

Adenocarcinomas nasossinusais: Experiência do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa entre 2000 e 2014

Sinonasal adenocarcinomas: Experience of Lisbon Oncology Institute between 2000 and 2014

Ivo Miguel Moura • César Anjo • José Colaço • Tatiana Carvalho • Ricardo Pacheco • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objetivos: Analisar dados demográficos, apresentação clínica, fatores de risco, opções terapêuticas e sobrevida de doentes com adenocarcinoma nasossinusal.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com Adenocarcinoma Nasossinusal tratados entre 2000 e 2014, no IPOFGL.

Resultados: Identificamos 33 doentes com diagnóstico de Adenocarcinoma. A idade média foi de 65.6 anos. A terapêutica mais comum foi cirurgia com radioterapia adjuvante. A sobrevida global e livre de doença aos 3 anos foi de 57.6% e 40.5%. A invasão do seio esfenoidal ($p=0.038$) e da base do crânio ($p=0.003$) influenciaram a sobrevida global. O desenvolvimento de metástases à distância teve impacto sobre a sobrevida livre de doença ($p=0.01$).

Conclusões: Os Adenocarcinomas são tumores raros. A excisão da lesão toma um papel determinante no tratamento dos doentes. Na nossa amostra, a invasão do seio esfenoidal, da base do crânio e o desenvolvimento de metástases à distância estão associados a um pior prognóstico.

Palavras-chave: tumores nasais, tumores seios perinasais, adenocarcinoma

ABSTRACT

Objective: To analyze treatment outcomes, including overall and disease-free survival rates, of patients with sinonasal adenocarcinomas.

Methods: Retrospective study of patients with sinonasal adenocarcinoma treated in IPOFGL between 2000 and 2014.

Results: We identified 33 patients; 17 were women and 16 men. Average age at diagnosis was 65.6 years and median follow-up was 39 months. Ethmoid sinus was the most frequent location; 51% presented at AJCC stage IV. Surgery with adjuvant radiotherapy was used in 70%. Overall survival at 36 months was 57.6%, with 40.5% disease-free survival. Recurrence was caused by local failure in majority of cases. Survival was decreased significantly in patients with sphenoid sinus involvement ($p=0.038$), skull base invasion ($p=0.003$) and recurrence metastatic disease ($p<0.05$).

Conclusions: Complete surgical removal with postoperative radiotherapy remains the standard treatment modality. Sphenoid sinus and skull base invasion, and development of distant metastasis portend for poor prognosis.

Keywords: tumors, nasal, sinonasal, adenocarcinoma

Ivo Miguel Moura

Interno Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

César Anjo

Interno Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

José Colaço

Interno Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Tatiana Carvalho

Interna Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ricardo Pacheco

Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

Pedro Montalvão

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

Miguel Magalhães

Diretor do Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

Correspondência:

Ivo Miguel Carvalho Moura;
IC 19, 2720-276 Amadora;
968111542;
ivomiguelmoura@gmail.com

Artigo recebido a 20 de Abril de 2015. Aceite para publicação a 04 de Março de 2016.

INTRODUÇÃO

Os tumores da região nasossinusal compreendem um conjunto diverso de entidades histológicas e representam cerca de 1% de todos os tumores e aproximadamente 3% dos tumores da cabeça e pescoço^{1,2}.

Nas séries europeias, os adenocarcinomas (AC) representam uma percentagem importante de todos os tumores nasossinusais malignos², contudo na maioria dos estudos dos EUA, o adenocarcinoma tem uma prevalência muito menor^{1,3}. Estas discrepâncias podem ser entendidas pela forte associação deste tipo de tumor com a exposição profissional a madeiras e couros, sendo que nos EUA os sistemas de proteção pessoal encontram-se melhor regulamentados. O consumo de tabaco funciona, segundo alguns autores, como um factor sinérgico⁴.

Os AC são uma patologia distinta das outras neoplasias nasais pois apresentam uma divisão em dois grupos

histológicos - intestinal e não-intestinal – e são classificados histologicamente segundo o seu grau de diferenciação².

As localizações mais frequentes para o desenvolvimento deste tipo de tumores correspondem à região etmoidal e parede externa da fossa nasal². Usualmente apresentam um crescimento lento e por vezes assintomático, clinicamente podem ser responsáveis por queixas de obstrução nasal, rinorreia e cefaleias; sintomas semelhantes aos da patologia nasossinusal inflamatória. Cerca de 40% dos doentes têm sintomas por mais de 6 meses antes do diagnóstico⁵.

