

Tratamiento combinado del papiloma nasosinusal avanzado, con resección endoscópica y técnicas emergentes de radioterapia

Drs. Aderito De Sousa Fontes, Minaret Sandra Jiménez, Nelson Urdaneta Lafée, Perfecto A. Abreu Durán, Liwven E. Quintana Páez, Jesús Alberto Romero Hernández M.Sc. MPh, Andreina Carmina De Sousa De Abreu

RESUMEN

Introducción: Los papilomas rinosinuales son tumores benignos poco frecuentes de comportamiento localmente agresivo, altamente recidivantes y que pueden asociarse con malignización. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. En casos sin malignidad histológica asociada, la radioterapia ha sido utilizada excepcionalmente. **Objetivos:** Evaluar resultados clínicos obtenidos con el tratamiento combinado de resección endoscópica y técnicas emergentes de radioterapia, en pacientes con papilomas rinosinuales biológicamente agresivos. **Método:** Estudio retrospectivo en 15 pacientes con papilomas rinosinuales avanzado, con extensión extra-nasosinusal y sin malignización histológica asociada, tratados entre el 1 de junio 2006 y el 1 de agosto 2016. Se evaluaron sexo, edad y características clínicas, origen anatómico y compromiso extra-nasosinusal, abordaje quirúrgico practicado, histopatología, protocolo de técnicas emergentes de radioterapia utilizado, seguimiento y resultados. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 67,5 años. El 80 % (n=13) del sexo masculino y 20 % (n=3) del sexo femenino. 60 % fueron tumores recurrentes y 40 % (n=6) presentaron enfermedad primaria. 93,3 % (n=14) de los tumores tratados tuvieron histología de papiloma invertido (PI) y 6,7 % (n=1) de papiloma oncocítico (PO). 53,3 % (n=8) presentó enfermedad con extensión orbitaria, 40 % (n=6) presentó extensión a base de cráneo y en 6,7 % (n=1) el compromiso fue orbitario, intracraneal y a partes blandas de la región naso-facial. Todos los pacientes fueron tratados con resección endoscópica y técnicas emergentes de radioterapia posoperatoria. **Conclusión:** La resección endoscópica asociada a las técnicas emergentes de radioterapia es de gran utilidad en el manejo de pacientes con PI y PO con comportamiento agresivo, sin malignización asociada

y extensión extra-nasosinusal.

Palabras clave: Papiloma Invertido. Papiloma oncocítico. Cirugía endoscópica. Técnicas emergentes de radioterapia

SUMMARY

Introduction: Sinonasal Papillomas are rare benign tumors with locally aggressive behavior and may be associated with malignancy. Surgical resection is the treatment of choice. In cases without histologic malignancy associated, radiotherapy has been used exceptionally. **Objectives:** To evaluate clinical outcomes with combination therapy with endoscopic resection and Emerging Radiotherapy Techniques in patients with Sinonasal Papillomas biologically aggressive. **Methods:** A retrospective study in 15 patients with advanced Sinonasal Papillomas, with extra-sinonasal extension without associated histological malignancy, treated from June 1/2006 to August 1/2016. Sex, age, clinical features, anatomical origin, extrasinonasal involvement, surgical approach, histopathology, Emerging Radiotherapy Techniques protocol used, monitoring and results were evaluated. **Results:** The average age of patients was 67.5 years. 80 % (n = 13) were males and 20 % (n = 3) were females. 60 % had recurrent tumors and 40 % (n = 6) had primary disease. 93.3 % (n = 14) of treated tumors had inverted papilloma histology (PI) and 6.7 % (n = 1) Oncocytic Papilloma (OP). 53.3 % of patients (n = 8) had disease with orbital extension, 40 % (n = 6) had extension to the skull base and in 6.7 % (n = 1) the involvement included orbital, intracranial and naso-facial soft tissue. All patients were approached endoscopically with resection of the greatest amount of tumor possible. All these patients were treated with post operative Emerging Radiotherapy Techniques. **Conclusion:** Endoscopic resection associated with

Emerging Radiotherapy Techniques is useful in the management of patients with IP and OP with aggressive behavior, without associated malignancy and extra-sinonasal extension.

Key words: *Inverted Papilloma. Oncocytic Papilloma. Endoscopic Surgery. Emerging radiotherapy techniques*

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses y refieren que el trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Los papilomas rinosinuales (PRS) son neoplasias relativamente raras de las cavidades nasales y senos paranasales. Se han descrito tres subtipos histológicos de PRS: el papiloma invertido (PI) y el papiloma oncocítico (PO) y el papiloma fungiforme (PF). A pesar de que son considerados neoplasias benignas, especialmente el PI y el PO tienen un comportamiento biológico no tan benigno por su crecimiento local agresivo, una alta tasa de recurrencia y el riesgo de transformación maligna. La presencia de este tipo de tumores en las cavidades nasosinuales, permite un crecimiento progresivo y silencioso, con síntomas que a menudo se producen solo después de que el tumor ha alcanzado un volumen considerable. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes consultan cuando la enfermedad neoplásica está avanzada, pudiendo extenderse hacia las paredes orbitarias y/o la base del cráneo, donde hay estructuras de riesgo sensibles, como los nervios ópticos, el quiasma, los ojos y tronco cerebral.

El control recomendado de estas neoplasias contempla la extirpación quirúrgica completa y el seguimiento posoperatorio a largo plazo. El comportamiento agresivo, incluso sin malignización histológica asociada, ocurre especialmente en casos recurrentes y puede extenderse fuera de los límites de la cavidad nasosinusal. En estas circunstancias la cirugía de revisión puede ser compleja, con riesgos serios de complicaciones intra-operatorias, alta morbilidad posoperatoria y con la posibilidad de

que el tumor no pueda ser resecado de manera completa.

En estos casos el tratamiento coadyuvante con técnicas modernas o emergentes de radioterapia (TERT) como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) y la radioterapia en arcos de volumen modulado (RAVM), es de gran utilidad en el control de la enfermedad.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados clínicos obtenidos con el tratamiento de los PRS avanzados sin malignización asociada, especialmente en casos resecaos de manera incompleta, en enfermedad con extensión fuera de los límites de la nariz y senos paranasales (SPN), así como también en casos inoperables por morbilidad sistémica o que corren riesgo de complicaciones intra-operatorias críticas, en pacientes con recurrencias tempranas e indiscutiblemente en pacientes con malignización histológica demostrada.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de todas las historias clínicas de 15 pacientes con PRS con enfermedad neoplásica avanzada (estadio IV según la clasificación de Krouse), que presentaron signos evidentes de erosión o destrucción de paredes óseas de las cavidades nasosinuales y con distintos grados de extensión o compromiso extra-nasosinusal, demostrados por Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM) sin y con contraste. Todos los pacientes fueron diagnosticados y controlados, de manera interdisciplinaria por las Unidades de Otorrinolaringoendoscopia y Cirugía Endoscópica de Base de Cráneo y de Radioterapia Oncológica y Medicina Nuclear, del Instituto Médico la Floresta, durante el período comprendido entre el 01 de junio de 2006 y el 01 de agosto de 2016 (10 años).

En este estudio fueron excluidos los pacientes con PRS sin evidencia radiológica o intra-operatoria de afectación de paredes óseas y los pacientes con PRS con malignización histológica asociada.

Se recopilaron los datos de las historias clínicas de cada paciente referentes a sexo, edad, síntomas, localización y origen y extensión anatómica de la enfermedad (radiología pre-operatoria y hallazgos endoscópicos intra-operatorios), compromiso extra-rinosinusal (cráneo, órbita o tejido celular subcutáneo naso-facial), tratamiento quirúrgico practicado, histopatología, tratamiento coadyuvante con TERT, morbilidad pos-TERT, seguimiento y control de la recurrencia.

Los datos obtenidos fueron resumidos y analizados en el programa EXCEL 2010 para obtener medidas de frecuencia y tendencia central. Todos los pacientes de este estudio, consintieron su participación en el mismo, apegándonos a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el estudio tuvo el consentimiento de la Junta de Revisión Institucional del Instituto Médico La Floresta en Caracas, Venezuela.

Resección endoscópica de los PRS

La evaluación preoperatoria minuciosa permite establecer la magnitud y la extensión de la enfermedad tumoral, con la finalidad de planificar una resección quirúrgica tumoral, lo más amplia posible, aclarando potenciales dudas sobre si este objetivo puede lograrse exclusivamente con un abordaje endoscópico endonasal o si este debe acompañarse de un procedimiento externo, un abordaje extra-nasosinusal (neuroquirúrgico y/o oftalmológico). Esta información es importante en el momento de obtener el consentimiento por parte del paciente, para convertir una operación endoscópica en un abordaje externo. Sin embargo, la decisión de convertir un procedimiento inicialmente programado como endoscópico puede también depender de los hallazgos intra-operatorios imprevistos.

