

Novas entidades nasossinusais: Atualização clínica e revisão crítica

New sinonasal entities: Clinical update and critical review

Catarina Rato • André Carção • Marta Neves • Delfim Duarte • Gustavo Lopes

RESUMO

Introdução: A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou recentemente a 4ª edição da Classificação dos Tumores da Cabeça e Pescoço com várias atualizações na categorização dos tumores nasossinusais.

Objetivos: Realizar uma revisão crítica das entidades nasossinusais emergentes e das novidades da classificação. Sumariar as principais implicações na prática clínica.

Material e Métodos: Revisão da literatura da base de dados PubMed sobre novos tumores nasossinusais até maio de 2020.

Resultados: Esta revisão descreve a apresentação, imagiologia, histopatologia, tratamento e prognóstico de entidades nasossinusais emergentes e recentemente reconhecidas. Inclui o carcinoma NUT, o carcinoma SMARCB1 negativo, o carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV, o hamartoma adenomatóide epitelial respiratório, o hamartoma seromucinoso, o sarcoma nasossinusal bifenotípico e o hamartoma condromesenchimatoso.

Conclusões: Algumas das novidades são ainda alvo de estudo intenso e discussão e por isso vulneráveis à mudança, enquanto outras poderão vir a determinar alterações nos paradigmas do diagnóstico e tratamento destes doentes.

Palavras-chave: Revisão clínica, tumores cabeça e pescoço, tumores nasossinusais

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization (WHO) recently published the 4th edition of the Classification of Head and Neck Tumors with several updates in the categorization of sinonasal tumors.

Objectives: To perform a critical review of emerging sinonasal entities and discuss the updates of the classification. To summarize the main implications of it in clinical practice.

Material and methods: Comprehensive review in PubMed database on the new sinonasal tumors until May 2020.

Results: This review describes the presentation, imaging, histopathology, treatment and prognosis of newly described or recently evolving sinonasal tumors. It includes NUT carcinoma, SMARCB1-deficient carcinoma, HPV-related adenoid cystic carcinoma, respiratory epithelial adenomatoid hamartoma, seromucinous hamartoma, biphenotypic sinonasal sarcoma and chondromesenchymal hamartoma.

Conclusions: Some of the updates are still subject to intense study and discussion and therefore susceptible to change, while others may come to determine changes in the paradigms of diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: clinical review, head and neck cancer, sinonasal cancer

INTRODUÇÃO

Os tumores nasossinusais são entidades raras que englobam uma enorme diversidade de padrões histológicos, o que torna o seu diagnóstico um verdadeiro desafio¹. Os recentes avanços nas técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular têm permitido uma melhor definição e caracterização destas lesões².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, em 2017, a 4ª edição da classificação dos tumores da cabeça e pescoço, com atualizações na categorização dos tumores nasossinusais (tabela 1)¹. O carcinoma NUT, o hamartoma seromucinoso e o sarcoma nasossinusal bifenotípico foram reconhecidos como novas entidades^{1,3}. O carcinoma SMARCB1(INI-1) negativo surge como um subtipo do carcinoma indiferenciado e o carcinoma multifenotípico relacionado com o papilomavírus humano (HPV) como um subtipo do carcinoma espinocelular não queratinizante^{1,3}. Algumas lesões tumor-like, nomeadamente o hamartoma adenomatóide epitelial respiratório (*REAH respiratory*

Catarina Rato

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

André Carção

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Marta Neves

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Delfim Duarte

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Gustavo Lopes

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Correspondência

Catarina Rato

Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Matosinhos, Portugal.

Telefone: 22 939 1314 | Fax: 22 939 1275

E-mail: catarina.rato@hotmail.com

Artigo recebido a 25 de Outubro de 2020. Aceite para publicação a 16 de Dezembro de 2020.

