

# PAPILOMUL INVERTIT RINOSINUSAL – TUMORĂ BENIGNĂ CU POTENȚIAL DE MALIGNIZARE

*Rhinosinusal inverted papilloma – benign tumours with malignant potential*

Dr. Elena Roxana Osiac<sup>1</sup>, Conf. Dr. Andreea Didilescu<sup>2</sup>, Dr. Alina Oancea<sup>1</sup>, Dr. Bogdan Popescu<sup>1</sup>,  
Șef. Lucr. Șerban Berteșteanu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Cristian Radu Popescu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica ORL, Spitalul „Colțea“, București

<sup>2</sup>Disciplina de Embriologie, Facultatea de Medicină Dentară, UMF „Carol Davila“, București

## REZUMAT

**Introducere.** Papilomul invertit este un neoplasm epitelial benign rar, care ridică o serie de probleme terapeutice semnificative, din cauza unei rate ridicate de recidivă postoperatorie și a unui procent semnificativ de malignizare. Articolul reprezintă o trecere în revistă (review) a literaturii de specialitate cu privire la acest subiect și o prezentare a experienței Clinicii ORL Colțea referitor la papiloamele inversate asociate cu carcinomul scuamos.

**Tipul studiului.** Retrospectiv – 2007-2013 (7 ani).

**Metodă.** Din 36 de pacienți cu papilom schneiderian tratați în clinică, 8 au fost identificați cu papilom inversat asociat cu carcinom spinocelular.

**Rezultate.** Din cei 8 pacienți, 6 au prezentat carcinom după recidive de papilom inversat la 4,5 ani și 2 pacienți au asociat carcinomul ca și tumoră primară.

**Concluzii.** Un procent semnificativ de mare din papiloamele invertite, respectiv 22,2% în studiul nostru, au suferit transformare malignă a leziunii.

**Cuvinte cheie:** papilom invertit, recidivă, malignizarea papilomului, chirurgie

## ABSTRACT

**Introduction.** Inverted papilloma is a rare epithelial benign neoplasm which presents a number of significant therapeutic problems due to a high rate of postoperative recurrence and a significant percentage of malignancy. This article represents a review of the literature on this topic and a synthesis of Colțea ENT Clinic experience in inverted papilloma associated with squamous cell carcinoma (SCC).

**Study design.** Retrospective, between 2007 and 2013 (7 years).

**Methods.** Out of 36 patients with schneiderian papilloma treated in our clinic, 8 were identified with inverted papilloma associated with SCC.

**Results.** 6 patients had carcinoma after inverted papilloma recurrence at 4,5 years and 2 patients had SCC associated as a primary tumor.

**Conclusions.** A significant percentage of the inverted papillomas, respectively 22,2% in our synthesis, had malignant transformation of the lesion.

**Keywords:** inverted papilloma, recurrence, malignant papilloma, surgery

**ACKNOWLEDGEMENT.** This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839.

## INTRODUCERE

Papilomul schneiderian, descris pentru prima dată de către Ward în 1854, este o tumoră benignă

epitelială ce se dezvoltă din membrana respiratorie schneider a cavității nazale și a sinusurilor paranasale și care a reprezentat întotdeauna o provocare pentru chirurgia ORL tocmai din cauza agresivității

Author for correspondence:

Dr. Elena Roxana Osiac, Spitalul Clinic Colțea, B-dul I.C. Brătianu nr. 1, București

E-mail: elena.boghiu@hotmail.com

sale, contrară caracterului benign. Această agresivitate se manifestă prin 3 caracteristici proprii, și anume o tendință marcată de eroziune și distrucție tisulară și osoasă locală, prin recidive locale post-operatorii frecvente și prin posibilitatea de transformare malignă, cel mai frecvent în asociere cu carcinomul. Netratat, are un caracter extensiv și invaziv local, cu posibilitatea invaziei intracraniene, ceea ce poate determina în timp decesul pacientului (1). Din punct de vedere histologic, este caracterizat de tendința de creștere și dezvoltare spre interior și nu la suprafață (2). Foarte rar, în timpul embriogenezei poate apărea o migrație ectopică a membranei schneideriene de la nivel rinosinusal, ceea ce poate determina dezvoltarea ulterioară a unor papiloame sinonazale în zone precum faringe, sacul lacrimal sau urechea medie. Deși are numeroase denumiri în literatură, precum papilom cu celule tranzitionale, papilom fungiform, papilom epitelial sau papilom cu celule cilindrice, cele mai comune și utilizate denumiri sunt Papilom inversat și/sau Papilom schneiderian.