Nas últimas décadas o tratamento desta entidade evoluiu, existindo um consenso geral na literatura em que o tratamento mais eficaz será a cirurgia associada a Radioterapia (RT) pós-operatória^{2,6}.

Estudos de uma única instituição com análise isolada deste tipo histológico são uma minoria, quando comparados com as revisões dos tumores nasossinais em geral. Pelo que, normalmente as conclusões e protocolos são formados a partir de séries que estudam todos os tipos histológicos em simultâneo². Por outro lado, as amostras dos estudos específicos dos adenocarcinomas são pequenas, que não permitem conclusões estatisticamente relevantes para definir protocolos de tratamento e seguimento padronizados. O objetivo do estudo foi analisar dados demográficos, apresentação clínica, fatores de risco, opções terapêuticas e sobrevida de doentes com diagnóstico de AC nasossinusal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa dos tumores nasossinais tratados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2014 na base de dados do Serviço de Otorrinolaringologia do IPOFGL e do Registo Oncológico Regional – ROR. Procedeu-se a uma revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes tratados no IPOFGL com diagnóstico histológico de AC primário.

Os processos dos doentes foram analisados para verificar parâmetros como sexo, idade na altura do diagnóstico, exposição ocupacional, hábitos, sintomas de apresentação, estadiamento do tumor, tipo histológico, intervenção cirúrgica realizada e os seus resultados oncológicos.

O diagnóstico obteve-se com exame histopatológico de uma biópsia. A extensão do tumor foi avaliada pré-operatoriamente através de Tomografia Computerizada (TC) para todos os doentes, e Ressonância Magnética na maioria destes. Baseada na investigação imagiológica, a Sétima edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2010) foi usada para o estadiamento das lesões nasossinais. Todos os doentes foram avaliados para a presença de metástases à distância, por radiografia tórax e ecografias abdominais, sendo a PET-scan realizada em alguns pacientes com alto grau de suspeita de metástases. O tipo de opção terapêutica

foi decidido numa reunião de decisão terapêutica multidisciplinar, composta por Otorrinolaringologia, Oncologia Médica, Radioterapia, Imagiologia, Medicina Nuclear e quando indicado Neurocirurgia. As opções terapêuticas revistas foram abordagem cirúrgica, RT e quimioterapia (QT) em combinação ou isoladamente. As abordagens cirúrgicas incluíam maxilectomia total ou parcial e esfenotemoidectomia por via endoscópica, por via parateronasal ou através da incisão de Weber-Ferguson; na presença de uma invasão marcada da região periorbitária e intracraniana, procedeu-se a exenteração da órbita e recessões craniofaciais, respetivamente. A RT compreendeu doses de 1.8-2Gy/dia, com uma dose total de 60-66 Gy; a determinação da dose foi realizada com TC 3D. O esquema de QT mais usado foi a combinação de Cisplatina e 5-Fluorouracil. O tratamento estatístico foi realizado com o software IBM® SPSS® versão 22. A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) foram estimadas através do método de Kaplan-Meier. O teste de Log-rank permitiu a comparação dos possíveis fatores de prognóstico. O valor de $p < 0.05$ foi necessário para considerar uma associação como estatisticamente significativa. Para a obtenção das SG e SLD foram excluídos os casos dos doentes que receberam tratamento paliativo como primeira opção terapêutica e os doentes que não completaram os tratamentos propostos.

RESULTADOS

Durante o período temporal ao qual se refere o presente estudo foram incluídos e analisados processos de 33 doentes com diagnóstico histológico de Adenocarcinoma, o que representa uma incidência de 2.1 casos por ano. Foi verificado um ligeiro predomínio do sexo feminino (51,5%), com 17 doentes num total de 33. A idade de apresentação foi entre os 44 e os 82 anos, com uma média de 65.6 anos. Vinte e três doentes (69.7%) apresentavam apenas sintomas nasais à data do diagnóstico, 10 apresentavam também outras queixas. O sintoma mais comum à data de diagnóstico foi a obstrução nasal, que foi detetada em 28 doentes (84.8%), seguida da presença de epistáxis presente em 20 doentes (60.6%). A cefaleia foi o sintoma extranasal mais comum e estava presente em 8 doentes (24.2%). Queixas orbitárias foram detectadas em 7 doentes (21.2%). No total 17 doentes (51.5%) tiveram algum grau de exposição: 7 doentes tinham profissões com exposição a pós de madeiras, dos quais 5 eram operários fabris com exposição a resíduos de cortiça, 7 apresentavam hábitos tabágicos e 3 hábitos alcoólicos pesados.