TABELA 1

Principais alterações na classificação dos tumores nasossinusais da 4ª edição da OMS

Novas entidades
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma NUT • Hamartoma seromucinoso • Sarcoma nasossinusal bifenotípico
Entidades emergentes consideradas no diagnóstico diferencial de outros tumores
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma SMARCB1(INI1) negativo (Carcinoma nasossinusal indiferenciado) • Carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV (Carcinoma espinocelular não queratinizante)
Diagnósticos provisórios
<ul style="list-style-type: none"> • Hamartoma adenomatóide epitelial respiratório • Hamartoma condromesenquimatoso

epithelial adenomatoid hamartoma) e o hamartoma condromesenquimatoso são incluídas como diagnósticos provisórios^{1,3}.

Para uma melhor compreensão destas entidades é fundamental perceber a estrutura global da classificação, que está dividida em grandes grupos^{1,3,4}. O grupo dos carcinomas inclui, entre outros, o carcinoma NUT, o carcinoma indiferenciado (e o subtipo SMARCB1 negativo), o carcinoma espinocelular (e o subtipo relacionado com o HPV), o carcinoma neuroendócrino e o adenocarcinoma¹. O teratocarcinossarcoma surge como uma entidade isolada¹. As proliferações epiteliais benignas estão distribuídas em três grupos: papilomas, lesões epiteliais respiratórias (REAH e hamartoma seromucinoso) e tumores salivares¹. Os tumores dos tecidos moles encontram-se também divididos em três grupos: malignos (p. ex. o sarcoma nasossinusal bifenotípico), borderline e benignos¹. O hamartoma condromesenquimatoso é incluído no grupo dos outros tumores¹. As restantes entidades são englobadas na secção dos tumores hematolinfóides e dos tumores neuroectodérmicos/melanocíticos¹.

Mais do que um exercício de caracterização histológica, as recentes alterações da classificação da OMS pretendem apoiar as decisões clínicas e o tratamento². Esta revisão tem como objetivos analisar e discutir o diagnóstico, tratamento e prognóstico das principais entidades nasossinusais emergentes e sumariar as implicações destas novidades na prática clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Cada uma das entidades patológicas foi pesquisada na plataforma PubMed. Foram selecionados artigos em inglês anteriores a maio de 2020. Os títulos e os resumos dos artigos identificados foram revistos pelos autores para determinar os potencialmente relevantes. As referências dos artigos selecionados foram analisadas com vista à identificação de outros com eventual relevância.

RESULTADOS

Carcinoma NUT

O carcinoma NUT da linha média é uma entidade recente, adicionada pela primeira vez na classificação da OMS nesta última edição¹. Até então, não era distinguido dos carcinomas nasossinusais indiferenciados^{1,3}. Para essa atualização contribuíram a aparência histológica característica e a identificação da mutação causadora^{1,3,5}. É um carcinoma pouco diferenciado, definido geneticamente por rearranjos do gene NUT, localizado no cromossoma 15q14¹. Na maioria dos casos, ocorre uma translocação com o cromossoma 19p13.1 e fusão com o gene BRD⁴ resultando no oncogene de fusão BRD4-NUT⁶.

Surge nas estruturas da linha média, na região da cabeça e pescoço (sobretudo no nariz e seios perinasais (SPN)) e no mediastino². Afeta principalmente adolescentes e adultos jovens^{1,7,8}, existindo um predomínio do sexo feminino^{7,8}.

É um tumor agressivo com mau prognóstico^{2,5}. Metade dos doentes, no momento do diagnóstico, manifestam invasão loco-regional ou metastização à distância⁹.

Nos exames de imagem é frequente observar-se uma neoformação habitualmente destrutiva, com invasão da órbita ou base do crânio⁴. Surge na ressonância magnética dos SPN (RM-SPN) com sinal hipointenso nas sequências ponderadas em T1 e com sinal heterogéneo nas sequências T2⁴.

Histologicamente observa-se um carcinoma de alto grau pouco diferenciado, associado a áreas abruptamente justapostas de diferenciação focal escamosa^{1,8}. Idealmente, o diagnóstico definitivo deve ser estabelecido por estudo molecular⁵. No entanto, dada a elevada sensibilidade e especificidade da análise por imunohistoquímica, esta técnica é suficiente para estabelecer o diagnóstico⁸.