El abordaje quirúrgico permite la resección de todo el tejido neoplásico posible y facilita la identificación del sitio de unión de la tumoración a la pared ósea. Cuando el área de implantación del tumor se encuentra en el interior de una cavidad sinusal, esta es abordada a través de cualquiera de los abordajes endoscópicos establecidos (Antrostomía maxilar supratubinal ampliada, etmoidectomía, esfentomía o una sinusotomía frontal ampliada). El hueso subyacente afectado debe ser eliminado o rebajado con una fresa

de diamante, pero bajo ninguna circunstancia, la pared ósea peri-orbitaria o de la base del cráneo, deben ser intencionalmente violadas o eliminadas aunque estén afectadas por extensión de la enfermedad tumoral. Estas paredes actúan como una barrera efectiva para limitar la potencial de propagación intra-orbitaria e intracraneal de este tipo de tumores. Cuando la periórbita o la duramadre presentó adherencias tumorales, estas estructuras se cauterizaron cuidadosamente utilizando radiofrecuencia o cauterización bipolar y tal hallazgo fue informado al radioterapeuta, como dato importante para la planificación con TERT.

El abordaje endoscópico de la cavidad sinusal afectada abordada debe poseer una ventana de acceso lo suficientemente amplia, que permita la resección intra-operatoria de todo el tejido tumoral y que durante el pos-operatorio permita un seguimiento endoscópico y radiológico adecuado, que facilite la identificación endoscópica temprana de las recurrencias.

Protocolo de tratamiento con TERT

La revisión conjunta (otorrinoendoscopista y radioterapeuta) de cada uno de los pacientes a fin de establecer características clínicas, histología, estudios de imágenes, hallazgos intra-operatorios sobre origen del tumor, extensión y estructuras afectadas, sirvieron de apoyo para determinar el epicentro de la enfermedad y la planificación a seguir en cada caso.

El tratamiento contempla una serie de pasos que se deben cumplir antes de su planificación (los cuales son los mismos sin importar la técnica utilizada) a fin de garantizar el éxito del mismo. Estos son: elaboración de una máscara de inmovilización, realización de TC de planificación, registro de RM y TC de planificación y delimitación de estructuras blanco y a riesgo.

Todos los pacientes tratados con TERT en el área de cabeza y cuello, se le confeccionó una máscara de inmovilización, para restringir el movimiento de la cabeza y el cuello, que permitirá asegurar la posición del paciente durante la realización de una tomografía computada (TC) cuyas imágenes se utilizan para la planificación

del tratamiento con TERT. La misma máscara de inmovilización fue utilizada también durante las sesiones de tratamiento para brindar un alto grado de exactitud y precisión durante la RT. Las máscaras de inmovilización constan de una lámina (de 2,4 mm de espesor) de un material termoplástico denominado Zentec™ (CIVCO Medical Solutions®), que al ser colocado en baño de María a una temperatura igual o superior a 75 °C, se vuelve endeble y al ser colocado sobre la superficie de la cabeza y cuello del paciente (en posición decúbito supino), adquiere la forma de esta región anatómica a manera de molde, solidificándose a los pocos minutos.

A cada paciente se le practicó un estudio de TC de planificación, utilizando la máscara de inmovilización y usando el protocolo de RT (TC helicoidal con y sin contraste, utilizando cortes de 1 mm de espesor), a fin de realizar reconstrucciones tridimensionales de la anatomía del área afectada y de las zonas adyacentes afectadas por la neoplasia. Adicionalmente, con la ayuda de resonancia magnética (RM) se realizó un registro rígido de esta con la TC de planificación, con la finalidad de tener fusionadas las estructuras visibles con más detalle en la RM, en la TC de planificación. (Figura 1).

Después de la fusión de imágenes del área objetivo afectada por el tumor, se delimitaron todas las estructuras vecinas críticas de riesgo, como nervios ópticos, quiasma, tronco cerebral,

ojos, glándulas salivares y oídos. El volumen macroscópico del tumor (VMT) se precisa por la información obtenida en los estudios de TC y RM pre-operatorios, la información de hallazgos intra-operatorios ofrecida por el cirujano y los estudios de imágenes de protocolo (TC de planificación). El físico médico en conjunto con el radioterapeuta, agrega un margen al VMT, el cual incluye el área posible de enfermedad sub-clínica. Esta zona es denominada volumen clínico de tumor (VCT). Adicionalmente al VMT y VCT se demarca periféricamente otro margen adicional, para incluir posibles errores en el posicionamiento del paciente, el cual se le denomina Volumen de Planificación del Tumor (VPT). (Figura 1).

Realizado este proceso, el físico médico procede en cada caso a realizar la planificación o planimetría del tratamiento. Las TERT fueron aplicadas a todos los pacientes (n=15) de este estudio, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: Desde julio/2006 hasta agosto/2011 se trataron 6 pacientes con RTIM y desde agosto de 2011 en adelante se trataron 9 pacientes con RAVM.

En los casos donde se utilizó RTIM se eligieron alrededor de 5 campos axiales y uno sagital oblicuo. En estos casos la forma o apertura de la radiación se moduló a fin de producir patrones de fluencia de dosis que se adapten a la forma particular de cada tumor, reduciendo así la dosis a

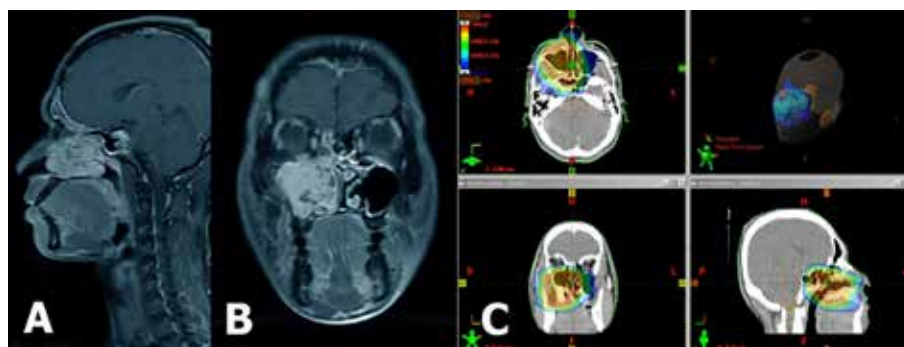


Figura 1. RM sagital y coronal pre-operatoria en T1 con contraste (A y B) de un paciente con un PI de la pared lateral nasal derecha, sin malignización asociada que se había extendido a la región orbitaria erosionando la a pared ósea. Distribución porcentual de dosis expresada en tonalidades de colores en planos axial, coronal y sagital (C). El volumen macroscópico del tumor (VMT) aparece coloreado en rojo, seguido en degradé por los márgenes de volumen clínico de tumor (VCT) y volumen de planificación del tumor (VPT). Las áreas coloreadas en azul son áreas protegidas de los efectos de la radiación.

las estructuras sanas cercanas. En esta modalidad se usaron varios campos en donde mientras se administra tratamiento solo varía la apertura de campo de radiación dado por el colimador multi-láminas.

El número de campos de radiación en cada caso dependió de la ubicación y el tamaño de la lesión. Posteriormente, se procedió en cada caso a realizar un proceso de optimización inversa en donde al algoritmo se le impone que el VPT debe recibir como mínimo la dosis total prescrita (66Gy) y como máximo un 5 % más (69.3Gy) al mismo tiempo que se le exige la menor cantidad de dosis posible a las estructuras sanas vecinas. Sin importar la modalidad, se administraron 66Gy con 33 fracciones diarias de 2Gy.

En los casos donde se aplicó RAVM, se eligieron 4 arcos parciales de aplicación de radiación (dos axiales y dos sagitales). Luego de elegir los ángulos de inicio y finalización de cada arco, se procedió a la planificación inversa, la cual posee los mismos criterios aplicados en la RTIM. Esta tecnología combina las ventajas de la RTIM con las de arco terapia, obteniéndose una altísima calidad de tratamiento en un tiempo sumamente corto (aproximadamente 3 minutos) para de esta manera aumentar la comodidad del paciente y los niveles de precisión del tratamiento. (Figura 2).