O seio perinasal mais afetado foi o etmoidal (63.6%), seguido pelo seio esfenoidal (36.4%), o seio maxilar foi atingido em 8 casos (24.2%) e o frontal em apenas 3 casos (9%). A cavidade nasal encontrava-se envolvida em 85% dos casos. A extensão tumoral ocorreu à órbita

em 9 casos (27.3%), à lâmina crivosa em 7 (21.2%) e intracranicamente em 4 doentes (12.1%). De acordo com o estadiamento T, 8 tumores (24.2%) encontravam-se me T1, 5 (15.2%) em T2, 3 (9.1%) em T3 e a maioria em T4, com 17 casos (51.5%). Doença ganglionar foi detetada, na avaliação inicial em 3 doentes (2 N1 e 1 N2) e não estavam presentes metástases à distância em nenhum dos doentes analisados. A maioria apresentava doença avançada segundo o estadiamento AJCC, com 51% dos doentes no estadio IV. O exame histopatológico revelou adenocarcinoma do tipo intestinal em 26 casos (78.8%), do tipo não-intestinal em 4 (12.1%) e em 3 casos não existia registo do subtipo histológico.

Relativamente às opções terapêuticas, 23 doentes (69.7%) foram tratados cirurgicamente com radioterapia adjuvante e 3 com cirurgia isoladamente, 2 doentes receberam RT isoladamente, 3 doentes fizeram QT e RT como tratamento primário e 2 doentes apenas receberam tratamento paliativo devido a doença avançada. Dois doentes não completaram o esquema de tratamento devido a uma progressão rápida da doença. Cinco doentes receberam tratamento cirúrgico primário por via endoscópica isolada. Foram realizadas 3 craniotomias e 3 exenterações da órbita por significativa invasão intracraniana e orbitária, respetivamente.

A reconstrução dos defeitos cirúrgicos foi variável dependendo da localização destes. Defeitos da base do crânio e da dura foram encerrados com retalhos pericranianos em 2 casos e com Alloderm em 1 caso. As exenterações orbitárias necessitaram de correção cirúrgica com retalho temporal em 1 caso, retalho frontal em 1 caso e prótese de titânio em 1 caso. Defeitos do palato foram solucionados com obturadores protésicos. Reconstruções faciais necessitaram de retalhos locais rodados.

Um total de 15 (45,6%) doentes apresentaram complicações decorrentes do tratamento, 9 doentes (27.3%) tiveram complicações associadas à técnica cirúrgica e 6 (18.2%) complicações da QT ou RT.

O tempo médio de seguimento dos doentes foi de 39 meses (3-181), com um total de falecidos de 19 (57.6%), sendo que 9 (27.3%) faleceram por causa direta ou relacionada com o tumor nasossinusal. Quinze doentes (45.6%) apresentaram recidiva após o tratamento inicial, local em 11 doentes, loco-regional em 2 e local e à distância em 2 doentes. Metástases à distância foram identificadas num doente no fígado e em outro na coluna vertebral e cérebro.

A SG estimada aos 3 e 5 anos foi de 57,6% e 47,5% e a SLD aos 3 e 5 anos foi de 40,5% e 30,4%, respetivamente. Figura 1 e 2

Os fatores de prognóstico relacionados com os doentes foram investigados, nomeadamente o género, idade e exposição ocupacional. Relativamente ao sexo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o sexo masculino e feminino para a SG e a SLD. Quando os doentes foram agrupados por grupos etários

