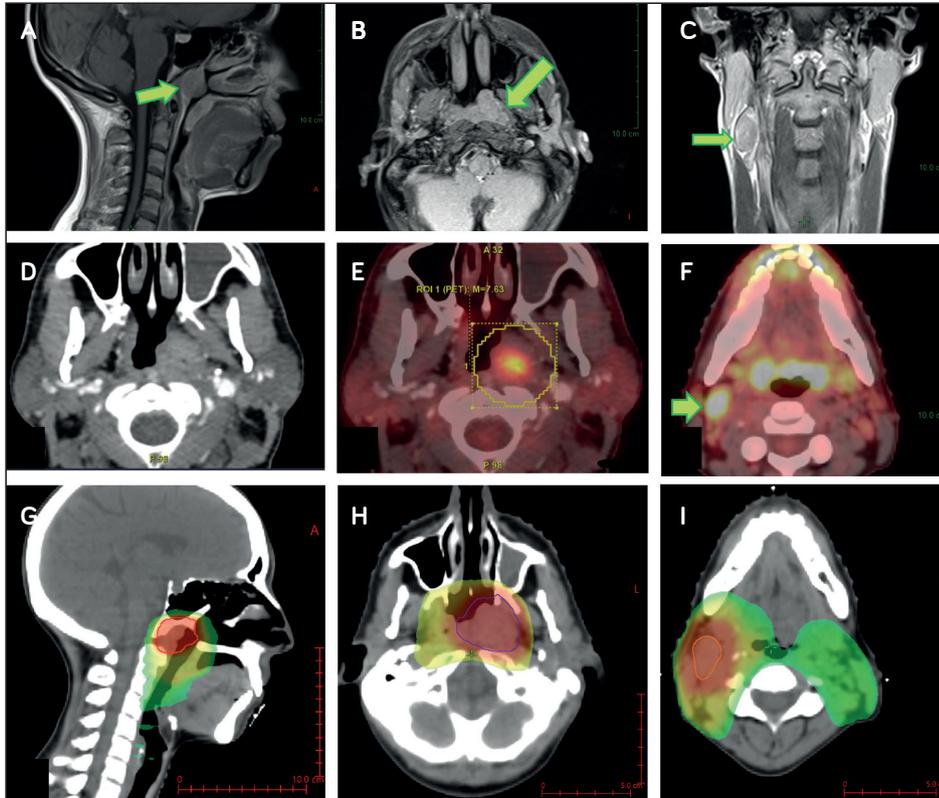


Fig. 3. Carcinoma de nasofaringe indiferenciado (OMS III) localmente avanzado. A. Corte sagital en MRI T1W. Se señala el tumor obliterando la fosa de Rosenmüller. B. Corte axial de MRI. Masa multilobulada en la mucosa nasofaríngea izquierda. C. Corte coronal de MRI. Se señala una adenopatía derecha en el nivel II. D y E. Cortes axiales de CT y PET-CT, respectivamente, que demuestran la actividad metabólica del tumor primario en la imagen F. F. PET CT. Se señala la adenopatía hipermetabólica del nivel II. G, H e I. Volúmenes de radioterapia sobre CT de simulación para IMRT y verificación dosimétrica.