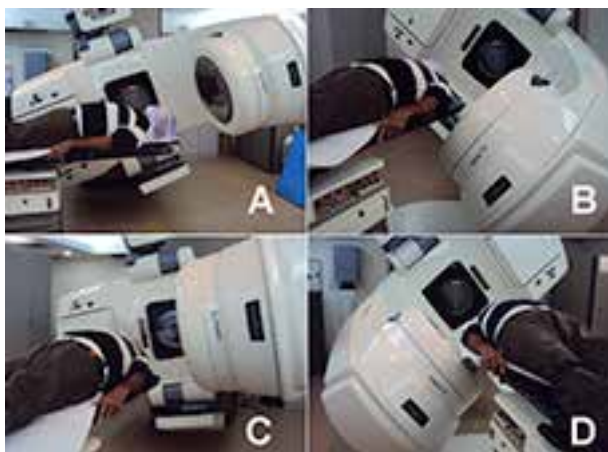


Figura 2. Imágenes de paciente en una sesión de tratamiento con Radioterapia de Arcos de Volumen Modulado RAVM.

El software empleado para la reconstrucción de imágenes, delimitación de estructuras y planificación del tratamiento fue el ECLIPSE™ versión 8.9 fabricado por la empresa Varian Medical Systems®.

RESULTADOS

La distribución de pacientes según sub-tipo histológico de PRS, por edad, sexo, enfermedad primaria o recurrente, lado y origen anatómicos y extensión extra-nasosinusal y por sub tipo histológico se tabularon (Tabla 1), determinando que el 93,3 % (n=14) de los pacientes tratados en este estudio presentaron diagnósticos con histopatología consistente de Papiloma Invertido (PI) y 6,7 % (n=1) de los casos presento histología de papiloma oncocítico (PO).

La edad de los pacientes con PRS con extensión extra-nasosinusal sin malignización asociada osciló entre 56 a 79 años (promedio = 67,5 años). El 80 % (n=13) de los pacientes pertenecía al sexo masculino y el 20 % (n=3) al sexo femenino.

En el 60 % de pacientes (n=9) la lesión neoplásica se ubicaba del lado izquierdo, en 33,3 % de los casos (n=5) se encontró en el lado derecho y en 6.7 % (n=1) de los casos la lesión fue bilateral. 40 % (n=6) de los pacientes consultaron con PRS de primera aparición. En 5 de estos casos la histología del tumor fue consistente con la de PI y en un caso con PO. 60 % (n=9) de los pacientes fueron clasificados como PRS recurrente, con al menos un antecedente de cirugía previa con resección de una neoplasia. 7 pacientes de este grupo tuvieron biopsias con el diagnóstico firme de PI y dos pacientes tuvieron diagnósticos posoperatorios de poliposis nasal. En un paciente la revisión histológica de los bloques de parafina del espécimen resecado en la cirugía previa, tuvo un diagnostico histológico inicial de PN, que fue refutado con el diagnóstico de PI, en una segunda revisión por tres patólogos distintos. En el otro paciente, con diagnóstico previo de PN, no fue posible recuperar el material resecado en la cirugía anterior para re-evaluación histopatológica. Estos 2 casos erróneamente diagnosticados tuvieron un comportamiento agresivo de la enfermedad neoplásica, a pesar de que ninguno de ellos presentó malignización asociada. Uno de estos

TRATAMIENTO COMBINADO DEL PAPILOMA NASOSINUSAL AVANZADO

Cuadro 1

Distribución de pacientes con PRS según sub-tipo histológico, por edad, sexo, enfermedad primaria o recurrente, lado y origen anatómicos y extensión extrasinusal y por sub tipo histológico

Tipo histológico de PRS	Total pacientes	Papiloma invertido	Papiloma oncocítico (Papiloma de células cilíndricas)
Frecuencia	(n=15)	93,3 % (n=14)	6,7 % (n=1)
Edad de aparición	56 a 79 años (promedio = 67,5 años)	56 a 79 años (promedio = 67,5 años)	66 años
Sexo	♂= 80 % (n=12) ♀= 20 % (n=3)	♂= 73,3 % (n=11) ♀= 20 % (n=3)	♂ = 6,7 % (n=1)
Enfermedad primaria o recurrente	Primaria 40 % (n=6) Recurrente = 60 % (n=9)	Primaria = 33,3 % de pacientes (n=5) Recurrente = 60 % (n=9)	TU Primario = 6,7 % (n=1)
Lado anatómico	Der. = 60 % (n=9) Izq. = 33,3 % de los casos (n=5) Bilateral = 6,7 % (n=1)	Der. = 60 % (n=9) Izq. = 26,7 % de los casos (n=4) Bilateral = 6,7 % (n=1)	Izq. = 6,7 % (n=1)
Origen anatómico	-	Pared lateral nasal, Receso Esfenoetmoidal y SPN	Pared lateral nasal
Extensión base de cráneo	40 % (n=6)	40 % (n=6)	
Extensión pared orbitaria	53,3 % (n=8)	46,6 % (n=7)	Izq. = 6,7 % (n=1)
Extensión paredes orbitarias y base de cráneo	6,7 % (n=1)	6,7 % (n=1)	-

casos presentó enfermedad neoplásica bilateral, con extensión extra-nasosinusal a ambas orbitas, base de cráneo anterior y tejidos blandos de la región naso-facial. (Figuras 3 y 4).

El 53,3 % (n=8) de los pacientes presentaron estudios de imágenes con signos de erosión y/o destrucción ósea radiológica que afectaban la pared orbitaria. En 40 % (n=6) de los casos los signos de afectación ósea involucraban la base craneal y en 6,7 % (n=1) se identificó que el compromiso óseo era bilateral, afectando las paredes orbitaria, la base del cráneo y partes blandas de la región naso-facial.

En referencia al lugar de extensión extra-nasosinusal de los distintos sub-tipos de PRS observados en nuestro estudio (Tabla 1), en 6

pacientes que presentaron erosión o destrucción ósea en la base del cráneo, en 2 casos (13,3 %), las neoplasias se originaron en el receso esfenoetmoidal y se extendieron hacia el seno esfenoidal, afectando la pared ósea latero superior intentando avanzar hacia la fosa craneal media. (Figura 5). En 5 casos (33,3 %) la enfermedad se originó en la pared lateral nasal y se extendió dentro de la cavidad etmoidal hacia ocasionando erosión de la pared orbitaria. Y en 2 pacientes (13,3 %) la neoplasia se originó en la cavidad etmoidal, causando erosión de la pared orbitaria anterior y el hueso lacrimal y extendiéndose a los tejidos blandos de la región naso-facial. (Figura 3C).

En 1 paciente (6,7 %) la neoplasia etmoidal avanzó hacia el seno frontal y el receso

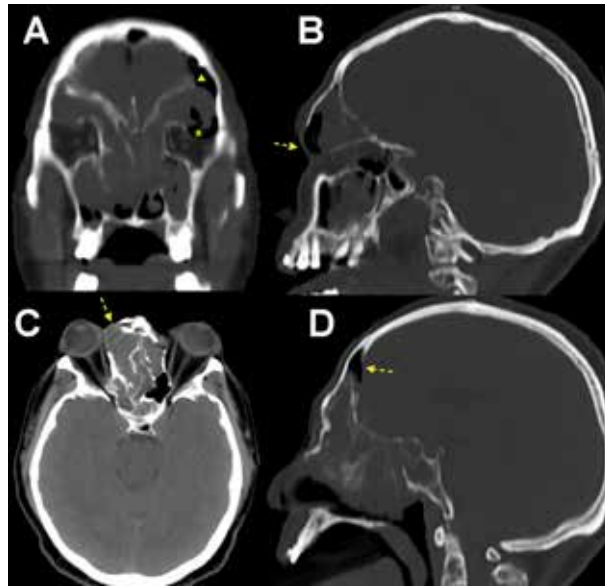


Figura 3. TC coronal (A), sagital (B y D) y axial (C) del paciente mencionado en la Figura 1. En esta oportunidad se visualiza claramente e comportamiento expansivo y agresivo sobre las paredes orbitarias y la extensión a ambas órbitas con la presencia de una imagen sugestiva de un neumocéfalos (triángulo (▲) y asterisco (*) en A y flecha en D). De igual forma se aprecia la destrucción ósea de la pared naso orbitaria (flecha en C) y de las paredes anterior y posterior del seno Frontal (flechas en B y D)