FIGURA 1
Sobrevida Global

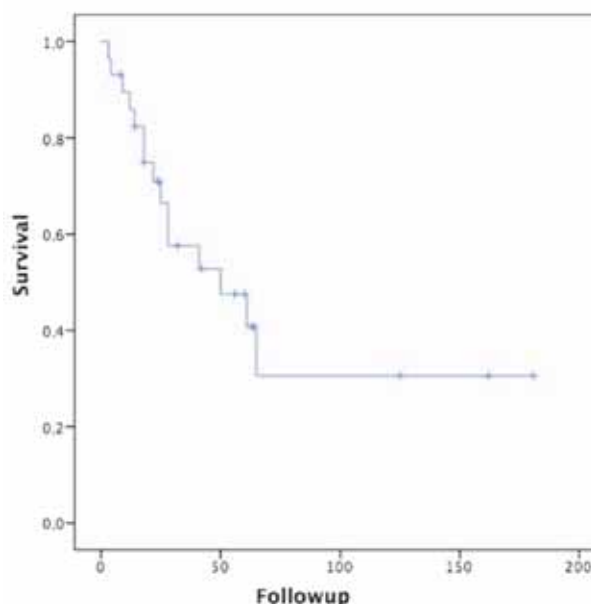
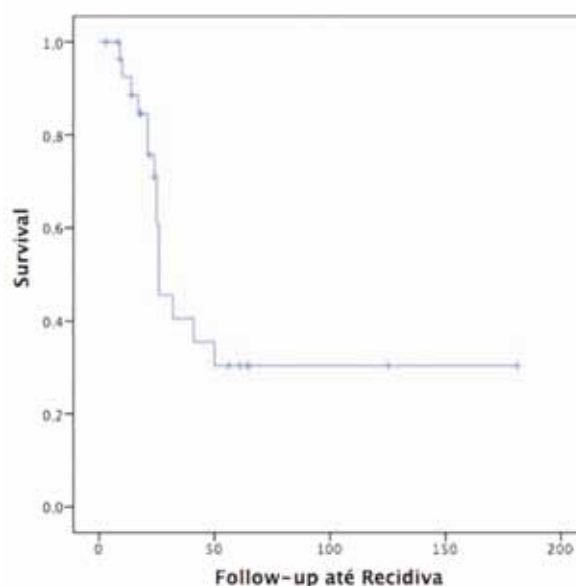


FIGURA 2
Sobrevida Livre de Doença



(<55 anos, 55-64 anos, 65-74anos e ≥75anos), os grupos mais velhos apresentaram uma sobrevida inferior, como previsto, contudo sem significado estatístico. A exposição ocupacional não teve influência estatística na SG ($p=0.44$) e SLD ($p=0.548$).

Para investigar o efeito sobre o prognóstico dos fatores relacionados com o tumor, foram avaliados os seguintes fatores sobre a SG e a SLD: o efeito do Estadio AJCC, da recorrência local, regional e à distância, do subtipo histológico e da invasão do seio esfenoidal, da lâmina crivosa, intracraniana e orbitária. Os efeitos com significado estatístico foram a recorrência local

e à distância, a invasão do seio esfenoidal, da lâmina crivosa e intracraniana. A SLD foi significativamente diferente aquando da existência de recorrência local ($p=0.006$) Figura 3, contudo a SG não foi influenciada ($p= 0.513$). O desenvolvimento de metástases à distância influenciou significativamente a SG e a SLD ($p=0.02$ e $p=0.01$, respetivamente) Figura 4 e 5. A comparação dos tumores entre estádios I-II e estádios III-IV (pela classificação do AJCC) não obteve diferença na DG ($p=0.571$) nem a SLD ($p=0.640$). O subtipo histológico não influenciou a SG e a SLD ($p=0.791$ e