A dificuldade em identificar este tumor através do exame anatomopatológico e a necessidade de estudo molecular ou imunohistoquímico, fazem deste uma entidade subdiagnosticada¹⁰. A maior série de casos publicados, até à data, inclui apenas 29 doentes⁹.

Se o tumor for ressecável, o tratamento recomendado é cirúrgico seguido de quimiorradioterapia⁵. Para os casos de doença metastática têm sido realizados estudos com inibidores dirigidos à porção BRD4 do oncogene BRD4-NUT⁸. Existe um caso publicado de resposta temporária com um protocolo semelhante ao utilizado no sarcoma de Ewing (vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina)¹¹. Trata-se de um tumor quase universalmente fatal com uma sobrevida média de 9 meses⁹.

Carcinoma SMARCB1(INI-1) negativo

O carcinoma SMARCB1(INI-1) não ocupa ainda um lugar independente na classificação da OMS¹. É mencionado no grupo dos carcinomas, como um tumor indiferenciado e um subtipo a considerar no diagnóstico

diferencial desses tumores^{1,3}. A maior série de casos, com um total de 39 doentes, foi publicada também em 2017, no mesmo ano da publicação da classificação.

O nome deriva da deleção do SMARCB1, um gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 22q11.2, cuja inativação resulta na perda de expressão INI-1⁵.

Os dados epidemiológicos revelam uma ligeira predominância de casos no sexo masculino com uma idade média de apresentação aos 54 anos^{5,12}.

É um tumor clinicamente agressivo⁵ e, tal como o carcinoma NUT, metade dos doentes apresentam, no momento do diagnóstico, invasão loco-regional ou metastização à distância^{12,13}.

É frequentemente encontrado na região nasoetmoidal com extensão à órbita ou base do crânio^{4,5}. Nos exames imagiológicos observam-se calcificações e reação periosteal do tipo *hair-on-end* que reflete áreas de trabeculação e erosão óssea intercaladas com áreas de matriz hiperplásica radiopacas⁴. Nas imagens de RM, estes tumores apresentam hipossinal ou sinal intermédio nas sequências ponderadas em T2 e áreas de restrição nas sequências ponderadas em difusão⁴.

Histologicamente este tumor demonstra um padrão de crescimento em ninhos de células arredondadas, por vezes com aspeto plasmocitóide, com o estudo imunohistoquímico a revelar, de forma universal, positividade para as citoqueratinas e negatividade para INI-1¹. O diagnóstico diferencial realiza-se com o carcinoma espinocelular basalóide, carcinoma NUT, carcinoma indiferenciado e carcinoma SMARCA4 (BRG) negativo^{1,5}.

O tratamento habitualmente preconizado é cirurgia e quimiorradioterapia⁵. Em casos de doença mais avançada admite-se a possibilidade de quimioterapia neoadjuvante, tal como indicado nos tumores nasossinusais indiferenciados⁵. No entanto, os trabalhos publicados neste âmbito não avaliaram separadamente os doentes com carcinoma SMARCB1 negativo, o que compromete a interpretação dos resultados^{12,13,14}.

Uma vez que a perda de INI-1 leva à diminuição da transcrição da ciclina D1, este pode ser um alvo terapêutico no futuro¹².

Os mais recentes trabalhos publicados relatam uma sobrevida aos 2 anos de 30%^{5,12}.

Carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV

O carcinoma espinocelular é a neoplasia mais comum dos seios perinasais^{1,3}. As variantes queratinizante e não queratinizante apresentam diferenças relevantes clinicopatológicas e moleculares³. A infeção por HPV está associada sobretudo à variante não queratinizante^{1,3}.

Apesar de não existirem ainda conclusões claras sobre o impacto da positividade do HPV na orientação clínica dos doentes com tumores nasossinusais, o carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV surge, nesta edição, como um subtipo emergente a considerar no diagnóstico diferencial do carcinoma espinocelular não

queratinizante^{1,3}.

