

Papiloma Invertido Nasossinusal: Fatores preditivos de recidiva

Sinonasal Inverted Papilloma: Risk factors for recurrence

Pedro Salvador • Catarina Lombo • Ricardo Costa • Francisco Moreira da Silva • Rui Fonseca

RESUMO

Objetivos: Caracterização clínica da população com papiloma invertido nasossinusal (PIN) e identificação de fatores preditivos de recidiva.

Desenho do estudo: Estudo retrospectivo.

Material e Métodos: Revisão dos processos clínicos de doentes com diagnóstico de PIN submetidos a cirurgia entre 2003 e 2017.

Resultados: Foram incluídos 22 doentes, com predomínio do sexo masculino (64%) e idade média à apresentação de 58 ± 12 anos. O estadios II e III de Krouse foram os mais frequentes (54.5% e 36.4%, respetivamente). A abordagem cirúrgica foi exclusivamente endoscópica em 95.5% dos casos e a taxa de recidiva foi de 31.8%. Verificou-se tendência para maior recidiva em PIN com extensão ao seio frontal (66.7% vs. 18.7%, $p=0.05$). Contudo, a classificação em estadios de Krouse avançado (III-IV) foi o único preditor independente de recidiva (OR=10, $p=0.029$).

Conclusão: O tratamento cirúrgico deve ser planeado de acordo com a localização e extensão do tumor. Para tumores em estadios precoces a abordagem endoscópica é o tratamento de eleição. Para tumores em estadios avançados e/ou com envolvimento do seio frontal deve ser ponderada a associação de uma abordagem externa, sempre que a localização da lesão não permita controlo endoscópico completo. Recomenda-se um follow-up prolongado, uma vez que as recidivas podem ser tardias e que existe risco de transformação maligna.

Palavras-chave: Papiloma Invertido; Cirurgia endoscópica nasossinusal; Recidiva; Fatores de risco

ABSTRACT

Aims: Clinical characterization of patients diagnosed with sinonasal inverted papilloma (IP) and evaluation of predictive factors of recurrence.

Study design: Retrospective study.

Material and Methods: Clinical chart review of IP who underwent surgical treatment between 2003 and 2017.

Results: Twenty-two cases with a mean age of 58 ± 12 years, predominantly male (64%), were included. Krouse II and III stages were the most common and accounted for 54.5% and 36.4% of patients, respectively. Most patients (95.5%) were treated by an exclusively endoscopic approach and we found an overall recurrence rate of 31.8%. There was a trend towards a higher recurrence rate in patients with frontal sinus extension (66.7% vs. 18.7%, $p=0.05$). However, advanced Krouse stage (III-IV) was the only independent predictive factor for recurrence (OR=10, $p=0.029$).

Conclusion: Surgical treatment should be planned according to the location and extent of the tumor. For tumors in early stages, endoscopic approach is the treatment of choice. For tumors in advanced stages or in those with extension to the frontal sinus, association of an external approach should be considered, whenever the location of the lesion does not allow complete endoscopic control. Prolonged follow-up is recommended, as recurrence can be late and there is a risk of malignant transformation.

Keywords: Inverted Papilloma; Endoscopic Sinus Surgery; Recurrence; Risk Factors

INTRODUÇÃO

O papiloma invertido nasossinusal (PIN) é uma neoplasia benigna com origem no epitélio de Schneider.¹ É um dos tumores nasossinuais benignos mais frequentes, sendo responsável por 0.5 – 4% dos tumores desta região, e apresenta incidência que varia entre 0.2 a 1.5 casos por 100.000 habitantes/ano.^{1,2} Ocorrem maioritariamente no sexo masculino, entre a 5ª e 6ª décadas.¹ Apesar do seu carácter benigno, caracteriza-se por um comportamento localmente agressivo com capacidade de remodelação óssea e potencial para transformação maligna, síncrona ou metácrona.^{1,3} Estudos recentes descrevem taxas de recidiva que variam entre 3 – 34%.⁴⁻⁸ O seu tratamento é cirúrgico.¹ Classicamente as abordagens externas de rinotomia lateral ou *midfacial degloving* eram as mais usadas. Estas abordagens permitiam ressecção