Tabla V. Volúmenes de radiación

Volumen clínico	Descripción	Comentarios
CTV1 Tumor primario	Tumor primario y los ganglios afectados Añadir un margen de 5 mm al GTV para cubrir las áreas de diseminación microscópica	El margen de 5 mm puede reducirse cerca de estructuras críticas, como el tronco encefálico, aunque aparentemente este margen no influye en el control local del tumor
CTV2 Alto riesgo	CTV1 + 5 mm, evitando hueso, a menos que esté infiltrado Incluye: - La totalidad de la nasofaringe - La base del cráneo con forámenes ovales, redondos y rasgados bilaterales - 5-10 mm inferiores del seno esfenoidal - 5 mm posteriores de la cavidad nasal y del seno maxilar - Tercio anterior del clivus - Los ganglios retrofaríngeos (VIIa) y retroestiloideos (VIIb)	Se incluirán el clivus, los senos esfenoidales y el maxilar completos en caso de infiltración tumoral Seno cavernoso: estadio T3-T4 o cuando hay enfermedad voluminosa en el techo de la nasofaringe
CTV3 Bajo riesgo	Áreas ganglionares profilácticas - N0: niveles bilaterales II-III, Va, VIIb, VIIa y el espacio parafaríngeo - N+: incluye el volumen N0 más los niveles ipsilaterales IV y Vb - Si es N1-2: se incluirán en nivel contralateral: II-V, VIIa y VIIb* - Si es N3 se incluirán en nivel contralateral: Ib-IVb, V, VIIa y VIIb*†	Incluir nivel Ib si hay invasión de la glándula submandibular, adenopatías > 2 cm en el nivel II o con ENE + o infiltración de la cavidad oral o de la mitad anterior de la cavidad nasal

*El volumen preinducción debe fusionarse con la simulación posinducción para mostrar el estado inicial de la enfermedad. El volumen tumoral debe delimitarse siguiendo el contorno del tumor preinducción, especialmente dentro de la anatomía ósea. *Los niveles IV y Vb podrían omitirse si no hay compromiso ganglionar ipsilateral. †Nivel IVb si está afectado el nivel III.Iva. CTV: Clinical Target Volume; ENE: extensión extranodal (39).*

Dosis y esquemas de radioterapia

Las recomendaciones actuales siguen apoyando el tratamiento del tumor primario (CTV1) y las adenopatías macroscópicas con dosis biológicas equivalentes a 70 Gy en 33-35 fracciones en 7 semanas. La enfermedad subclínica de alto riesgo (CTV2) recibiría 59,4-66 Gy, mientras que una dosis más baja de 50 Gy se administraría al cuello profiláctico (21,22,40).

Fraccionamientos alterados

Administrar 5 sesiones por semana sigue siendo el estándar en concomitancia con quimioterapia (QT), aunque se han explorado otras opciones. La RT acelerada (6 sesiones/semana) con QT adyuvante demostró mejorar la SG y la SLRL a 5 años en 189 pacientes con CNF T3-4 N0-1 en el ensayo aleatorizado NPC-9902 comparado con el grupo sin QT o con los pacientes tratados 5 fracciones/semana con o sin QT (88 frente a 56, 65 y 6 %, respectivamente) (41). Por el contrario, en el estudio aleatorizado NPC-0501 el fraccionamiento acelerado no ofreció ningún beneficio de SG y se asoció con una mayor toxicidad, específicamente mucositis aguda y deshidratación (42). El hiperfraccionamiento (2 fracciones al día) hoy por hoy no se recomienda, dado que su beneficio no está claro en los ensayos clínicos (43).

QUIMIOTERAPIA (QT):

El CNF es altamente sensible a la RT y a la QT y la combinación de ambos es la base del tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad avanzada no metastásica. La base del tratamiento quimioterápico es el platino en sus distintas combinaciones con fármacos activos (taxanos, 5-FU y gemcitabina). Las posibles combinaciones incluyen el uso de QT de inducción seguida de quimiorradioterapia (QT/RT) concomitantes o de QT/RT seguida o no de QT adyuvante (QTA) (26,44).

Quimioterapia de inducción (QTI)

El tratamiento de inducción ofrece la posibilidad de administrar una QT de alta intensidad en pacientes localmente avanzados previa a la QT/RT concomitante. Zhang y cols. publicaron un ensayo clínico de fase III ($n = 480$) en el que compararon QTI con cisplatino y gemcitabina seguida de QT/RT frente a QT/RT exclusiva en pacientes con estadio III/IVB (7.^a edición de AJCC) que demostró beneficio a favor de la inducción en la SLRL, la SG y la supervivencia libre de progresión a distancia, con una toxicidad crónica similar

a costa de empeorar la aguda, datos confirmados en el seguimiento a 5 años (45). En esta línea, el metaanálisis del MAC-NPC confirmó que los resultados de la QT/RT concomitante son superiores a los esquemas de monoterapia y que los esquemas con QTI añadida a la QT/RT son superiores a la QTA o QT/RT exclusiva (46). Observaron que la QTI con o sin taxanos seguida de QT/RT era superior en términos de SG, SLPL y de mortalidad cáncer específica.