É mais frequente manifestar-se no sexo feminino⁵ e não se associa à ocorrência de adenopatias císticas⁵.

Histologicamente este tumor tem semelhanças com o carcinoma adenóide cístico¹. Porém, como se observam sinais de displasia e carcinoma in situ no epitélio escamoso sobrejacente, a origem epitelial é mais provável¹. Contrariamente ao carcinoma adenóide cístico, é incomum observar-se invasão perineural⁵.

Em contraste com o carcinoma espinocelular da orofaringe HPV positivo, é mais frequente a expressão do subtipo 33 do que do subtipo 16^{2,3,5}.

Os principais diagnósticos diferenciais estabelecem-se com o carcinoma espinocelular basalóide, carcinoma adenóide cístico e carcinoma adenoescamoso.

A maioria dos doentes são tratados com cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante.

Os poucos casos reportados até à data sugerem um comportamento clínico menos agressivo, não estando documentada a metastização à distância¹⁷. Este tumor parece ter um comportamento indolente o que enfatiza a necessidade da sua individualização como entidade nasossinusal e diferenciação em relação a outros tumores clinicamente mais agressivos².

Lesões respiratórias epiteliais (Hamartoma adenomatóide epitelial respiratório e Hamartoma seromucinoso)

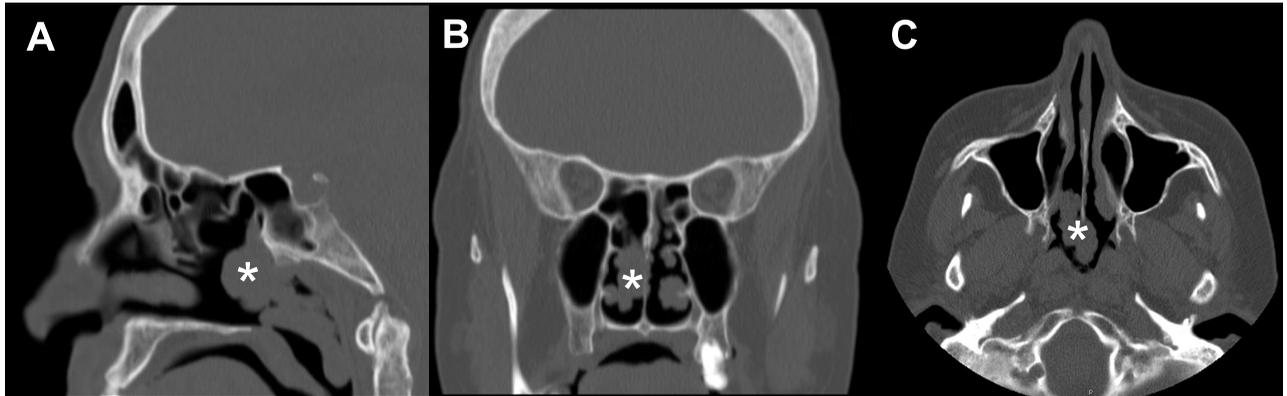
A nova edição da OMS contém um novo capítulo de lesões epiteliais respiratórias onde inclui o REAH e o hamartoma seromucinoso^{1,3}. Estes tumores têm uma apresentação e um comportamento muito semelhantes e, por vezes, surgem juntos no estudo anatomopatológico das peças^{1,4}. Isto sugere que o REAH e o hamartoma seromucinoso, mais do que duas entidades distintas, podem representar diferentes espectros da mesma condição^{1,3,4}. Permanece por determinar a sua natureza neoplásica ou não neoplásica. Contudo, a constatação da perda de alelos no REAH suporta a hipótese de se tratar de uma neoplasia benigna³.

A maioria dos REAH ocorrem entre a 3ª e a 9ª décadas de vida¹. Afetam sobretudo o sexo masculino⁴. O mecanismo subjacente à origem e desenvolvimento dos hamartomas permanece desconhecido¹⁵. Alguns trabalhos sugerem uma relação com a polipose nasal e a rinosinusite crónica¹⁵. No entanto, podem também surgir de forma isolada. Existem por isso duas hipóteses explicativas: congénita ou inflamatória¹⁵.