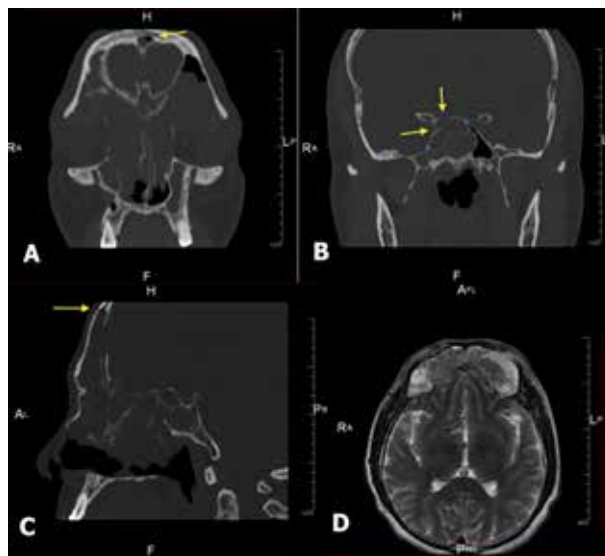


Figura 4. TC coronal (A y B) y sagital (C) del mismo paciente mencionado en las Figuras 1 y 2, en las que se aprecia la importante erosión y destrucción de las paredes óseas (orbitarias, senos frontal y esfenoidal) ocasionadas por el comportamiento agresivo de un PI sin malignización asociada. En esta secuencia (A y C) se descarta que las imágenes de neumocéfalos observadas en la Figura 2. La RM axial en T1 con supresión de grasa y con contraste (D) de este paciente se aprecia que la lesión neoplásica presenta en su interior un aspecto llamativo con alternancia de bandas de señal marcadamente hiperintensas, separados por estrías de baja intensidad (patrón contorneado cerebriforme). Que deforma la pared posterior del seno frontal

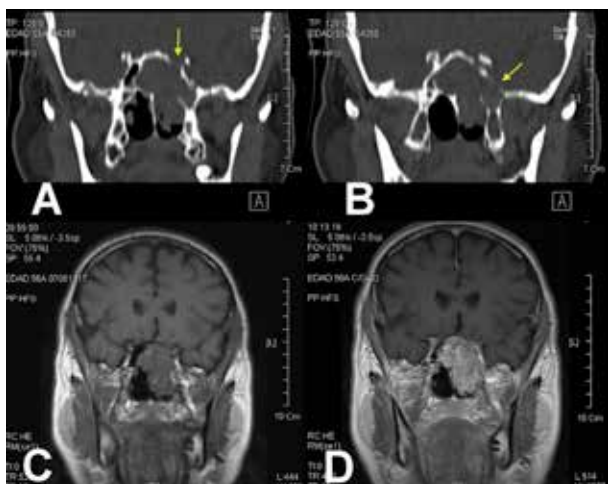


Figura 5. TC coronal (A y B) de un paciente en las que se aprecia una opacificación del seno esfenoidal y parte del corredor nasal posterior en un paciente con un PI recurrente sin malignización asociada. En ambas imágenes se aprecia un importante borramiento y destrucción ósea en la porción supero-lateral izquierda de esa cavidad sinusal. En la RM coronal en T1 sin y con contraste (C y D) se aprecia la configuración regular de la neoplasia y el patrón contorneado cerebriforme frecuentemente observado en el interior de este tipo de tumores.

supra-orbitario y en otro paciente (6,7 %) con enfermedad tumoral recurrente la neoplásica fue bilateral, afectando todos los SPN, con extensión intra-orbitaria, intra-craneal y a partes blandas de la región naso-facial. (Figuras 3 y 4). A pesar del comportamiento altamente agresivo en estos dos últimos casos, el estudio histopatológico completo de los especímenes tumorales, fueron concordantes con PIs sin malignización asociada.

En 14 pacientes (93,3 %) la resección tumoral se realizó exclusivamente a través de un abordaje endoscópico endonasal y en 1 paciente (6,7 %) se realizó un abordaje endoscópico combinado (endonasal y externo, a través de mini-trepanación bilateral de senos frontales) debido a que presentaba enfermedad tumoral bilateral e invasiva a órbitas, base de cráneo y tejidos blandos de la región naso-facial del lado der.) (Figura 3, 4 y 6A y 6B), con la finalidad de extirpar la mayor cantidad de enfermedad tumoral (debulking) y de evacuar las cavidades sinusales de secreciones retenidas.

En todos los casos operados, el abordaje endoscópico permitió resecar el tejido tumoral localizado dentro de las cavidades nasosinusales y se evitó extender los límites de la resección endoscópica hacia las paredes óseas afectadas o más allá de los límites de estas, para no promover la diseminación extra-nasosinusal accidental de la neoplasia y para prevenir complicaciones serias en estructuras vecinas como meninges, sistema nervioso central, nervios ópticos, arterias carótidas internas y globos oculares, por lo que no se reportó ninguna complicación posoperatoria seria.

Los hallazgos intra-operatorios de cada uno de los casos operados fueron informados y discutidos con el equipo de radioterapeutas y tomados en cuenta para la planificación con TERT. Los efectos adversos observados durante el tratamiento con TERT fueron significativamente menores en los



Figura 6. Imagen endoscópica del seno esfenoidal del caso representado en la Figura 5, un año después de culminado el tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (RTIM). En este caso la lesión se extendía hacia el receso óptico carotideo lateral, ocasionando erosión significativa de la pared ósea. A pesar de que la resección endoscópica la neoplasia se realizó de manera extensa, la resección de tejido tumoral en esa zona se evitó por el riesgo de complicaciones intraoperatorias graves o de diseminación intracraneal del tumor. En la imagen se aprecia la cavidad esfenoidal sin enfermedad neoplásica persistente apreciándose los recesos óptico carotideo medial y lateral (flechas) libres de enfermedad. Señalada con un asterisco (*) se observa el Planun esfenoidal y con un rombo (s) el receso del Clivus esfenoidal.

pacientes que recibieron RTIM y más aun, en los que recibieron RAVM. Los más observados en orden de frecuencia fueron: dermatitis actínica por radiación, conjuntivitis, anosmia y/o disgeusia, inapetencia, cefaleas y dacriocistitis. 60 % (n=9) de los pacientes, requirieron evaluaciones oftalmológicas complementarias para controlar los síntomas de toxicidad ocular, que revirtieron en su totalidad entre el 3^{er} y el 6^{to} mes de concluida la RT. Los síntomas dermatológicos y oftalmológicos se hicieron más manifiestos a partir de la 3^{ra} semana de inicio del tratamiento.

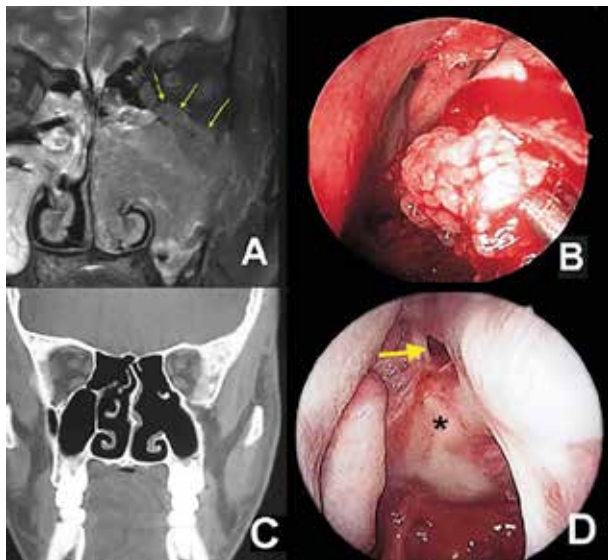


Figura 7. (A) Imagen de RM de papiloma invertido maxilo-etmoidal izq. con extensión intraorbitaria que demuestra el efecto de masa ocasionado por la lesión dentro de la cavidad orbitaria. (B) Imagen endoscópica intraoperatoria endonasal de la lesión, la cual se encontraba firmemente adherida a la paredes orbitarias medial e inferior. La resección endoscópica de la lesión se practicó en este caso de la manera más extensa posible, evitando extender los márgenes de extirpación tumoral dentro de la orbita, a fin de evitar complicaciones intraoperatorias y el riesgo de diseminación extrasinusal. (C) Imagen de TC coronal un año después de finalizado el tratamiento con radioterapia de arcos de volumen modulado (RAVM), en la que se aprecia la cavidad sinusal y la órbita sin evidencia de enfermedad tumoral. (D) Imagen endoscópica de la cavidad nasal en la que se aprecia la cavidad etmoidal y maxilar libres de enfermedad tumoral. Señalada con un asterisco (*) se observa la pared orbitaria ínfero-medial y con una flecha el drenaje del seno frontal.

Todos los pacientes fueron seguidos prospectivamente después de RT de manera rigurosa endoscópicamente, una vez al mes durante el primer semestre, cada 3 meses en el 2^{do} y 3^{er} semestre y 1 vez cada 6 meses hasta cumplir el 2^{do} año de tratamiento. A partir del 3^{er} año el seguimiento realizado fue de 1 vez al año, solicitando estudios de TC de SPN y/o RM de control a partir de los 6 meses para tumores con extensión extra-nasosinusal severa, o a partir del primer año para tumores tratados cuyos controles endoscópicos fueran confusos o inexactos. (Figuras 6 y 7 ABC y D).