FIGURA 3

Influência da recidiva sobre a Sobrevida Livre de Doença

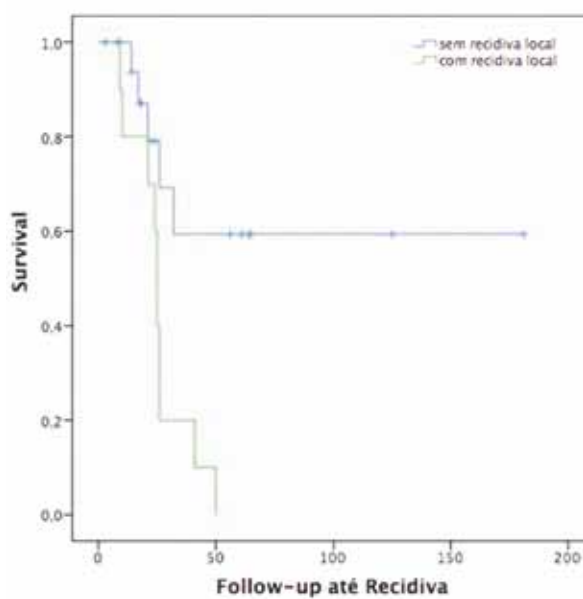


FIGURA 4

Influência do desenvolvimento de metástases à distância sobre a Sobrevida Global

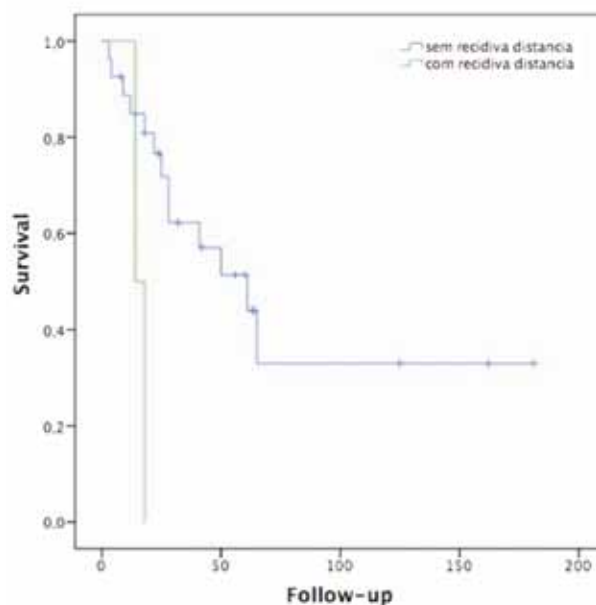
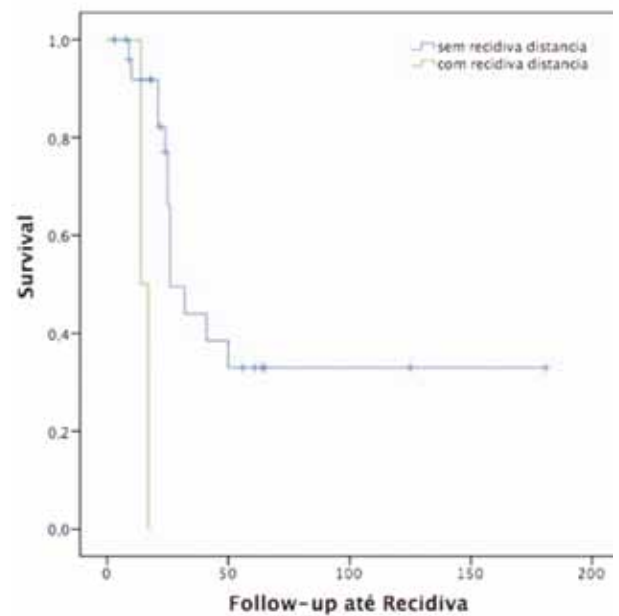


FIGURA 5

Influência do desenvolvimento de metástases à distância sobre a Sobrevida Livre de Doença



$p=0.601$). A invasão do seio esfenoidal influenciou a SLD ($p=0.038$) Figura 6, contudo não teve impacto estatisticamente significativo sobre a SG ($p=0.469$). A invasão da lâmina crivosa e intracraniana influenciaram a SG ($p=0.001$ e $p=0.003$) Figura 7 e 8, contudo não mostraram diferença estatística significativa na SLD ($p=0.333$ e $p=0.112$, respetivamente). A invasão orbitária não foi considerada como fator influenciador de ambas as sobrevidas.