Quando unilateral, o REAH surge frequentemente como uma neoformação polipóide com local de inserção na área posterior do septo nasal (figura 1)^{5,16}. Nos casos de doença bilateral é típico observar na tomografia computadorizada dos SPN (TC-SPN) um alargamento da fenda olfativa, característica importante no diagnóstico diferencial com a polipose nasal^{4,16}. Nos planos sagitais, o sinal de crescente (*crescent sign*) é frequentemente observado⁴. Na RM a lesão surge como hipointensa, nas sequências ponderadas em T1, e hiperintensa heterogénea, nas

FIGURA 1

Hamartoma adenomatóide epitelial respiratório. TC dos SPN (A – sagital, B – coronal, C – axial) revelou uma neoformação polipóide (asterisco) na região posterior da fossa nasal direita



ponderações T2^{4,16}. Após a administração de gadolínio apresenta captação heterogênea de contraste^{4,16}.

A nível histológico, observa-se uma proliferação glandular submucosa de aspeto polipóide¹. As glândulas são revestidas por epitélio ciliado do tipo respiratório com origem no epitélio de superfície¹. O hamartoma seromucinoso, em relação ao REAH, está associado a um aumento dos componentes glandulares seromucinosos¹. Não são observadas alterações displásicas ou neoplásicas¹. Mitoses e nucléolos proeminentes são raros, o que suporta a ideia da natureza benigna destas lesões¹. Os principais diagnósticos diferenciais são o adenocarcinoma, a polipose nasossinusal e o papiloma invertido¹. O tratamento recomendado é cirúrgico, geralmente através de excisão endoscópica endonasal^{1,4,15}, estando associado a um excelente prognóstico^{1,15}. As recidivas são raras quando a exérese da lesão é completa¹⁵.

Sarcoma nasossinusal bifenotípico

Na secção dos tumores malignos dos tecidos moles é mencionado, como nova entidade, o sarcoma nasossinusal bifenotípico^{1,3}. A individualidade deste tumor, no passado conhecido como sarcoma nasossinusal com diferenciação neural e miogénica², surge sobretudo após ter sido identificada a recorrência do gene de fusão PAX3-MAML3¹⁸.

São tumores que afetam preferencialmente mulheres na 6ª década de vida^{2,5}. Surgem frequentemente no seio etmoidal², com crescimento lento, mas localmente agressivos⁵.

Histologicamente observam-se fascículos de células fusiformes com destruição e invasão óssea associada¹. É necessária a confirmação de rearranjos do gene PEX3 para o diagnóstico definitivo¹.

No diagnóstico diferencial destes tumores incluem-se os sarcomas sinoviais, tumores da bainha nervosa e rabdomyosarcomas^{3,18}.

A excisão cirúrgica com ou sem radioterapia no pós-

operatório é o tratamento preconizado.

O risco de recidiva local é de 50%¹⁹. Raramente estes tumores se associam à presença de metástases à distância^{1,19}, e por esse motivo, Contrera *et al* não recomendam a realização de quimioterapia⁵.

Hamartoma condromesenchimatoso

O hamartoma condromesenchimatoso é incluído, pela primeira vez, na classificação da OMS apesar de ser reconhecido como entidade isolada há algumas décadas atrás¹. Ocorre principalmente em bebés¹. Está associado ao blastoma pleuropulmonar que surge devido a uma mutação do gene DICER¹.

Apresenta-se nos exames de imagem como uma neoformação expansiva com componente cístico e calcificações⁴. É frequente observar-se extensão intracraniana³.

No exame histopatológico observa-se um estroma fibrovascular com lóbulos celulares de cartilagem circundadas por trabéculas ósseas³.

Apesar de localmente agressivo trata-se de uma lesão benigna¹. O tratamento é cirúrgico com baixo risco de recorrência^{4,20}. Existe documentado um caso de transformação maligna²⁰.