Pedro Salvador
Serviço de ORL do Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães

Catarina Lombo
Serviço de ORL do Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães

Ricardo Costa
Serviço de ORL do Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães

Francisco Moreira da Silva
Serviço de ORL do Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães

Rui Fonseca
Serviço de ORL do Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães

Correspondência

Pedro Salvador
josepedrosalvador@gmail.com

tumoral com taxa de recidiva inferior aos procedimentos conservadores de polipectomia.³ A introdução da cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) permitiu a abordagem minimamente invasiva destes tumores, com menor morbidade e taxa de sucesso semelhante ou superior.⁹ Atualmente, a CENS constitui a via de abordagem de eleição dos PIN.⁶⁻⁸ Para a maioria dos autores, a recidiva é atribuída a ressecção incompleta tumoral.^{6,8,10} Assim, é fundamental a ressecção subperiosteal do local de implantação.¹ Estão descritos vários fatores de risco associados a recidiva na literatura incluindo o tabagismo, estadiamento e localização do PIN.^{4,7,11-13} Os objetivos deste estudo incluem a análise das características da população com PIN, a avaliação dos resultados cirúrgicos e a identificação de fatores preditivos independentes de recidiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho e população do estudo: Estudo retrospectivo de doentes com diagnóstico de PIN submetidos a cirurgia primária entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2017 no Hospital de Guimarães. Foram excluídos papilomas exofíticos e oncócitos. Também se excluíram doentes com tempo de seguimento inferior a 12 meses.

Variáveis: Os dados demográficos avaliados incluíram a idade, género e presença de hábitos tabágicos. A avaliação clínica englobou a sintomatologia de apresentação e tempo de progressão dos sintomas. Foram colhidos dados imagiológicos e resultados histológicos pré e pós-operatórios. Cirurgicamente os doentes foram agrupados de acordo com o tipo de abordagem: endoscópica ou combinada (CENS associada a via externa no mesmo tempo cirúrgico). No período de *follow-up* foram registados a presença de recidiva e cirurgias de revisão.

Abordagem Cirúrgica: Na abordagem endoscópica, após *debulking* tumoral e identificação do local de implantação, realizou-se ressecção subperiosteal com recurso a broca diamantada. Sempre que a via endoscópica não permitiu

um controlo completo da neoplasia foram associadas abordagens externas.

Estadiamento: O estadiamento dos PIN foi realizado utilizando critérios clínicos, radiológicos e histológicos de acordo com a classificação de Krouse (tabela 1).¹⁴

Análise Estatística: A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão e as restantes por mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentagem. Os doentes foram categorizados de acordo com a presença ou ausência de recidiva. Utilizaram-se o teste de Qui quadrado e teste exato de Fisher para avaliar a associação estatística entre as variáveis categóricas e a presença de recidiva. As variáveis contínuas foram avaliadas com o teste *t* de amostras independentes ou teste de Mann-Whitney U de acordo com a normalidade da distribuição. Foi realizada análise de regressão logística multivariada para determinar variáveis independentes associadas a recidiva e a sua importância relativa. A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS, versão 24.0 for MacOS). O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Dados Demográficos: Este estudo incluiu 22 doentes submetidos a cirurgia primária por PIN, 14 dos quais do sexo masculino (63.6%), com um ratio masculino/feminino de 1,8:1. A idade média à apresentação foi de 58.2 ± 11.9 anos (mín.: 32, máx.: 79). O período de follow-up variou entre 12 e 144 meses, com tempo mediano de 36 ± 39 meses. A taxa de recidiva foi de 31.8% (n=7). Não se verificou influência estatisticamente significativa do género ($p=0.667$) ou idade ($p=0.443$) na recidiva. As características clínicas e a sua relação com a recidiva estão representadas na Tabela 2.