Evaluar el perfil de riesgo de cada paciente es un aspecto relevante. Los estadios avanzados a nivel ganglionar y del tumor primario, junto con elevados niveles de ADN del EBV, se han sugerido como criterios de alto riesgo para seleccionar pacientes a QTI con el objetivo de optimizar la eficacia del tratamiento. Además, la remisión completa tras la QTI es factor pronóstico de SG y ha abierto la puerta a estudiar la factibilidad de intensificar el tratamiento QT/RT posterior. En 2022 se presentaron los resultados preliminares de un estudio de fase II (NCT03668730) de reducción de dosis de RT a 60 Gy tras 2 ciclos de QTI en enfermedad en estadio III de bajo riesgo en el que se demostró que era segura y eficaz, por lo que se garantizó la continuidad del ensayo y la apertura al diseño de nuevos trabajos en esta línea (47).

Quimiorradioterapia concomitante (QT/RT)

La QT/RT es la base del tratamiento del CNF desde la publicación de los primeros ensayos que constataron la superioridad de la concomitancia frente a la RT exclusiva, resultados que han ido replicándose a lo largo de los años (48). Con respecto a la periodicidad de la administración de la QT y su encaje con el tratamiento de RT, parece que en la práctica clínica habitual la balanza está decantándose por el esquema de cisplatino trisemanal comparado con el semanal. Con SG similares, el régimen semanal se ha mostrado como más tóxico desde el punto de vista hematológico (49).

Una dosis acumulada de cisplatino con 200 mg/m² debería ser suficiente para lograr eficacia. Si se administra QTI, datos retrospectivos muestran que la dosis acumulativa de cisplatino necesaria en la fase de QT/RT sería de 160 mg/m² (43).

Cuando el cisplatino está contraindicado, otros agentes concomitantes alternativos podrían incluir carboplatino, oxaliplatino o nedaplatino (43).

Quimioterapia adyuvante (QTA)

Aunque la QTI en los CNF localmente avanzados se ha convertido en el estándar, todavía puede existir lugar para la QTA, incluso tras QTI seguida de QT/RT. En esta línea,

un año de capecitabina adyuvante metronómica en estadios III-IVa (excluyendo T3-4, N0 y T3, N1) demostró un incremento en la SG y la SLP (supervivencia libre de progresión) en pacientes tratados con QT1 y QT/RT comparados con observación (85,3 % frente a 75,5 %, respectivamente; HR: 0,50; IC 95 %, 0,32-0,79; $p = 0,002$) (50). Por otro lado, el ensayo NRG-HN001 (NCT02135042), que está actualmente en desarrollo, pretende aportar información del papel de la QTA tras la QT/RT en estadios localmente avanzados. Este estudio de fase II/III tiene como objetivo dilucidar si la QTA debe eliminarse o intensificarse según los niveles de ADN del EBV en plasma tras la QT/RT.

SITUACIONES ESPECIALES

Recurrencia locorregional

Dada la sensibilidad del CNF a la RT y QT las recidivas son poco frecuentes, por lo que no existe un alto nivel de evidencia para ninguna de las opciones terapéuticas a plantear. Por ello es imprescindible el manejo multidisciplinar y la toma de decisiones compartida con el paciente. Una vez se ha confirmado la recurrencia local o ganglionar se deben valorar las opciones de rescate en función del tratamiento primario.