FIGURA 6

Influência da invasão do seio esfenoidal sobre a Sobrevida Livre de Doença

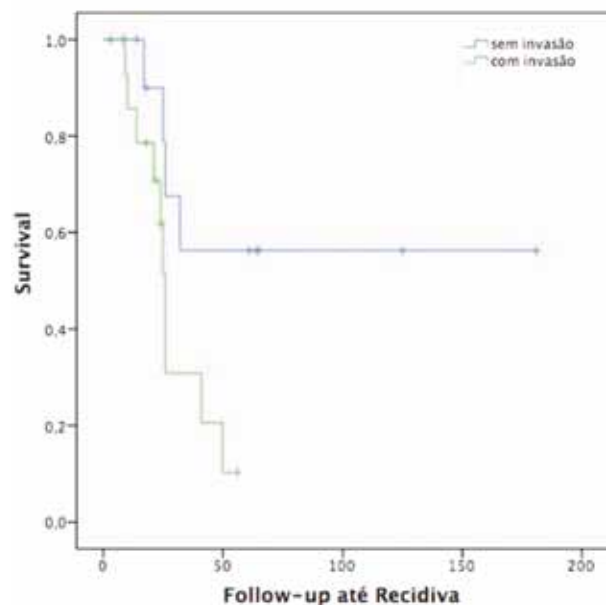
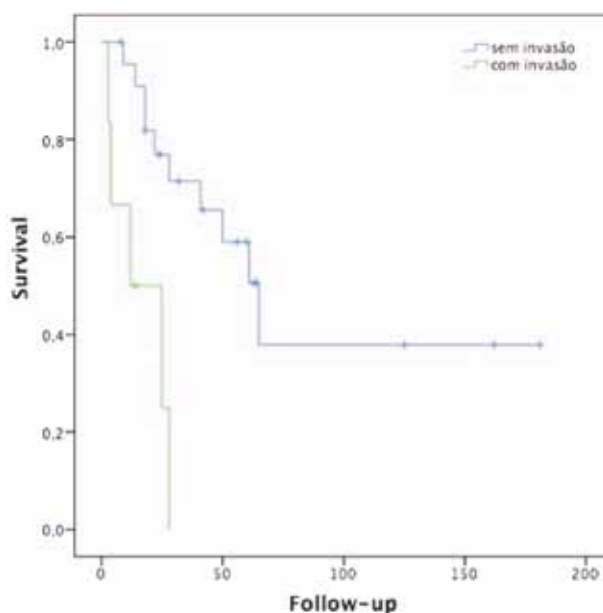
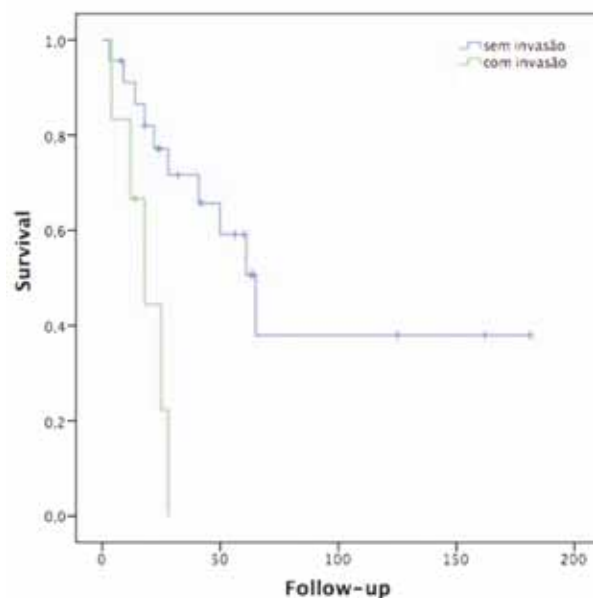


FIGURA 7

Influência da invasão da lamina crivosa sobre a Sobrevida Global

**FIGURA 8**

Influência da invasão intracraniana sobre a Sobrevida Global



No que respeita aos fatores de prognóstico relacionados com o tratamento, investigamos o efeito da utilização de cirurgia e radioterapia adjuvante como forma de tratamento e a presença de complicações. O esquema terapêutico não teve influência sobre a SG ($p=0.570$) e sobre a SLD ($p=0.565$). A presença de complicações não implicou uma diminuição na SG ou na SLD, estatisticamente significativa ($p=0.197$ e $p=0.362$, respetivamente).

A tabela 1 mostra o efeito dos fatores de prognóstico sobre as taxas de sobrevida e os seus significados estatísticos.

TABELA 1

Efeito dos fatores de prognóstico sobre as taxas de sobrevida e os seus valores de P respetivos, * $P<0.05$ SG= Sobrevida Global SLD= Sobrevida Livre de Doença

| Fatores Prognósticos Estudados | SG | SLD |
|--|--------|--------|
| Fatores Relacionados com o Doente | | |
| Género | 0.109 | 0.985 |
| Idade | 0.247 | 0.684 |
| Exposição Ocupacional | 0.44 | 0.548 |
| Fatores Relacionados com o Tumor | | |
| Estadio AJCC (I-II vs III-IV) | 0.571 | 0.640 |
| Recorrência Local | 0.513 | 0.006* |
| Metástases Locoregional | | |
| Metástases à distância | 0.02* | 0.01* |
| Subtipo Histológico | 0.791 | 0.601 |
| Invasão Seio Esfenoidal | 0.469 | 0.038* |
| Invasão Lâmina Crivosa | 0.001* | 0.333 |
| Invasão intracraniana | 0.03* | 0.112 |
| Invasão Orbitária | 0.866 | 0.352 |
| Fatores Relacionados com o Tratamento | | |
| Tipo de esquema terapêutico | 0.57 | 0.565 |
| Complicações | 0.197 | 0.362 |