TABELA 1

Estadiamento de Krouse para papilomas invertidos nasossinuais

Estadiamento de Krouse	
Estadio I	Tumor totalmente confinado à cavidade nasal, sem extensão aos seios perinasais. O tumor pode localizar-se numa parede ou região da cavidade nasal, mas não pode haver extensão sinusal ou extra-nasal. Não existe malignidade associada.
Estadio II	Tumor envolve o complexo osteomeatal, seios etmoidais e/ou a parede medial do seio maxilar, com ou sem envolvimento da cavidade nasal. Não existe malignidade associada.
Estadio III	Tumor envolve as paredes lateral, inferior, superior, anterior ou posterior do seio maxilar, o seio esfenoidal e/ou o seio frontal, com ou sem envolvimento da parede medial do seio maxilar, seios etmoidais ou cavidade nasal. Não existe malignidade associada.
Estadio IV	Todos os tumores com extensão extranasal/extrasinusal a envolver estruturas contíguas ou adjacentes, como a órbita, compartimento intracraniano ou o espaço pterigomaxilar. Todos os tumores associados a malignidade.

TABELA 2

Características clínicas dos pacientes com PIN e análise de acordo com a presença de recidiva

	Total (n = 22)	Sem Recidiva (N = 15)	Recidiva (N = 7)	Valor de P
Idade				
	58.23 ± 11.94	59.60 ± 11.49	55.29 ± 13.28	0.44
Gênero				
Masculino	14 (63.6)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.67
Feminino	8 (36.4)	5 (62.5)	3 (37.5)	
Tabagismo				
Fumador	8 (36.4)	4 (50)	4 (50)	0.34
Não Fumador	14 (63.6)	11 (78.6)	3 (21.4)	
Exposição Ocupacional				
Sim	8 (18.2)	5 (62.5)	3 (37.5)	0.92
Não	14 (63.6)	10 (71.4)	4 (28.6)	
Estadiamento				
I	2 (9.1)	2 (66.7)	0 (0)	0.06
II	12 (54.5)	10 (83.3)	2 (16.7)	
III	8 (36.4)	3 (37.5)	5 (62.5)	
Precoce (I – II)	14 (63.6)	12 (85.7)	3 (21.4)	0.05
Avançado (III-IV)	8 (36.4)	3 (37.5)	5 (62.5)	
Extensão ao Seio Frontal				
Sim	6 (27.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.05
Não	16 (72.7)	13 (81.3)	3 (18.7)	
Abordagem Cirúrgica				
CENS	21 (95.4)	14 (66.7)	7 (33.3)	1.000
Combinada	1 (4.6)	1 (100)	0 (0)	

Fatores de Risco: O grupo de doentes fumadores (38.4%) apresentou taxa de recidiva superior comparativamente aos não fumadores, mas sem diferença estatisticamente significativa (50% vs. 21.4%, $p=0.343$). A exposição ocupacional a poeira inorgânica (madeira, têxtil e metalúrgica) foi identificada em 5 doentes (22.7%). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na frequência de recidiva de acordo com a exposição ocupacional (37.5% vs. 28.6%, $p=0.919$).

Apresentação Clínica: O sintoma de apresentação mais frequente foi a obstrução nasal unilateral, presente em 86.4% dos doentes, seguido de epistáxis (18.2%). A mediana do tempo de evolução da sintomatologia foi de 6 ± 8 meses (mín.: 1, máx.: 36). Todos os doentes realizaram tomografia computadorizada (TC) de seios perinasais e 18% estudo concomitante com ressonância magnética (RMN). Os seios perinasais mais frequentemente afetados foram os seios etmoidal e maxilar, em 81.8% e 54.5% respetivamente. Em 6 doentes houve extensão do PIN ao seio frontal, verificando-se nestes casos uma taxa de recidiva superior (66.7% vs. 18.7%, $p = 0.05$).