El seguimiento promedio de todos los pacientes fue de 5 años y 3 meses para todos los sub-tipos de PRS fue (de 8 meses a 10 años) y se desglosa en detalle en el Cuadro 2. La tasa

Cuadro 2

Distribución de pacientes con PRS según sub-tipo y áreas de extensión extrasinusal

Tipo histológico de PRS	Total PRS	Papiloma invertido	Papiloma oncocítico
Extensión techo etmoidal	26,7 % (n=4)		
Extensión techo o paredes esfenoidal	13,3 % (n=2)	13,3 % (n=2)	
Extensión pared orbitaria, techo etmoidal y seno frontal	33,3 % (n=5)	26,6 % (n=4)	6,7 % (n=1)
Extensión pared orbitaria y tejidos blandos región naso-facial	13,3 % (n=2)	13,3 % (n=2)	
Extensión pared orbitaria y receso supraorbitario del seno frontal	6,7 % (n=1)	6,7 % (n=1)	
Extensión bilateral (paredes orbitarias, techo etmoidal, paredes óseas anterior y posterior del seno frontal y partes blandas de la región naso-facial)	6,7 % (n=1)	6,7 % (n=1)	

de control local de la enfermedad neoplásica fue del 100 % en los primeros 8 meses y del 100 % a los 10 años. Todos los síntomas relacionados con la toxicidad a la radiación, así como los efectos propios de la RTIM en el área anatómica objetivo (eritema, fragilidad de la mucosa, costras, secreciones mucofibrinoides), comenzaron a disminuir hasta desaparecer después del 3^{er} al 6^o mes de concluidos los ciclos de RT.

En un paciente con 11 meses de tratado, hasta la fecha de la elaboración de este trabajo, que presentaba enfermedad bilateral extensa con infiltración intraorbitaria, intracraneal y de tejidos blandos naso-faciales, manifiesta anosmia. En este caso la extensión agresiva del tumor había ocasionado proptosis, hipotropía y exotropía ocular, hipertelorismo y abombamiento en la región naso-frontal. Todas estas repercusiones disminuyeron dramáticamente después a las 16 semanas del tratamiento con RTIM. (Figura 8C, 6D y 6E).

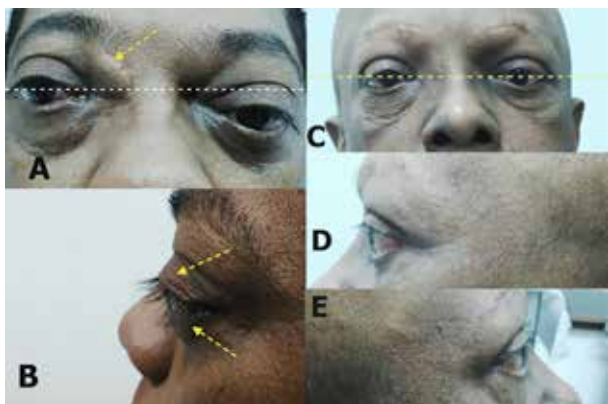


Figura 8. Imágenes del 1/3 medio facial del paciente con un PI sin malignización asociada, cuyos estudios de TC y RM corresponden a lo observado en las Figuras 3 y 4. En este caso la extensión extrasinusal del PI (orbitaria, intracraneal y naso-facial). Se aprecian alteraciones faciales evidentes. (A) Imagen frontal del 1/3 medio facial con hipertelorismo, aumento de volumen fluctuante en la región orbito frontal derecha e hipotropía con exotropía del globo ocular izquierdo. (B) Imagen lateral izquierda del 1/3 medio facial en la que se aprecia la protrusión del globo ocular o exoftalmos, el cual estaba más acentuado del lado izquierdo. Imágenes del 1/3 medio facial del mismo paciente 16 semanas después de de la RAVM. (C) el hipertelorismo, el aumento de volumen de la región orbito frontal derecha, la hipotropía y exotropía del globo ocular izquierdo mejoraron significativamente. En las imágenes lateral derecha (D) y lateral izquierda (E) se evidencia una mejoría significativa del exoftalmos, el cual estaba mas pronunciado del lado izquierdo.

DISCUSIÓN

Los PRS representan 0,4 % a 5 % de todos los tumores primarios nasales, con una incidencia de 0,2-0,6 casos por 100 000 pacientes por año (1).

Los primeros reportes claros de los PRS datan de mediados del siglo XIX y desde ese entonces han sido referenciados en la literatura médica con una nomenclatura variada. Ward (2) en 1854, lo denomina “neoplasias papilomatosas” debido a su aspecto macroscópico. Billroth (3) en 1855 los denomina “carcinomas de las vellosidades” señalando su tendencia a crecer y recidivar. Hopmann (4) en 1883 los clasifica como “Papilomas duros y blandos”, basado en sus observaciones sobre la relación del espesor del estroma-epitelio. Kramer y col. (5) fueron los primeros en establecer que a los PRS eran verdaderas neoplasias, con importantes diferencias clínicas, histológicas y fisiopatológicas con respecto a los pólipos nasales inflamatorios.

Ringertz (6) en 1938 fue el primero en observar que el patrón de crecimiento histológico de la mayor parte de los papilomas era endofítico y acuñó el término “papiloma invertido”. A pesar de que los PRS no poseen criterios esenciales para considerarlos tumores malignos, como la diseminación metastásica, Berendes (7) en 1966. los denominó “papiloma maligno” debido a su crecimiento destructivo, su recurrencia y la presencia de metaplasias epiteliales. Hyams (8) en 1971 clasifica los papilomas debido a su patrón de crecimiento histológico en: papilomas invertidos (PI) por el patrón de crecimiento endofítico, papilomas fungiformes (PF) por el patrón de crecimiento exofítico de forma papilar (forma de columna, hongo) y papilomas oncocítico o de células cilíndricas por el patrón de crecimiento exofítico de forma cilíndrica combinado con áreas de crecimiento endofítico. Este último estudio es considerado como referencia clave en la clasificación descrita por Shanmugaratnam y col. (1) sobre los diversos tipos histológicos de tumores del tracto respiratorio superior y el oído, que desde 1991 es tomada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello.

A pesar de que algunos autores (9-12) establecieron claramente que cada uno de los

3 subtipos histológicos de PRS son entidades completamente distintas, hay lesiones híbridas que combinan características histológicas con patrón de crecimiento histológico endofítico y exofítico en una misma lesión (13,14). En la actualidad se reconocen 3 subtipos de PRS. Los papilomas invertidos (PI), los papilomas fungiformes (PF) y los papilomas oncocíticos (PO) o de células cilíndricas (8,10). El PI es el más frecuente y representa entre 47 % a 73 % de los PRS, los PF representan entre el 19 % y el 50 % y los PO entre el 3 % y el 8 %. Los PI y PO se originan en la pared lateral nasal o dentro de los senos paranasales y poseen un comportamiento biológico similar, con crecimiento localmente agresivo, altas tasas de recurrencia y riesgo de malignización (15,16). Por el contrario, el PF se origina especialmente en el tabique nasal, tiene una baja tasa de recurrencia y su malignización es muy rara.

Hasta la fecha, la etiología de los PRS sigue siendo motivo de muchas controversias y de investigación activa. Se han descrito varios factores involucrados en la etiopatogenia, que incluyen ciertos serotipos de virus del papiloma humano (HPV), alergia, rinosinusitis crónica, agentes ambientales, exposición al tabaco, factor de crecimiento de hepatocitos (FCH) y de la sobreexpresión de su receptor (c Met) así como varias enzimas, tales como las Metaloproteinasas 2 y 9 (MMP-2 y MMP-9) (17-28).

Los PRS usualmente son neoplasias unilaterales y en las etapas iniciales de crecimiento son lesiones pequeñas, generalmente asintomáticas y diagnosticadas endoscópicamente de manera fortuita. Cuando adquieren un mayor tamaño, ocasionan obstrucción nasal y secreción nasal (anterior y/o posterior). Y cuando su crecimiento es muy voluminoso pueden producir hiposmia o anosmia, epífora, proptosis, diplopía, entumecimiento facial e inflamación. La epistaxis y las cefaleas y algias cráneo-faciales, cuando se presentan, pueden indicar que el PRS está asociado a una infección sobreagregada o pueden estar asociados cambios malignos con el PRS (22, 23, 29-32).