DISCUSSÃO

A raridade dos tumores nasossinusais leva a que a maioria dos estudos optem por revisões sobre todos os tipos histológicos desta área anatómica². A falta de amostras randomizadas, de tempo de seguimento adequado e de estudos prospetivos sobre AC explica a dificuldade em obter conclusões com poder estatístico suficiente. Atualmente, várias instituições, e não apenas os centros oncológicos, dedicam-se ao tratamento deste tipo de tumor nasossinusal. Os autores apresentam um considerável número de doentes tratados em uma única instituição durante um longo período de revisão. Os AC como a maioria dos tumores nasossinusais, são mais prevalentes no sexo masculino², na nossa amostra, há, contudo um ligeiro predomínio do sexo feminino, com 17 doentes num total de 33. A idade média não teve influência segundo o sexo e está de acordo com a literatura.

O diagnóstico desta entidade é na maioria dos casos tardia, sobretudo pela falta de sintomas, pela localização mais frequente ser o etmóide e pela frequente associação das queixas a patologia sinusal benigna.⁷ A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados, como acontece na nossa amostra, com cerca de 60% em estadio III e IV. A elevada percentagem de tumores em estadio avançado, bem como a nossa instituição representar um centro terciário de referência, em que parte dos doentes são tratados em outras instituições antes da obtenção do diagnóstico

histológico, podem justificar as pequenas variações na sobrevida, comparativamente a outros estudos.

Nas séries europeias há uma associação clara entre profissões com exposição a resíduos de madeiras e desenvolvimento de AC,^{2,7,8,9} mas nas séries da América do Norte esta associação é diminuta.^{1,3} Existe um ligeiro aumento do diagnóstico de AC em pessoas expostas profissionalmente ao formaldeído, níquel, crómio e em curtidores¹⁰. Na nossa amostra, o possível fator causal com maior incidência foi a exposição a resíduos de madeira, sobretudo cortiça. A indústria da cortiça representa uma atividade profissional importante no sul do país.

Recentemente, foi demonstrado que fatores como o subtipo histológico e características anatómicas afetam a sobrevida¹¹. Contudo na nossa amostra não encontramos uma relação significativa entre o subtipo intestinal e alteração da sobrevida, o que está de acordo com as revisões da Mayo Clinic³ e do Anderson Cancer Center¹. A invasão do seio esfenoidal mostrou uma correlação significativa com a diminuição da sobrevida, como em estudos anteriores.^{1,12} A invasão da lâmina crivosa e a da base do crânio apresentaram um impacto negativo sobre a sobrevida global dos doentes.

A excisão cirúrgica completa permanece como o tratamento recomendado, quer seja através de uma abordagem endoscópica ou externa.⁶ As controvérsias sobre o uso do tipo de abordagem estão, sobretudo relacionadas com os tumores que invadem a base do crânio e a órbita.^{2,13} Realçamos que as limitações de uma abordagem endoscópica isolada são variáveis, dependendo das características do doente, do tumor e do próprio cirurgião.^{6,13} Assim uma avaliação multidisciplinar do Otorrinolaringologista-Cirurgião Cabeça e Pescoço, Neurocirurgião e Imagiologista é necessária para o planeamento da abordagem terapêutica.¹ Todos os doentes do presente estudo foram avaliados na Consulta de Grupo do Serviço de Otorrinolaringologia do IPOLFG.

Embora, frequentemente seja referida a radiosensibilidade moderada dos AC, a utilização de RT não está isenta de complicações e mesmo de limitações dada a proximidade de estruturas vitais.⁶ O nosso estudo, reforça esta afirmação, visto que cerca de 20% dos doentes apresentaram complicações associadas ao tratamento com RT. Conclusões exatas sobre o valor da RT como terapêutica adjuvante são difíceis de obter, sobretudo porque a maioria das amostras – tal como a nossa – estudam conjuntamente doentes tratados com ou sem RT. A RT isolada parece ter um pior resultado oncológico do que a cirurgia com ou sem RT.^{1,2,6} Abordagens terapêuticas que não a cirurgia com ou sem radioterapia devem ser consideradas no contexto de ensaios clínicos.⁶