Estadiamento: Segundo o estadiamento de Krouse, 2 doentes (9.1%) foram classificados no estadio I, 12 doentes (54.4%) no estadio II e 8 doentes (36.4%) no estadio III. Não se verificaram casos no estadio IV. Dos 8 doentes no estadio III, 6 apresentavam envolvimento do seio frontal, num caso verificou-se extensão à parede posterior do seio maxilar e num caso ao seio esfenoidal. Os tumores em estadio avançado apresentaram taxa de recidiva superior comparativamente aos PIN em estadio precoce (62.5% vs. 21.4%, $p=0.05$).

Biópsia Pré-operatória: A biópsia pré-operatória foi realizada em 15 doentes (65.2%) e os resultados estão descritos na tabela 3. Verificaram-se 13.4% de resultados falsos-negativos. Não houve diferenças na taxa de recidiva entre os pacientes com e sem diagnóstico pré-operatório de PIN (33.3% vs. 28.6%, $p=0.612$).

Abordagem Cirúrgica e Análise Histopatológica: Em 21 doentes a abordagem foi endoscópica (95.5%) e um doente foi submetido a abordagem combinada (4.5%) com antróstomia maxilar anterior. Todos os doentes

TABELA 3

Resultado histológico da biópsia pré-operatória

Patologia	Número de casos (%)
Papiloma Invertido	12 (29)
Pólipos Inflamatórios	1 (43)
Papiloma Exofítico	1 (14)
Total	15 (100)

TABELA 4

Recidiva de PIN

Recidiva	Número de casos (%)	% Cumulativa
0 – 1 A	2 (28.6)	28.6
1 – 2 A	3 (42.9)	71.5
2 – 3 A	1 (14.3)	85.8
3 – 5 A	1 (14.3)	100

apresentaram diagnóstico definitivo de PIN. Verificou-se displasia em dois casos (9%) e não se verificou transformação maligna. Não se verificou relação significativa entre alterações histológicas e recidiva ($p=0.55$).

Recidiva: O intervalo de tempo mediano entre a cirurgia e recidiva foi de 24 ± 15 meses (mín.: 11, máx.: 72). A recidiva ocorreu nos primeiros 12 meses em 25% ($n=2$) e entre os 12 e os 24 meses em 37.5% ($n=3$). Apesar da maioria das recidivas ocorrerem nos primeiros dois anos de seguimento, com incidência cumulativa de 71.4%, registaram-se recidivas até 5 anos pós-operatoriamente (tabela 4).

Fatores Preditivos de Recidiva: Para avaliar os fatores preditivos de recidiva realizou-se análise de regressão logística múltipla (método *forward stepwise, likelihood ratio*). Foram consideradas as seguintes variáveis: género, idade, hábitos tabágicos, estadiamento de Krouse (precoce vs. avançado), localização no seio frontal e abordagem cirúrgica primária. O modelo contendo o estadiamento de Krouse foi significativo [$X^2(1) = 5.451$; $p = 0.020$, R^2 Cox & Snell = 22%, R^2 Nagelkerke = 31%]. De acordo com esta análise, os PIN com estadiamento de Krouse avançado apresentaram um risco relativo de recidiva 10 vezes superior (OR= 10, IC 95% 1.26 – 79.4, $p=0.029$). Não se identificaram outras variáveis independentes preditivas de recidiva.

DISCUSSÃO

No período do estudo foram submetidos a cirurgia primária 22 doentes com PIN. As características demográficas da nossa amostra são semelhantes a estudos prévios, que descrevem predomínio do sexo masculino (ratio de 2-5:1) e pico de incidência entre a 5ª e 6ª décadas^{1,2}. Tal como descrito na literatura, o género

e idade não influenciaram a taxa de recidiva.¹³ No nosso estudo, o tabagismo esteve associado a maior taxa de recidiva (50% vs. 21.4%, $p>0.05$) mas não foi um fator preditor de recidiva.¹⁵ Um estudo que incluiu 54 doentes com PIN, reportou maior taxa de recidiva no grupo de fumadores (42.9% vs. 8.5%).¹³ Para além de ser um fator etiológico de carcinoma epidermoide (CEC), os autores sugerem que a inflamação e edema da mucosa induzidas pelo tabaco contribuem para exérese incompleta e maior taxa de recidiva.¹³ Tal como em estudos prévios, a exposição ocupacional não foi um fator preditivo de recidiva.¹²