Si la enfermedad es resecable, la cirugía es la opción de tratamiento preferida cuando se trata de una recidiva pequeña en el cavum (T1-2) o aislada en el cuello. La nasofaringectomía endoscópica ha demostrado una mejor SG en comparación con la reirradiación, ya sea con o sin QT (51). En recidivas locorregionales irreseables o si el paciente rechaza la cirugía, estaría indicada la reirradiación con la técnica que garantice mayor conformación y un mejor cumplimiento de las dosis de tolerancia de los órganos sanos, bien sea IMRT, protonterapia/partículas pesadas o SBRT. Con respecto la dosis y fraccionamiento el hiperfraccionamiento radical ha demostrado una menor toxicidad tardía y una mejor SG a 5 años (74,6 % frente al 55 %) en comparación con el normofraccionamiento (52) con o sin QT asociada (53).

Estadio IVb (M1)

Enfermedad oligometastásica

Existe cada vez más evidencia que apoya el manejo radical de los pacientes que debutan al diagnóstico o que en el seguimiento progresan en forma de oligometastasis con la terapia dirigida a la metástasis (TDM). Esta ha demostrado proporcionar un beneficio estadísticamente significativo tanto en SG como en SLP incluyendo

a los pacientes de reciente diagnóstico en los que, además de la TDM se trata el tumor primario de forma estándar (54). Entre las distintas técnicas, la SBRT se podría considerar como una opción interesante, con un excelente perfil de toxicidad y de eficacia oncológica incluso tras completar una primera línea de QT o tratamiento antiPDL1 (55-57).

Enfermedad en progresión sistémica

En pacientes con progresión sistémica no oligometastásica o con recaídas locorregionales no resecables ni reirradiables, se recomienda iniciar tratamiento sistémico. Existen múltiples esquemas de tratamiento activos y debe ponderarse su potencial eficacia con el estado general y posible tolerancia del paciente.

La adición de toripalimab (anticuerpo monoclonal IgG4K anti PD-1) a gemcitabina y cisplatino ha demostrado beneficios en la SLP (mediana de 21 meses versus 8 meses) y en la SG (no alcanzada versus a 34 meses, HR 0.63) con un aceptable perfil de toxicidad (58), lo que motivó su aprobación por la FDA en 2024 y su inclusión en guías clínicas (22).

Los anticuerpos anti-PD-1 como camrelizumab, y tislelizumab, administrados en combinación con gemcitabina fueron evaluados en 2 ensayos aleatorizados fase III en China (59). Los análisis interinos de estos ensayos mostraron una mayor SLP en comparación con los brazos que contenían gemcitabina y placebo. Aunque estos anticuerpos monoclonales no se encuentran disponible en Estados Unidos, se admite en guías la combinación de gemcitabina/cisplatino con el anti-PD-1 disponible (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab) (22).

SEGUIMIENTO

Es fundamental verificar la respuesta al tratamiento en la nasofaringe y el cuello mediante estudios endoscópicos e imágenes diagnósticas. Se realizará con MRI y PET-CT, aproximadamente 3 meses tras finalizar el tratamiento para diferenciar entre tumor residual, respuesta al tratamiento y cambios postratamiento.

Las revisiones se realizan cada 3 meses durante los primeros 2 años, luego cada 4-6 meses durante los siguientes 3 años y luego anualmente. Este seguimiento debe incluir exploración de la nasofaringe y el cuello, evaluaciones de la función de los PC y síntomas generales.

El ADN del EBV en plasma pos-RT podría anticipar recurrencias y mejorar seguimiento (21,22).