A alta taxa de recorrência (45,6%) comprometeu a sobrevida livre de doença como esperado, contudo não representou um fator de impacto negativo sobre

a sobrevida global. A evidência de que a recessão tumoral deve ser o mais completa possível e a evolução nas técnicas reconstrutivas fazem pensar numa excisão mais agressiva nos locais mais associados a recorrência, nomeadamente fovea ethmoidalis, lâmina crivosa, seio etmoidal posterior e porção mais anterior do seio esfenoidal.¹

O desenvolvimento de metástases à distância foi o único dos fatores estudados com influência estatisticamente significativa sobre ambas as sobrevidas analisadas para a nossa amostra. Este fator prognóstico foi também descrito na série de 44 casos estudados por Van Gerven et al¹⁴. Não existiu relação entre a extensão tumoral aos gânglios linfáticos cervicais e a sobrevida dos doentes. Este baixo risco está de acordo com a atitude geral aceite que o tratamento profilático de doença cervical não deve ser realizado rotineiramente. Contudo o estudo GETTEC¹², com 418 doentes e como tal a maior série publicada de AC, verificou a extensão de doença aos gânglios cervicais como um fator significativo sobre a sobrevida.

CONCLUSÃO

Os AC são tumores raros com comportamento agressivo e sem sintomas de apresentação patognomónicos. A excisão cirúrgica da lesão toma um papel determinante no tratamento dos doentes, pelo que a erradicação total da lesão intra-operatoriamente é uma prioridade. Na nossa amostra, a invasão do seio esfenoidal, da base do crânio e o desenvolvimento de metástases à distância estão associados a um pior prognóstico. Entendemos também que a atuação da Medicina do Trabalho pode diminuir a incidência deste tumor num futuro próximo.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Bhayani MK, Yilmaz T, Sweeney A, Calzada G et al. Sinonasal adenocarcinoma: A 16-year experience at a single institution. *Head Neck*. 2014 Oct;36(10):1490-6.
2. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010 Jun 1;(22):1-143.
3. Orvidas LJ, Lewis JE, Weaver AL, Bagniewski SM et al. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses: A retrospective study of diagnosis, histologic characteristics, outcomes in 24 patients. *Head Neck*. 2005 May;27(5):370-5.
4. McMonagle BA, Gleeson M, Nasal Cavity and Paranasal Sinus Malignancy. In: M. G. Scott-Brown, *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 7th Edition, Londres, Edward Arnold Publishers Ltd., 2008:pp2417-36.
5. Kleinsasser O, Schroeder HG. Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol*. 1988 Mar;245(1):1-15.
6. Lund VJ, Chisholm EJ, Takes RP, Suárez C et al. Evidence for treatment strategies in sinonasal adenocarcinoma. *Head Neck*. 2012 Aug;34(8):1168-78.
7. Cantu G, Solero CL, Mariani L, Vullo SL et al. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases. *Head Neck*. 2011 April;33(4):535-42.
8. Bernardo T, Ferreira E, Castro Silva J, Monteiro E. Sinonasal Adenocarcinoma – Experience of an Oncology Center. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2013;2(1):13-6.
9. Veloso-Teles R, Ribeiro I, Castro-Silva J, Monteiro E. Adenocarcinomas of the sinonasal tract: a case series from an Oncology Centre in Northern Portugal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Sep.
10. Hayes RB, Raatgever JW, de Bruyn A, Gerin M. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and formaldehyde exposure. *Int J Cancer*. 1986 April;37(4):487-92.
11. Leivo I. Update on Sinonasal Adenocarcinoma: Classification and Advances in Immunophenotype and Molecular Genetic Make-up. *Head and Neck Pathol*. 2007 Sep;1(1):38-43.
12. Choussy O, Ferron C, Védrine PO, Toussaint B et al. Adenocarcinoma of Ethmoid: A GETTEC Retrospective Multicenter Study of 418 Cases. *Head Neck*. 2008 Mar;118(13):437-43.
13. Nicolai P, Castelnovo P, Lombardi D, Battaglia P. Role of endoscopic surgery in the management of selected malignant epithelial neoplasms of the naso-ethmoidal complex. *Head Neck*. 2011 Dec;29(12):1075-82.
14. Van Gerven L, Jorissen M, Nuyts S, Van den Bogaert W et al. Long-term follow-up of 44 patients with adenocarcinoma of the nasal cavity and sinuses primarily treated with endoscopic resection followed by radiotherapy. *Head Neck*. 2011 Jun;33(6):898-904.