Os PIN, tal como outros tumores nasais, tendem a apresentar-se tardiamente com sintomatologia inespecífica.¹ A obstrução nasal unilateral foi a principal manifestação clínica. Não ocorreu nenhum diagnóstico incidental imagiológico, apesar de descritos na literatura em 4 – 23% dos casos.² Ao exame objetivo apresenta-se como neoformação unilateral, lobulada e de consistência firme, com superfície irregular e friável.¹ Contudo, numa minoria dos casos a avaliação endoscópica apenas revela a presença de pólipos nasais, com diagnóstico presuntivo de polipose nasal (PN) inflamatória. A análise histológica de doentes submetidos a CENS por PN revela PIN em 1% dos casos.¹

Os objetivos do estudo imagiológico incluem a avaliação da extensão tumoral, do local de origem do PIN e de sinais suspeitos de comportamento maligno.¹ Apesar de não existirem alterações patognomónicas, o PIN geralmente apresenta-se como uma massa unilateral com densidade de tecidos moles, geralmente centrada no meato médio e com extensão nasossinusal.² A TC é um ótimo método de imagem para identificar as alterações ósseas subjacentes. Os PIN causam remodelação e reabsorção óssea com adelgaçamento ósseo. A presença de destruição óssea indica um comportamento mais agressivo.¹⁶ Por outro lado, áreas de hiperostose focal parecem indicar o local

de implantação do PIN, com valor preditivo positivo de 89-95%.¹⁰ A obliteração parcial ou completa dos seios perinasais adjacentes induz a fenômenos inflamatórios secundários, que podem sobrestimar a extensão da doença.¹⁶ No nosso serviço o estudo das neofomações nasais é realizado por TC com contraste, reservando-se a RMN para casos com suspeita de complicação ou invasão de estruturas adjacentes.

Na RMN, os PIN apresentam iso- ou hipointensidade em sequências ponderadas T1 e hiperintensidade em sequências T2.¹⁶ O padrão “cerebriforme” característico, é evidente nas ponderações T2 e T1 após injeção de gadolínio¹, e ocorre em 80% dos casos.¹⁶ Este padrão relaciona-se com a invaginação encontrada na análise histológica e a sua perda pode estar associada à presença de carcinoma síncrono.¹⁶ Focos de necrose central são outro indicador de transformação maligna associada.¹⁶ A RMN tem um valor preditivo positivo de 70-90% e negativo de 93-100% no diagnóstico de PIN.¹⁷ A RMN é útil na diferenciação do PIN de alterações inflamatórias secundárias. Em sequências T2 o fluido é hiperintenso e os tecidos inflamatórios apresentam realce periférico após administração de gadolínio.¹⁷ Esta diferenciação é útil no planejamento cirúrgico, principalmente quando há envolvimento do seio frontal.¹⁸ As vias endoscópicas podem ser insuficientes para abordar PIN com localização lateral ou anterior no seio frontal.¹

A biópsia pré-operatória foi realizada após avaliação imagiológica para prevenir complicações intracranianas e hemorrágicas. Estão descritas na literatura taxas de falsos negativos na biópsia inicial até 17% devido a material insuficiente ou a biópsia de pólipos em detrimento do tumor, que podem coexistir.² A ausência de diagnóstico pré-operatório de PIN não influenciou a taxa de recidiva ($p=0,350$). Muitos dos doentes sem biópsia apresentavam diagnóstico presuntivo de PIN com base no estudo imagiológico, pelo que foram seguidos os princípios terapêuticos dos últimos. Tradicionalmente os PIN eram submetidos a abordagens conservadoras (polipectomia) com taxas de recidiva até 78%.¹ As abordagens externas permitiram exposição ampla dos seios perinasais e remoção da neoplasia em bloco, com melhoria dos resultados cirúrgicos. As técnicas de rinotomia lateral ou midfacial degloving eram consideradas o *goldstandard* terapêutico. Contudo as abordagens externas associam-se a maior hemorragia, morbidade e a alterações cosméticas. Em 1992 *Waitz e Wigand* descreveram o tratamento dos PIN com sucesso por via endoscópica. No seu estudo, obtiveram taxa de recidiva de 17% após CENS e 19% após abordagens externas.¹⁹ A cirurgia endoscópica é uma técnica com menor morbidade cirúrgica, sem incisões cutâneas externas e que permite maior preservação de mucosa. Com a maior experiência e evolução tecnológica, foi possível a ressecção endoscópica de tumores progressivamente mais extensos com taxas de recidiva semelhantes e/ou inferiores às observadas nas vias externas.¹