CONCLUSIONES

Como patología oncológica poco frecuente, el manejo global del CNF requiere un enfoque multidisciplinar. En la actualidad, la RT sigue siendo crucial en el tratamiento radical de la enfermedad locorregional, en las recurrencias y en la enfermedad oligometastásica. La QTI seguida de QT/RT es el régimen recomendado en los estadios localmente avanzados por su impacto positivo en la supervivencia. Recientemente, la inmunoterapia ha ganado relevancia en estadios metastásicos, tanto en primera línea como en tratamientos sucesivos, y podría ser considerada en el futuro para estadios localizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Small W, Tarbell NJ, Yao M (editors). *Clinical radiation oncology: indications, techniques, and results*. Hoboken, Nueva Jersey (USA): Wiley Blackwell; 2017. p. 858. DOI: 10.1002/9781119341154
- Tepper JE, Gunderson LL. *Clinical Radiation Oncology*. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 1-1648.
- Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(7). DOI: 10.1007/s11864-017-0484-y
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al. *Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours. Tumours of the oral cavity and oropharynx*. WHO; 2005. p. 168-75.
- Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology* 2000;38(4):208-11.
- World Health Organization. *Cancer site ranking*. WHO; 2022. p. 1-2.
- Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394(10192):64-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0
- Hsu C, Shen YC, Cheng CC, et al. Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan: implication from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):856-61. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0821
- Polesel J, Franceschi S, Talamini R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of different histological types of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol* 2011;47(6):541-5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.017
- Raghupathy R, Hui EP, Chan ATC. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;(34):149-53. DOI: 10.14694/EDBOOK_AM.2014.34.149
- Gambichler T, Rüdell I, Hessam S, et al. Reply to, et al. Altered epigenetic pathways and cell cycle dysregulation in healthy appearing skin of patients with koebnerized squamous cell carcinomas following skin surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(1):e3-4. DOI: 10.1111/JDV.15084
- Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multi-center study from an endemic area in Southern China. *Cancer* 2018;124(3):530-6. DOI: 10.1002/CNCR.31031
- Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00055-0
- Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(2). DOI: 10.3892/ETM.2021.11059
- Hui EP, Chan ATC. *Epidemiology, etiology, and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma*. UpToDate [accessed: 16 Apr 2024]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-etiology-and-diagnosis-of-nasopharyngeal-carcinoma?search=nasopharyngeal carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#H5](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-etiology-and-diagnosis-of-nasopharyngeal-carcinoma?search=nasopharyngeal%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#H5)
- Almomani MH, Zulfiqar H, Nagalli S. *Nasopharyngeal Carcinoma (NPC, Lymphoepithelioma)*. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing; 2023 Aug 7.
- Su C-Y, Lui C-C. Perineural Invasion of the Trigeminal Nerve in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: Imaging and Clinical Correlations. *Cancer* 1996;78(10):2063-9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961115)78:10
- Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(2) [accessed: 16 Apr 2024]. DOI: 10.3892/etm.2021.11059
- Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. *DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines*. *Radiother Oncol* 2014;110(1):172-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.010
- Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(4):452-65. DOI: 10.1016/j.jannonc.2020.12.007
- Tang LL, Chen YP, Chen C Ben, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(11):1195-227. DOI: 10.1002/cac2.12218
- Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. *NCCN Guidelines Version 4.2024. Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures; 2024* [accessed: 4 May 2024].
- Sun XS, Liu SL, Luo MJ, et al. The Association Between the Development of Radiation Therapy, Image Technology, and Chemotherapy, and the Survival of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Cohort Study From 1990 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(3):581-90 [accessed: 18 Apr 2024]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2549
- Chen WS, Li JJ, Hong L, et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: an updated meta-analysis of clinical studies. *Am J Transl Res* 2016;8(11):4532 [accessed 18 Apr 2024].
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
- Petit C, Lee A, Ma J, et al. Role of chemotherapy in patients with nasopharynx carcinoma treated with radiotherapy (MAC-NPC): an updated individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2023;24(6):611-23. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00163-8
- Hui EP, Ma BBY, Lam WKJ, et al. Dynamic Changes of Post-Radiotherapy Plasma Epstein-Barr Virus DNA in a Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy Versus Observation in Nasopharyngeal Cancer. *Clinical Cancer Research* 2021;27(10):2827-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3519
- Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J* 2006;85(2):74. DOI: 10.1177/014556130608500201
- Sham JST, Wei WI, Nicholls J, et al. Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. *Cancer* 1992;69(4):854-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19920215)69:4<854::AID-CNCR2820690403>3.0.CO;2-Q
- Yip PL, You R, Chen M-Y, et al. Embracing Personalized Strategies in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Beyond the Conventional Bounds of Fields and Borders. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):383. DOI: 10.3390/cancers16020383
- Du T, Xiao J, Qiu Z, Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0219611. DOI: 10.1371/journal.pone.0219611
- Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radi-

- otherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286-93. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.08.013
33. Liao K-C, Huang Y-J, Tsai W-L, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life in Nasopharyngeal Cancer Patients Treated with Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy at Different Time Points. *Cancers (Basel)* 2024;16(6):1217. DOI: 10.3390/cancers16061217
 34. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Model Policies PROTON BEAM THERAPY (PBT); 2022 [accessed: 14 May 2024].
 35. García S, Herruzo I, Matute R, et al. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España; 2022.
 36. Zukauskaitė R, Kristensen MH, Eriksen JG, et al. Comparison of 3-year local control using DAHANCA radiotherapy guidelines before and after implementation of five millimetres geometrical GTV to high-dose CTV margin. *Radiother Oncol* 2024;196:110284. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110284
 37. Huang C-L, Zhang N, Jiang W, et al. Reduced-Volume Irradiation of Uninvolved Neck in Patients with Nasopharyngeal Cancer: Updated Results from an Open-Label, Noninferiority, Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2024 [accessed: 15 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.23.02086
 38. Meng Z, Li P, Yang D, et al. The feasibility of level Ib-sparing intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and high-risk factors classified based on the International Guideline. *Radiother Oncol* 2024;110027 [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110027
 39. Jensen K, Friborg J, Hansen CR, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2020;151:149-51. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.037
 40. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126(1):25-36. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.032
 41. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011;98(1):15-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.09.023
 42. Lee AWM, Ngan RKC, Ng W, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2020;126(16):3674-88. DOI: 10.1002/cncr.32972
 43. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination with Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(7):840-59 [accessed: 5 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.20.03237
 44. Lam WKJ, Chan JYK. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1829. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.15066.1
 45. Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(12):1124-35 [accessed 4 May 2024].
 46. Petit C, Lee A, Ma J, et al. Role of chemotherapy in patients with nasopharynx carcinoma treated with radiotherapy (MAC-NPC): an updated individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2023;24(6):611-23. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00163-8
 47. Mai H-Q, Yang J-H, Guo S-S, et al. Reduced-dose radiotherapy for pretreatment EBV DNA selected low-risk stage III nasopharyngeal carcinoma: A single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):6002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6002
 48. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 2023;41(24):3965-72 [accessed 4 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.22.02764
 49. Xia W-X, Lv X, Liang H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Different Schedules for Cisplatin Treatment in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. *Clinical Cancer Research* 2021;27(15):4186-94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4532
 50. Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398(10297):303-13 [accessed: 4 May 2024]. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01240-X
 51. Liu Y-P, Wen Y-H, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):381-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30673-2
 52. You R, Liu YP, Xie YL, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;401(10380):917-27 [accessed: 23 Apr 2024]. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00269-6
 53. Ng W-T, Ngan RKC, Kwong DLW, et al. Prospective, Multicenter, Phase 2 Trial of Induction Chemotherapy Followed by Bio-Chemoradiotherapy for Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiation Oncol*Biolog*Phys* 2018;100(3):630-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.038
 54. You R, Liu Y-P, Huang P-Y, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy with Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1345. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1808
 55. Wu RY, GAO L, Huang X, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for the First-Line Comprehensive Treatment of Oligometastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase II Trial. *International J Radiation Oncol*Biolog*Phys* 2021;111(3):e482-3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1337
 56. Wu JS, Jen CW, Chen HH, et al. Stereotactic body radiotherapy and checkpoint inhibitor for locally recurrent unresectable nasopharyngeal carcinoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(7) [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1136/bcr-2020-240806
 57. Lin J, Guo Q, Guo Z, et al. Stereotactic body radiotherapy extends the clinical benefit of PD-1 inhibitors in refractory recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2022;17(1) [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1186/s13014-022-02073-8
 58. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA* 2023;330(20):1961. DOI: 10.1001/jama.2023.20181
 59. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8