A tabela 2 resume os aspetos clínicos e diagnósticos, tratamento e prognóstico das principais entidades nasossinuais emergentes.

DISCUSSÃO

A 4ª edição da classificação dos tumores nasossinuais da OMS acrescenta várias novas entidades. Apenas três são mencionadas como bem definidas, sendo que as restantes permanecem como diagnósticos provisórios até um melhor esclarecimento da etiologia e fisiopatologia³. Apesar disso, como são omitidos da lista os tumores que não ocorrem exclusivamente ou predominantemente nesta região anatómica, o número total de entidades tem vindo a diminuir em relação a edições anteriores^{1,3}.

TABELA 2

Resumo das principais entidades nasossinusais emergentes

Entidade	Carcinoma NUT	Carcinoma SMARCB1 (INI-1) negativo	Carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV
Apresentação	10-30 anos F:M = 5:1	50-60 anos Ligeiro predomínio do sexo M	40-60 anos F:M=1.5:1
Imagiologia	Neoformação habitualmente destrutiva com envolvimento frequente da órbita ou base do crânio. Hiperostose frequente. RM: hipointensa em T1, heterogénea em T2 PET/CT pode ser importante no estadiamento dada a propensão para metástases à distância.	Lesões infiltrativas. Frequente envolvimento da base do crânio. Calcificações. Reação periosteia "hair-on-end". RM: Hipossinal ou sinal intermédio em T2; áreas de restrição nas sequências ponderadas em difusão.	Lesões localmente destrutivas. Sem associação com a ocorrência de adenopatias císticas.
Histopatologia	Carcinoma de alto grau pouco diferenciado associado a áreas abruptamente justapostas de diferenciação focal escamosa. Diagnóstico requer confirmação molecular ou imunohistoquímica de rearranjos do gene NUT. DD: Ca indiferenciado; Ca de pequenas células	Semelhante ao carcinoma indiferenciado. Mais frequente observar células plasmocitóides. Extensas áreas de necrose. Análise imunohistoquímica demonstra perda de expressão do SMARCB1. DD: Ca espinocelular basalóide; Ca NUT; Ca indiferenciado	Achados semelhantes ao carcinoma adenóide cístico, mas associados a displasia escamosa. Sobretudo relacionado com o subtipo HPV 33. Sinais de invasão perineural incomuns (ao contrário do Ca adenóide cístico). DD: Ca espinocelular basalóide; Ca adenóide cístico; Ca adenoescamoso
Tratamento	Cirurgia e QtRt adjuvante	Cirurgia e QtRt adjuvante Lesões avançadas ponderar Qt de indução.	Cirurgia +/- Rt
Prognóstico	Recorrência: 75% progressão em 2 anos Sobrevida aos 2 anos de 30%	Recorrência: 30% em 1 ano Sobrevida aos 2 anos de 30%	Recorrência: 40% aos 42 meses Sem registo de mortes relacionadas com a doença até aos 42 meses de FUP.
Entidade	Lesões respiratórias epiteliais (REAH e Hamartoma seromucinoso)	Sarcoma nasossinusal bifenotípico	Hamartoma condromesen-quimatoso
Apresentação	20-80 anos REAH (F:M=1:7) Hamartoma seromucinoso (F:M=2:5)	40-60 anos F:M=2-3:1	Infância Associado ao blastoma pleuropulmonar
Imagiologia	Lesão unilateral: neoformação polipóide (local de inserção frequente na região posterior do septo nasal) Lesão bilateral: alargamento da fenda olfactiva com sinal de crescente "crescent sign" RM: Hipointensa em T1; hiperintensa heterogénea em T2; captação heterogénea de contraste	Neoformação habitualmente de limites bem definidos, mas localmente agressiva com erosão óssea associada. Surge sobretudo no seio etmoidal.	Neoformação expansiva com componente cístico e calcificações. Erosão da base do crânio é frequente. RM: realce heterogéneo do componente sólido
Histopatologia	Proliferação glandular submucosa de aspeto polipóide. Sem alterações displásicas ou neoplásicas. Mitoses e nucléolos proeminentes são raros. Hamartoma seromucinoso apresenta um aumento dos componentes glandulares seromucinosos. DD: Adenocarcinoma, Polipose nasossinusal, Papiloma invertido	Fascículos de células fusiformes com destruição e invasão óssea associada. Diagnóstico requer confirmação de rearranjos do gene PAX3. DD: Sarcomas sinoviais; Tumores da bainha nervosa; Rabdomyosarcomas	Estroma fibrovascular com lóbulos celulares de cartilagem circundada por trabéculas ósseas.
Tratamento	Cirurgia	Cirurgia +/- Rt	Cirurgia
Prognóstico	Lesões benignas. Sem evidência de recidiva se excisão completa. Sem casos documentados de transformação maligna.	Recorrência: 50% em 5-8 anos Sobrevida aos 5-8anos de 90 a 98%	Recorrência baixa. Um caso documentado de transformação maligna.