Na ressecção endoscópica dos PIN é fundamental a ressecção do local de implantação, geralmente recorrendo a broca diamantada para remover os remanescentes microscópicos da neoplasia. Deve ser enviado todo o material possível para análise histológica para excluir a presença de CEC. A maioria das recidivas ocorrem no local da lesão primária e devem-se a ressecção tumoral incompleta.^{6,10} Assim, alguns autores recomendam a realização de exame extemporâneo para assegurar a exérese tumoral com margens livres.⁷ A via endoscópica tornou-se na abordagem cirúrgica de eleição dos PIN.^{6,7} São vários os autores que comparam a eficácia destes tipos de abordagem e que corroboram a eficácia e reduzida morbidade da CENS no tratamento dos PIN.^{9,20} *Busquets et al* (2006) mostrou uma menor recidiva com CENS comparativamente às abordagens externas (12% vs 20%, $p < 0.001$).⁹ *Kim et al* numa metanálise recente reportou uma redução no risco de recidiva de 44% com abordagens endoscópicas comparativamente às externas.²¹ Na interpretação destes dados é importante ter em consideração que os PIN mais avançados, que tendencialmente apresentam maior recidiva, são geralmente abordados por via combinada/externa, o que pode influenciar a maior taxa de recidiva destas abordagens. *Attlmayr et al*, numa revisão sistemática que incluiu 1385 doentes reportou taxa de recidiva de 11.1% com abordagens endoscópicas, 12.0% com vias combinadas e 14.0% com abordagens externas, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.²²

No presente estudo, 95.5% dos doentes foram submetidos a exérese por cirurgia endoscópica nasossinusal, com taxa de recidiva global de 31.8%. A principal causa para a elevada taxa de recidiva relaciona-se com a ressecção incompleta do tumor.^{6,8} No nosso estudo verificámos que as recidivas ocorreram na região do tumor primário, o que favorece a existência de doença residual.¹⁰ A avaliação imagiológica pré-operatória é fundamental para avaliar o ponto de implantação do PIN, a extensão do tumor, e planejar a via de abordagem cirúrgica que permita a sua exérese com a menor morbidade possível.¹⁸ O reduzido número de RMN neste estudo (18%) pode ter limitado a avaliação pré-operatória da extensão do tumor, principalmente daqueles com extensão ao seio frontal.¹⁸ Apesar dos avanços tecnológicos, os papilomas invertidos com envolvimento do seio frontal mantêm-se um desafio terapêutico endoscópico devido aos limites anatómicos estreitos do recesso frontal e à proximidade a estruturas críticas.¹⁸ As abordagens endoscópicas de Draf IIb/III devem ser consideradas para assegurar a exposição adequada da lesão.⁸ Alguns autores mostram que a localização do PIN influencia o risco de recidiva.² No nosso estudo, houve uma tendência para maior recidiva nos PIN com extensão ao seio frontal (66.7% vs. 18.7%; $p=0.05$). Outros autores encontraram resultados semelhantes e associam o maior risco de recidiva (OR = 2.522, $p < 0.01$) a uma maior dificuldade técnica.²³ Apesar

de não ter existido associação significativa com a recidiva tumoral, este é um fator que deve ser considerado no planeamento cirúrgico.²⁴