Los PRS, especialmente el PI y el PO, tienden a recidivar porque el tejido neoplásico anormal se extiende lateralmente en la mucosa rinosinusal adyacente y va sustituyendo gradualmente, el

epitelio respiratorio normal por epitelio enfermo. Esta extensión lateral probablemente explica la alta tasa de recurrencia local después de la extirpación de la lesión (33).

Batsakis y col. (15) señalaron que la recurrencia es consecuencia de una resección inadecuada del tumor y apoyan la teoría de que es ocasionada por extensión de la enfermedad a través de metaplasia de la mucosa adyacente. Las recurrencias usualmente se localizan cerca de la lesión original. Kraft y col. (34) reportaron en un estudio en 43 pacientes con PRS sometidos a cirugía endoscópica y no endoscópica de PRS, que la que la recurrencia fue del 19 %. En este mismo estudio, los autores reportaron que el subtipo más frecuente fue el PI (79 %), seguido por el PF (12 %) y el PO (9 %). La malignización asociada se produjo en 9 % de los casos, y las recurrencias se presentaron en 19 % de los pacientes. Kadapa y col. (35) señalaron en un estudio realizado en 28 pacientes con PI, que la tasa de recurrencia fue del 21 % y que estas se presentan particularmente en los primeros 2 años después de los 2 primeros años de la cirugía.

Debido a que las recidivas pueden presentarse incluso varios años después de la aparición del tumor primario, se recomienda el seguimiento a muy largo plazo de los pacientes (36). Las recurrencias durante el primer año deben ser consideradas como tumores residuales debido a resecciones incompletas. Algunos autores (37) han señalado que el tiempo promedio desde la intervención a la recidiva en los PI es de 41 meses (3 a 79 meses), y existen incluso reportes de recurrencias observadas a los 11 años de la intervención primaria (40).

Endoscópicamente, los PRS son observados como lesiones de aspecto polipoideo vegetantes, con múltiples digitaciones, que sangran con facilidad. La apariencia radiológica de los PRS es una imagen de opacificación o velamiento del corredor nasal o seno paranasal afectado, similares a los de una enfermedad inflamatoria rinosinusal significativa. A medida que la neoplasia crece, la opacificación puede comprometer el corredor nasal y uno o más senos paranasales. La expansión de la neoplasia puede producir desplazamiento de estructuras adyacentes y borramiento de paredes óseas, con extensión a áreas adyacentes como las paredes orbitarias y la base del cráneo (39,41).

La tomografía computada de los senos paranasales (TCSPN) no precisa los límites de la neoplasia, y no distingue la densidad del tejido tumoral, y presencia de secreciones retenidas en los SPN adyacentes donde el drenaje está obstruido por el tumor. La presencia de focos de calcificación dentro del PRS puede ser sugestiva de malignización asociada, y la hiperostosis focal del hueso adyacente a la periferia de la neoplasia puede indicar el punto de origen del tumor (45,46). La RM es considerada por algunos autores (42-44) como un estudio de valor diagnóstico complementario a la TC y de respaldo a la estrategia quirúrgica a seguir, en PRS con compromiso o extensión intra-orbitarios y/o intracraneales. Sin embargo, en la actualidad la RM, sin y con contraste, es clave en la valoración de los PRS, especialmente en los PIs y los POs, ya que puede revelar signos característicos propios de este tipo de neoplasias, expresados en un patrón característico de estrías o bandas alternas de hipointensidad e hiperintensidad en el interior de estos tumores, que algunos autores han denominado patrón contorneado cerebriforme y que consideran como un signo radiológico característico de estos tipos de PRS (45-49).

Los signos de destrucción ósea evidente y de infiltración tumoral a estructuras adyacentes no siempre son signos de malignización en coexistencia con el PRS, tanto en estudios de TC de alta resolución como, más aun, en RM. La TC es clave para el diagnóstico y la planificación operatoria en el manejo quirúrgico de los PRS a pesar de que la RM ofrece una información superior a la TC en la evaluación pre-tratamiento de estos tumores, especialmente en las lesiones que poseen un comportamiento agresivo y en los casos de malignidad asociada (50-54).

Krouse (55) estableció un sistema de estadificación que ha sido el más adoptado, basado en la localización, extensión y malignidad de las lesiones establecidas por la endoscopía nasal diagnóstica y la TC, a fin de contar con un mecanismo para la planificación quirúrgica y el pronóstico de los PRS.

Más adelante surgieron otras clasificaciones, tales como las de Han y col. (56), Cannady y col. (57) y Dragonetti-Minni (58). Desde el punto de vista histopatológico los 3 subtipos de PRS poseen características histológicas

que los diferencian de manera notoria. Los subtipos que usualmente tienen comportamientos biológicamente agresivos son el PI y el PO (59-61).

Con el desarrollo y avances en la cirugía endoscópica de la nariz y los senos paranasales, el abordaje y la resección endoscópica son en la actualidad el gold standard en el tratamiento de la gran mayoría de los PRS, permitiendo la resección completa del tumor, con menos complicaciones y con una menor morbilidad posoperatoria en comparación con los abordajes externos. Endoscópicamente se amplía y se mejora la iluminación y angulación del campo operatorio en áreas de difícil acceso, en una anatomía rinosinusal caracterizada por espacios, cisuras y cavidades confinadas y por estructuras críticas adyacentes. Otras ventajas relevantes de este tipo de abordaje, es que acorta el tiempo operatorio, puede realizarse de forma ambulatoria y ofrece ventajas en términos de comodidad para el paciente y el costo de atención médica (22,23,29,55,62-65).

La extirpación completa del tumor es clave para el éxito de la resección endoscópica del PI y el PO. Para asegurar la resección completa del tumor la remoción endoscópica contempla el debulking o la resección lo más amplia posible de la lesión, hasta el área en la cual se encuentra adherido. Las lesiones neoplásicas más grandes y agresivas tienen una mayor propensión a adherirse a estructuras anatómicas como la base del cráneo o las paredes orbitarias y a ocasionar destrucción ósea evidente. En los casos de enfermedad recidivante, es difícil distinguir el sitio original de la patología, que puede haber sido causada por los cambios en la arquitectura durante la cirugía previa.

La resección quirúrgica endoscópica en estos casos representa un importante desafío, por los riesgos potenciales de complicaciones intra-operatorias serias y de diseminación tumoral extrasinusal (66).

Si este tipo de lesiones se descuidan y no se mantiene un estricto seguimiento, incluso después de haber sido resecadas ampliamente, la enfermedad puede recidivar y pueden extenderse a estructuras adyacentes, como piel, órbitas o cráneo y malignizarse (39,65-76).

La radioterapia (RT) se indicaba exclusivamente en los PRS con malignización asociada. Su indicación en PRS sin malignidad concomitante había sido reportada de manera excepcional, generando importantes controversias, que incluso señalaban que la radiación era un factor de transformación maligna para este tipo de lesiones (79-85). Este argumento fue rebatido completamente, demostrando que la RT convencional era eficaz como terapia adyuvante en el control del PI biológicamente agresivo, sin malignización asociada (77-92).

Con las TERT, como la RTIM y la RAVM, es posible aumentar la dosis de radiación al volumen del tumor, reduciendo la dosis en la periferia de la lesión y evitando la radiación en órganos y estructuras limítrofes en situación de riesgo, (ojos, nervio y quiasma óptico, vasos importantes, tallo cerebral y el resto del SNC, preservando la función del órgano y mejorando la calidad de vida (93-98).

La RAVM comienza a ser desarrollada Karl Otto en 2008 (97) como la técnica más moderna de RT, que combina las ventajas de la RTIM con las de Arco Terapia, obteniéndose una altísima calidad de tratamiento en un tiempo sumamente corto (aproximadamente 3 minutos) para de esta manera aumentar la comodidad del paciente y los niveles de precisión del tratamiento.

Los efectos secundarios en cualquiera de las dos TERT son significativamente menores a los observados en la radioterapia convencional e incluyen: la alopecia focal, las náuseas y vómitos, la fatiga, la dermatitis actínica, la resequeidad de la mucosa nasal, la mucositis, la conjuntivitis y la xerostomía leve. La utilidad de las TERT como la RTIM y la RAVM en el manejo terapéutico coadyuvante del PI y el PO, con comportamientos agresivos y sin malignización asociada, es inusual (98).

CONCLUSIONES

Los PRS, especialmente el PI y el PO, despiertan un importante interés, por ser neoplasias que a pesar de poseer una histológica benigna y de no producir metástasis, poseen un comportamiento biológico agresivo caracterizado por su crecimiento localmente destructivo, tendencia a recaer y riesgo a asociarse con

carcinoma.