Abreviaturas: F feminino; M masculino; Ca carcinoma; DD diagnóstico diferencial; RM ressonância magnética; QtRt quimiorradioterapia; Rt radioterapia; Qt quimioterapia. Adaptado de Contrera KJ, Woody NM, Rahman M, Sindwani R et al. Clinical management of emerging sinonasal malignancies. Head Neck. 2020 Mar 25

Os tumores do nariz e seios perinasais são raros, e apesar da sua diversidade histológica, apresentam uma clínica muito semelhante de obstrução nasal, epistáxis ou dor facial^{2,5}. Na avaliação imagiológica algumas lesões apresentam alterações características: as calcificações são sugestivas do tumor SMARCB1(INI-1) negativo; uma lesão com componente cístico e calcificado é compatível com o hamartoma condromesenchimatoso; e um alargamento da fenda olfativa é indicativo de um provável REAH ou hamartoma seromucinoso. No entanto, permanecem por definir sinais patognomónicos⁴. O diagnóstico continua a ser dependente do estudo anatomopatológico^{2,4,5}.

Geralmente os doentes são tratados com cirurgia seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia². A escolha do tratamento depende de vários fatores, nomeadamente do estadiamento, mas cada vez mais do padrão histológico^{2,5}. Nos carcinomas NUT e indiferenciados, por exemplo, a quimioterapia pode ter um papel particularmente importante^{5,11,12,13,14}. Graças à identificação de algumas alterações moleculares, também existem cada vez mais estudos que pesquisam terapêuticas dirigidas, como acontece com o carcinoma NUT e com o carcinoma SMARCB1 negativo^{8,12}. Por outro lado, perante algumas lesões que podem aparentar um comportamento de malignidade, como acontece com os hamartomas, conhecer a histologia pode evitar um tratamento demasiado agressivo^{4,15}. Na presença de tumores com comportamento mais indolente e com menor risco de metastização à distância, como o carcinoma multifenotípico relacionado com o HPV ou o sarcoma nasossinusal bifenotípico, também é possível prescindir da realização de quimioterapia.

O padrão patológico é considerado o preditor mais importante de sobrevida^{2,21}. Por tudo isto, a análise e discussão desta classificação não é apenas do interesse dos Patologistas, mas sim de todos os Otorrinolaringologistas, Oncologistas e Radio-oncologistas, envolvidos na orientação e tratamento destes doentes.

Esta revisão é baseada nos dados atuais que são notavelmente escassos para muitas destas entidades. Está sujeita a atualização à medida que novos estudos forem disponibilizados.