As abordagens externas ou combinadas mantêm indicação perante determinadas características. Na presença de hiperpneumatização do seio frontal e PIN com extensão à parede lateral, o retalho osteoplástico permite melhor controlo da doença. Se ocorrer extensão ou implantação do PIN às paredes lateral, inferior ou anterior do seio maxilar, pode ser necessário complementar a via endoscópica com antróstomia maxilar anterior.²⁴ As abordagens externas também estão indicadas na presença de extensão extra-sinusal, quando existe neoplasia maligna associada ou na presença de estenose óssea do ducto frontonasal.⁹

A classificação de Krouse é o método de estadiamento mais usado e tem por base o grau de extensão e a presença de neoplasia maligna concomitante.¹⁴ No presente estudo, a avaliação da distribuição dos doentes com recidiva pela classificação de Krouse evidenciou uma taxa de recidiva superior no grupo de doentes em estadio avançado (III-IV) comparativamente aos estadios precoces (I-II) (62.5% vs. 21.4%, $p = 0.05$). Este grupo de doentes apresentou um risco relativo de recidiva superior (OR 10, $p=0.029$). Outros autores reportaram resultados semelhantes.^{3,20} Uma metanálise evidenciou aumento significativo do risco de recidiva em 51% dos PIN em estadio III comparativamente ao estadio II (OR=1.51, 1.09-2.09).²⁵ Contudo, outros estudos não encontraram relação entre o estadio de Krouse e a recidiva.⁷ Esta variação pode ser explicada pela heterogeneidade dos tumores no estadio III de Krouse, que inclui tumores com diferente prognóstico.²⁵ Neste estadio são incluídas neoplasias que envolvem a parede posterior do seio maxilar de mais fácil acesso comparativamente a tumores com extensão à parede lateral do seio frontal com maior dificuldade técnica.²⁵

Um estudo, avaliou o subgrupo de doentes em estadio III e obteve menor taxa de recidiva com abordagens externas (midfacial degloving 11.1%, rinotomia lateral 25.0%) comparativamente às endoscópicas (33.3%).²¹ A CENS é considerada a abordagem de eleição para PIN em estádios precoces (I-II) e para casos selecionados no estadio III.²¹ A taxa de recidiva de 31.8% obtida no nosso estudo, também pode estar relacionada com o uso reduzido de abordagens endoscópicas extensas e/ou vias combinadas na abordagem inicial de PIN estadio III de Krouse.

A avaliação anatomopatológica é essencial para estabelecer o diagnóstico definitivo e excluir alterações histológicas que podem variar desde atipia até CEC invasor. No nosso estudo verificámos taxa de displasia de 9% e não houve transformação maligna. Tal como documentado por outros autores, a presença de displasia não se associou a maior taxa de recidiva.³ Estão descritas taxas de transformação maligna entre 0% a 53%.¹ O CEC síncrono ocorre em doentes sem história prévia de

cirurgia e o CEC metácrono ocorre no local de um PIN benigno prévio.¹ Uma revisão dos resultados histológicos descritos na literatura, reporta atipia em 1.1%, displasia em 1.9%, carcinoma *in situ* em 3.4%, CEC síncrono em 7.1% e CEC metácrono em 3.6%.³

O tempo de *follow-up* mínimo recomendado é de 3 a 5 anos, mas alguns autores preconizam maior tempo de seguimento com base na presença de recidivas tardias e no risco de desenvolvimento de carcinoma metácrono.³ Apesar da maioria das recidivas ter sido diagnosticada até aos 3 anos de *follow-up* (71.4%), verificaram-se até 5 anos após a intervenção cirúrgica. Um estudo que incluiu 578 PIN, dividiu os doentes com base em tempo de *follow-up* inferior ou superior a 3 anos, e demonstrou que o grupo com maior tempo de seguimento apresentou maior taxa de recidiva (26,1% vs. 8,5%; $p<0.05$).²³ Para além disso, os carcinomas metácrónos ocorrem tardiamente com autores a descreverem o seu aparecimento 3 a 13 anos após o tratamento primário.³ Com base nestes pressupostos, na nossa opinião, o tempo de seguimento deve ser o mais prolongado possível e o exame endoscópico deve ser complementado por RMN sempre que existirem dúvidas diagnósticas. Muitos autores avaliam os doentes a cada 3-4 meses no primeiro ano, a cada 4-6 meses no segundo ano e posteriormente a cada 6 – 12 meses.²

Este estudo tem algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, com um tamanho amostral reduzido, no qual foram incluídas abordagens cirúrgicas por vários cirurgiões com diferente experiência cirúrgica.