El manejo actual de este tipo de neoplasias contempla la resección quirúrgica endoscópica completa de la lesión y el seguimiento posoperatorio a largo plazo. A pesar de que la cirugía endoscópica a mostrado ventajas significativas en el tratamiento de estos tumores, el riesgo de recidiva es significativo, especialmente en pacientes con lesiones grandes, en los que el área implantación o los sitios de unión de la neoplasia a las paredes óseas, no han sido eliminados o resecaados, bien sea porque no fue identificada intra-operatoriamente y tratada, o porque la pared ósea comprometida involucra la órbita o la base del cráneo y no puede ser violentada con una resección más extensa o en los casos de enfermedad avanzada en los que se comprueba extensión tumoral extra-nasosinusal.

El uso de la RT convencional como terapia adyuvante en el control del PI biológicamente agresivo y sin malignización asociada ha sido reportado con buenos resultados. La aparición de TERT han abierto un nuevo horizonte en el manejo de este tipo de neoplasias benignas de comportamiento biológico violento, aunque su reporte en la literatura es en la actualidad escaso.

La experiencia recabada en este estudio establece la eficacia del tratamiento interdisciplinario del PI y el PO avanzado, con cirugía endoscópica asociada y tratamiento adyuvante con TERT, logrando el control local de la enfermedad neoplásica y la aparición de recurrencias.

El tratamiento integrado de resección endoscópica con TERT se presenta como una importante alternativa en el manejo terapéutico de pacientes con PRS del subtipo histológico PI y PO en Estadio avanzado, con compromiso extra-nasosinusal y sin malignización asociada, especialmente en pacientes en los que la neoplasia fue resecaada de manera incompleta, en pacientes con recurrencias tempranas, en enfermos que no pueden someterse a una cirugía extensa por morbilidad asociada, casos en los que por enfermedad avanzada existe un riesgo de complicaciones intra-operatorias o morbilidad posoperatoria indeseable, en casos inoperables por morbilidad sistémica importante, en pacientes que rehúsan a la cirugía, así como en pacientes con malignidad asociada demostrada.

REFERENCIAS

1. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear, in International Histological Classification of Tumors. No 19. En: Shanmugaratnam K, Sobin LH, editores. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. Geneva, Switzerland; 1991.p.32-33.
2. Ward N. A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London. London Hosp Lancet. 1854;(2):480-492.
3. Billroth T. Uber Den Bau Der Schleimhautpolypen. Berlin, Germany G Reimer; 1855;11-14.
4. Hopmann CM. Die papillaren Geschwulste der Nasenschleimhaut. Virchows Arch Pathol Anat. 1883(93):213-258.
5. Kramer R, Som ML. True papilloma of the nasal cavity. Arch Otolaryngol. 1935;22(1):22-43.
6. Ringertz N. Pathology of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. Acta Otolaryngol. 1938;27(Suppl):31-42.
7. Berendes J. El papiloma clínicamente maligno de los senos paranasales. (The clinical malignant papilloma of the paranasal Sinuses). Acta Otorinolaryngol Iber Am. 1966;17(4):422-426.
8. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1971;80(2):192-206.
9. Christensen WN, Smith RR. Schneiderian papillomas: A clinicopathologic study of 67 cases. Hum Pathol. 1986;17(4):393-400.
10. Vrabec DP. The inverted schneiderian papilloma: A 25-year study. Laryngoscope. 1994;104(5):582-605.
11. Ridolfi RL, Lieberman PH, Erlandson RA, Moore OS. Schneiderian papillomas: A clinicopathologic study of 30 cases. Am J Surg Pathol. 1977;1(1):43-53.
12. Kaufman M, Brandwein MS, Lawson W. Sinonasal papillomas: Clinicopathologic review of 40 patients with inverted and oncocyctic schneiderian papillomas. Laryngoscope. 2002;112(8):1372-1377.
13. Michaels L. Benign mucosal tumors of the nose and paranasal sinuses. Semin Diagn Pathol. 1996;13:113-117.
14. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: Comparative review of exophytic, oncocyctic, and inverted types. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(4):287-292.
15. Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: A review. Adv Anat Pathol. 2001;8(2):53-64.
16. Eggers G, Eggers H, Sander N, Kössling F, Chilla R. Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262:263-268.
17. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2013;123(1):181-192.
18. Shah AA, Evans MF, Adamson C, Peng Z, Rajendran V, Cooper K. HPV DNA is Associated with a Subset of Schneiderian Papillomas but Does not Correlate with p16INK4a Immunoreactivity. Head and Neck Pathology. 2010;4(2):106-112.
19. Justice JM, Davis KM, Saenz DA, Lanza DC. Evidence that human papillomavirus causes inverted papilloma is sparse. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4(12):995-1001.
20. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The Role of the Human Papillomavirus in the Pathogenesis of Schneiderian Inverted Papillomas: An Analytic Overview of the Evidence. Head and Neck Pathology. 2008;2(2):49-59.
21. Stoddard DG, Keeney MG, Gao G, Smith DI, García JJ, O'Brien EK. Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by in situ hybridization for E6/E7 mRNA. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(4):752-758.
22. Mendenhall WM, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am J Clin Oncol. 2007;30(5):560-563.
23. Sauter A, Matharu R, Hörmann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma (review). Oncol Rep. 2007;17(3):495-504.
24. Sandison A. Common head and neck cases in our consultation referrals: Diagnostic dilemmas in inverted papilloma. Head Neck Pathol. 2009;3(3):260-262.
25. Yuan L, Lou W, Sang J. Expression and significances of FSCN1 and HGF in nasal inverted papilloma. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2012;26(8):339-342.
26. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapipat P, Larbcharoensub N. Co-expression of hepatocyte growth factor and c-met in epithelial odontogenic tumors. Acta Histochem. 2012;114(4):400-405.
27. Papon JF, Lechapt-Zalcman E, Abina M, Abd-al-Sama I, Peynègre R, Escudier E, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in sinonasal inverted papilloma. Rhinology. 2006;44(3):211-215.
28. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 and human papilloma virus infection are associated with malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. J Surg Oncol. 2006;93(1):80-85.
29. Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma:

- narrative review. *J Laryngol Otol.* 2010;124(7):705-715.
30. Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasms: A focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(3):601-617.
 31. Eggers G, Mühling J, Hassfeld S. Inverted papilloma of paranasal sinuses. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007;35(1):21-29.
 32. Reh DD, Lane AP. The role of endoscopic sinus surgery in the management of sinonasal inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(1):6-10.
 33. Saha S, Ghosh A, Sen S, Chandra S, Biswas D. Inverted papilloma: A clinico-pathological dilemma with special reference to recurrence and malignant transformation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;62(4):354-359.
 34. Kraft M, Simmen D, Kaufmann T, Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. *Laryngoscope.* 2003;113:1541-1547.
 35. Kadapa NP, Reddy LS, Reddy V, Kumuda P, Reddy MVV, Rao LM. Nasal Endoscopy. An Armamentarium in the Management of Sinonasal Inverted Papilloma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(2):200-204.
 36. Llorente JL, Suárez V, Suárez C. Papilomas invertidos nasosinusales. *Acta Otolaryngol.* 2007;58:78-83.
 37. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: A report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope.* 1995;105(1):72-79.
 38. Minovi A, Kollert M, Draf W, Bockmuhl U. Inverted papilloma: Feasibility of endonasal surgery and long-term results of 87 cases. *Rhinology.* 2006;44:205-210.
 39. De Sousa-Fontes A, Urdaneta-Lafeé N, Quintana-Páez LH, Abreu-Duran PA. Papiloma invertido rinosinusal recurrente bilateral, con extensión intracraneal e intraorbitaria. Reporte de un caso. *Iatreia.* 2016;29(3):367-372.
 40. Prud'homme C, Espinoza S, Badoual C, Laccourreye O, Bonfils P, Malinvaud D. Late recurrence or secondary location? Towards a better understanding of the physiopathology of inverted papilloma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(5):289-291.
 41. Pitak-Arnrop P, Bertolini J, Dhanuthai K, Hendricks J, Hemprich A, Pausch NC. Intracranial extension of Schneiderian inverted papilloma: A case report and literature review. *GMS German Medical Science.* 2012;10:Doc12.
 42. Bhalla RK, Wright ED. Predicting the site of attachment of sinonasal inverted papilloma. *Rhinology.* 2009;47(4):345-348.
 43. Lee DK, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Kim HJ, Bok KH. Focal hyperostosis on CT of sinonasal inverted papilloma as a predictor of tumor origin. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(4):618-621.
 44. Head CS, Sercarz JA, Luu Q, Collins J, Blackwell KE. Radiographic assessment of inverted papilloma. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(5):515-520.
 45. Jeon TY, Kim HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Yim YJ, et al. Sinonasal Inverted Papilloma: Value of Convoluted Cerebriform Pattern on MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1556-1560.
 46. Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K. Potentially distinctive features of sinonasal inverted papilloma on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:465-468.
 47. Oikawa K, Furuta Y, Oridate N, Nagahashi T, Homma A, Ryu T, et al. Preoperative staging of sinonasal inverted papilloma by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope.* 2003;113:1983-1987.
 48. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Lombardi D, Tomenzoli D, Nicolai P. Magnetic resonance imaging findings of inverted papilloma: Differential diagnosis with malignant sinonasal tumors. *Am J Rhinol.* 2004;18:305-310.
 49. Som PM, Dillon WP, Sze G, Lidov M, Biller HF, Lawson W. Sinonasal tumours and inflammatory tissues: Differentiation with MRI. *Radiology.* 1988;172:763-766.
 50. Gomaa MA, Hammad MS, Abdelmoghny A, Elsherif AM, Tawfik HM. Magnetic resonance imaging versus computed tomography and different imaging modalities in evaluation of sinonasal neoplasms diagnosed by histopathology. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2013 26;6:9-15
 51. Lloyd GA, Lund VJ, Phelps PD, Howard DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of nose and paranasal sinus disease. *Br J Radiol.* 1987;60:957-968.
 52. Lanzieri CF, Shah M, Krauss D, Lavertu P. Use of gadolinium-enhanced MR imaging for differentiating mucocoeles from neoplasm in the paranasal sinuses. *Radiology.* 1991;178:425-428.
 53. Yousem DM, Fellows DW, Kennedy DW, Bolger WE, Kashima H, Zinreich SJ. Inverted papilloma: Evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1992;185(2):501-505.
 54. Karkos PD, Khoo LC, Leong SC, Lewis-Jones H, Swift AC. Computed tomography and/or magnetic resonance imaging for pre-operative planning for inverted nasal papilloma: Review of evidence. *J Laryngol Otol.* 2009;123(7):705-709.
 55. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope.* 2000;110:965-968.
 56. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope.* 2001;111(8):1395-1400.

57. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope*. 2007;117:1283-1287.
58. Dragonetti A, Gera R, Sciuto A, Scotti A, Barbaro E, Minh A. Sinonasal inverted papilloma: 84 patients treated by endoscopy and proposal for a new classification. *Rhinology*. 2001;49(2):207-213.
59. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: Comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):287-292.
60. Barnes L, Bedetti C. Oncocytic Schneiderian papilloma: A reappraisal of cylindrical cell papilloma of the sinonasal tract. *Hum Pathol*. 1984;15(4):344-351.
61. Cunningham MJ, Brantley S, Barnes L, Schramm VL. Oncocytic Schneiderian Papilloma in a Young Adult: A Rare Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(1):47-51.
62. Karkos PD, Fyrmpas G, Carrie SC, Swift AC. Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: A systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(6):499-503.
63. Lane AP, Bolger WE. Endoscopic management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(1):14-18.
64. Larget I, Bastier PL, De Gabory L. External versus endoscopic approach in the management of 131 sinonasal inverted papillomas. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2015;136(1):3-7.
65. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):476-482.
66. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Iatrogenic bilateral inverted papilloma: Case report and literature review. *J Otolaryngol*. 2007;36(1):72-75.
67. Vural E, Suen JY, Hanna E. Intracranial extension of inverted papilloma: An unusual and potentially fatal complication. *Head Neck*. 1999;21(8):703-706.
68. Miller PJ, Jacobs J, Roland JT, Cooper J, Mizrachi HH. Intracranial inverting papilloma. *Head Neck*. 1996;18(5):450-453.
69. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: Recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol*. 2007;121(9):857-864.
70. Bakhshae M, Talebmehr M, Taiebi Meibod N, Razmara N. A case of neglected inverted papilloma with invasion to the skin. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007;36(4):245-248.
71. Visvanathan V, Wallace H, Chumas P, Makura ZG. An unusual presentation of inverted papilloma: Case report and literature review. *J Laryngol Otol*. 2010;124(1):101-104.
72. Acevedo-Henao CM, Talagas M, Marianowski R, Pradier O. Recurrent inverted papilloma with intracranial and temporal fossa involvement: A case report and review of the literature. *Cancer Radiother*. 2010;14(3):202-205.
73. Kim K, Kim D, Koo Y, Kim CH, Choi EC, Lee JG, et al. Sinonasal carcinoma associated with inverted papilloma: A report of 16 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(4):e125-e129.
74. Pitak-Arnop P, Bertolini J, Dhanuthai K, Hendricks J, Hemprich A, Pausch NC. Intracranial extension of Schneiderian inverted papilloma: a case report and literature review. *GMS German Medical Science [Internet]*. 2012;10:Doc12. [Cited Jun 18 2-12]. Disponible en: <http://www.gms.de/en/journals/gms/2012-10/000163.shtml>
75. Mabery TE, Devine KD, Harrison EG. The problem of malignant transformation in a nasal papilloma: Report of a case. *Arch Otolaryngol*. 1965;82:296-300.
76. Snyder RN, Perzin KH. Papillomatosis of nasal cavity and paranasal sinuses (inverted papilloma, squamous papilloma): A clinicopathologic study. *Cancer*. 1972;30:668-690.
77. Beale FA, Molony TJ. The role of radiotherapy in benign and malignant disease of the maxillary antrum. *Otolaryngol Clin North Am*. 1976;9(1):269-289.
78. Suh KW, Facer GW, Devine KD, Weiland LH, Zujko RD. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1977;87:35-46.
79. Woodson GE, Robbins KT, Michaels L. Inverted papilloma: Considerations in treatment. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:806-811.
80. Levendag PC, Annyas AA, Escajadillo JR, Elema JD. Radiotherapy for inverted papilloma: A case report. *Radiother Oncol*. 1984;2(1):13-17.
81. Woodson GE, Robbins KT, Michaels L. Inverted papilloma: Considerations in treatment. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:806-811.
82. Hug EB, Wang CC, Montgomery WW, Goodman ML. Management of inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: Importance of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:67-72.
83. Wright EJ, Chernichenko N, Ocal E, Moliterno J, Bulsara KR, Judson BL. Benign Inverted Papilloma with Intracranial Extension: Prognostic Factors and Outcomes. *Skull Base Reports*. 2011;1(2):145-150.
84. Peterson IM, Heim C. Inverted squamous papilloma with neuro-ophthalmic features. *J Clin Neuroophthalmol*. 1991;11(1):35-38.
85. Lyons BM, Donald PJ, Sykes JM, Boggan JE. Craniofacial resection for intracranial inverting papilloma and frontal sinus mucocele. *Skull Base Surg*. 1992;2(2):92-97.

86. Guedea F, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. The role of radiation therapy in inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(4):777-780.
87. Gomez JA, Mendenhall WM, Tannehill SP, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiation therapy in inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Otolaryngol.* 2000;21:174-178.
88. Shukovsky LJ, Fletcher GH. Retinal and optic nerve complications in a high dose irradiation technique of ethmoid sinus and nasal cavity. *Radiology.* 1972;104:629-634.
89. Ellingwood KE, Million RR. Cancer of the nasal cavity and ethmoid/sphenoid sinuses. *Cancer.* 1979;43:1517-1526.
90. Parsons JT, Kimsey FC, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ, Stringer SP. Radiation therapy for sinus malignancies. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;28:1259-1268.
91. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: Relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:599-605.
92. Rutenberg M, Kirwan J, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Radiation therapy for sinonasal inverted papilloma. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(4):275-281.
93. Källman P, Lind B, Eklöf A, Brahme A. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Physics Med Biol.* 1988;33:1291-1300.
94. Webb S. Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys Med Biol.* 1989;34(10):1349-1370.
95. Munter MW, Thilmann C, Hof H, Diding B, Rhein B, Nill S, et al. Stereotactic intensity modulated radiation therapy and inverse treatment planning for tumors of the head and neck region: Clinical implementation of the step and shoot approach and first clinical results. *Radiother Oncol.* 2003;66:313-321.
96. Combs SE, Konkel S, Schulz-Ertner D, Münter MW, Debus J, Huber PE, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinomas of the paranasal sinuses: Clinical benefit for complex shaped target volumes. *Radiat Oncol.* [Internet]. 2006;1:23. [Cited Jul 21 2006]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-1-23>
97. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008;35(1):310-317.
98. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD. International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993.