CONCLUSÃO

Quando se faz o diagnóstico de um tumor nasossinusal raro, recentemente reconhecido, impõem-se a procura de informação, habitualmente dispersa na literatura médica, que apoie a decisão clínica e a escolha do tratamento. Este artigo permite uma rápida atualização científica. Algumas das novidades apresentadas são ainda alvo de estudo intenso e discussão e por isso vulneráveis à mudança, enquanto outras poderão vir a determinar alterações nos paradigmas do diagnóstico e tratamento destes doentes.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

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

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Lewis JS Jr, Bishop JA, Gillison M, Westra WH et al. Tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ editors. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC; 2017. p. 10-57.
2. Virk JS, Chan J, Dimitrov L, Williamson A. et al. Sinonasal cancer: an overview of the emerging subtypes. *J Laryngol Otol.* 2020 Mar;134(3):191-196. doi: 10.1017/S0022215120000146.
3. Thompson LDR, Franchi A. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Virchows Arch.* 2018 Mar;472(3):315-330. doi: 10.1007/s00428-017-2116-0.
4. Dean KE, Shatzkes D, Phillips CD. Imaging Review of New and Emerging Sinonasal Tumors and Tumor-Like Entities from the Fourth Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Apr;40(4):584-590. doi: 10.3174/ajnr.A5978.
5. Contrera KJ, Woody NM, Rahman M, Sindwani R et al. Clinical management of emerging sinonasal malignancies. *Head Neck.* 2020 Aug;42(8):2202-2212. doi: 10.1002/hed.26150.
6. Stelow EB. A review of NUT midline carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2011 Mar;5(1):31-5. doi: 10.1007/s12105-010-0235-x.
7. Bishop JA, Westra WH. NUT midline carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol.* 2012 Aug;36(8):1216-21. doi: 10.1097/PAS.0b013e318254ce54.
8. French CA. NUT carcinoma: clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment. *Pathol Int.* 2018 Nov;68(11):583-595. doi: 10.1111/pin.12727.
9. Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, Aserlind A et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2016 Dec 1;122(23):3632-3640. doi: 10.1002/cncr.30242
10. Peres M, Moura I, Raposo D, Hebe A et al. Carcinoma NUT da linha média: massa cervical de crescimento fulminante. *Acta Otorrinolaringol. Gallega* 2018; 11(1): 168-174.
11. Arimizu K, Hirano G, Makiyama C, Matsuo M. et al. NUT carcinoma of the nasal cavity that responded to a chemotherapy regimen for Ewing's sarcoma family of tumors: a case report. *BMC Cancer.* 2018 Nov 19;18(1):1134. doi: 10.1186/s12885-018-5087-x.
12. Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, Chiosea SI et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma: a series of 39 cases expanding the morphologic and clinicopathologic spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol.* 2017 Apr;41(4):458-471. doi: 10.1097/PAS.0000000000000797.
13. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-

- deficient carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep;38(9):1282-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000285.
14. Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, Takahashi H. et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 20;37(6):504-512. doi: 10.1200/JCO.18.00353.
15. Avilés Jurado FX, Guilemany Toste JM, Alobid I, Alós L, Molló J. The Importance of the Differential Diagnosis in Rhinology: Respiratory Epithelial Adenomatoid Hamartoma of the sinonasal tract. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Jan-Feb 2012;63(1):55-61. doi: 10.1016/j.otorri.2010.12.001.
16. Safi C, Li C, Tabaei A, Ramakrishna R et al. Outcomes and imaging findings of respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jun;9(6):674-680. doi: 10.1002/alr.22298.
17. Franchi A. Sinonasal tumor pathology: what's new? *Pathologica*. 2017 Mar;109(1):9-13.
18. Wang X, Bledsoe KL, Graham RP, Asmann YW et al. Recurrent PAX3-MAML3 fusion in biphenotypic sinonasal sarcoma. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):666-8. doi: 10.1038/ng.2989.
19. Chitgutti C, Koszewski I, Collura K, Curtis M et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma-case report and review of clinicopathological features and diagnostic modalities. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2019 Feb;80(1):51-58. doi: 10.1055/s-0038-1667146.
20. Ozolek JA, Carrau R, Barnes EL. et al. Nasal chondromesenchymal hamartoma in older children and adults: series and immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Nov;129(11):1444-50. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129[1444:NCHI OC]2.0.CO;2.
21. Van der Laan TP, Lepsma R, Witjes MJ, Van der Laan BF et al. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: the importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol*. 2016 Dec;63:1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002.