CONCLUSÃO

O PIN é um tumor benigno com tratamento cirúrgico que apresenta elevada taxa de recidiva. O estadiamento de Krouse avançado relacionou-se com a recidiva. A abordagem cirúrgica deve ser escolhida de acordo com a localização e extensão do tumoral. Para tumores em estadios precoces (Krouse I e II) a abordagem endoscópica é o tratamento de eleição. Para tumores em estadios avançados (Krouse III e IV) deve ser ponderada a associação de uma abordagem externa, sempre que a localização da lesão não permita controlo endoscópico para exérese completa da neoplasia. Recomenda-se um *follow-up* prolongado, uma vez que as recidivas podem ser tardias e que existe risco de transformação maligna.

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 na publicação dos dados de doentes.

Conflito de Interesses

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

Financiamento

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

Referências Bibliográficas

- Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl.* 2010;22:1-143.
- Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133(5):337-341.
- 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.
- Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. *Laryngoscope.* 2020;130(3):590-596.
- Sbrana MF, Borges RFR, Pinna FR, Neto DB, Voegels RL. Sinonasal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019.
- Bugter O, Monserez DA, van Zijl FVWJ, Baatenburg de Jong RJ, Hardillo JA. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):67.
- Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology.* 2018;56(4):407-414.
- Goudakos JK, Blioskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(3):167-174.
- Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):476-482.
- 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.
- Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal Inverted Papilloma: Risk Factors for Local Recurrence After Surgical Resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(6):498-504.
- Minni A, Gera R, Bulgheroni C, et al. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: A Multivariate Retrospective Analysis of Factors Affecting Recurrence and Persistence. *Ear Nose Throat J.* 2019;145561319890454.
- Roh HJ, Mun SJ, Cho KS, Hong SL. Smoking, not human papilloma virus infection, is a risk factor for recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):79-82.
- Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope.* 2000;110(6):965-968.
- Sciarretta V, Fernandez IJ, Farneti P, Pasquini E. Endoscopic and combined external-transnasal endoscopic approach for the treatment of inverted papilloma: analysis of 110 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(7):1953-1959.
- Chawla A, Shenoy J, Chokkappan K, Chung R. Imaging Features of Sinonasal Inverted Papilloma: A Pictorial Review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016;45(5):347-353.
- Oikawa K, Furuta Y, Oridate N, et al. Preoperative staging of sinonasal inverted papilloma by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope.* 2003;113(11):1983-1987.
- Kasbekar AV, Swords C, Attlmayr B, Kulkarni T, Swift AC. Sinonasal papilloma: what influences the decision to request a magnetic resonance imaging scan? *J Laryngol Otol.* 2018;132(7):584-590.
- Waitz G, Wigand ME. Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas. *Laryngoscope.* 1992;102(8):917-922.
- Sautter NB, Cannady SB, Citardi MJ, Roh HJ, Batra PS. Comparison of open versus endoscopic resection of inverted papilloma. *Am J Rhinol.* 2007;21(3):320-323.
- Kim JS, Kwon SH. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017;127(1):52-58.
- Attlmayr B, Derbyshire SG, Kasbekar AV, Swift AC. Management of inverted papilloma: review. *J Laryngol Otol.* 2017;131(4):284-289.
- Kim DY, Hong SL, Lee CH, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study. *Laryngoscope.* 2012;122(3):487-494.
- Lombardi D, Tomenzoli D, Buttà L, et al. Limitations and complications of endoscopic surgery for treatment for sinonasal inverted papilloma: a reassessment after 212 cases. *Head Neck.* 2011;33(8):1154-1161.
- Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(11):1104-1110.