Nu este o tumoră des întâlnită, reprezentând doar 0,5-4% din toate tumorile rinosinuzale primare, iar papilomul inversat reprezintă 70% din papiloamele schneideriene. Marea majoritate a pacienților sunt diagnosticați în decadele 5-7 de viață, cu un peak în decada a 6-a, dar se poate dezvolta la orice vârstă, foarte rar la copiii și adulții tineri. Sexul masculin este afectat de 3 ori mai frecvent decât cel feminin. De cele mai multe ori apare unilateral, dar sunt și cazuri rare în care se dezvoltă bilateral. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul peretelui lateral al cavității nazale, la nivelul meatului mijlociu. Rar se dezvoltă de la nivelul vestibulului, septului, rinofaringelui, sinusurilor frontale și sfenoidale sau la nivelul sacului lacrimal. Simptomul cel mai comun este obstrucția nazală unilaterală, uneori însoțită de episoade repetate de microepistaxisuri. (1,2,8)

## ETIOLOGIE

Etiologia papilomului invertit a rămas încă neclară, precum și factorii responsabili pentru transformarea lui malignă. Alergiile, rinosinuzita cronică, infecțiile virale și toxinele din mediul înconjurător au fost îndelung studiate ca posibili factori etiologici. Teoria cu privire la etiologia alergică a papilomului nu a fost demonstrată. Cel mai frecvent, pacienții cunoscuți cu papilom inversat nu au istoric alergic de polipoză nazală, iar în ceea ce privește bilateralitatea leziunilor alergice, aceasta nu se menține în cazul papilomului inversat, în cele mai

multe cazuri leziunile fiind unilaterale (2). În plus, papilomul inversat are un aspect macroscopic diferit și nu răspunde la terapia antialergică sistemică și topică asemenea polipozei alergice. Sinuzita cronică care însoțește frecvent papilomul inversat este o complicație a acestuia, apărută din cauza blocării sistemului de drenaj sinusal de către formațiunea tumorală și nu o cauză a lui. Într-un studiu, Hyams și col. nu au găsit nici o dovadă a unei legături între apariția papilomului inversat, inflamația cronică și alergie (3), iar alt studiu (4) nu a evidențiat o relație între istoricul ocupațional și etiologia papilomului.

În schimb, teoria conform căreia diferite virusuri sunt implicate în etiologia papilomului inversat este susținută de o serie de studii, iar virusul cel mai frecvent implicat este virusul papiloma uman (HPV). Numeroase studii au identificat prezența HPV în mostrele de papilom invertit hibridizate in situ cu sonde ARN specific subtipurilor virale HPV 6, 11, 16 și 18. Subtipurile 6 și 11 sunt asociate cu leziuni papilomatoase benigne; în schimb, tulpinile 16 și 18 sunt considerate oncogenice (5,6) și se asociază cu transformarea malignă a papilomului inversat.

## HISTOLOGIE

Papilomul inversat este o tumoră caracterizată de o proliferare epitelială digitiformă care se invaginează în corion și dă acest aspect inversat. Macroscopic, are aspectul unui polip neregulat, friabil, de consistență mai dură comparativ cu un polip inflamator și sângerând la atingere. Culoarea variază de la roz pal-albicios la roșu și prezintă o translucență diminuată în comparație cu polipii inflamatori. Deși locul exact de origine este greu de determinat, din cauza stadiilor avansate în care se stabilește diagnosticul, cel mai frecvent loc de origine este reprezentat de peretele lateral nazal. (7)

Din punct de vedere microscopic, aspectul caracteristic este de îngroșare hipercelulară a epitelului de suprafață, cu invaginări în stroma subiacentă. Denumirea tumorii se justifică prin faptul că prezintă cripte cu dispoziție subepitelială ce se găsesc în continuitatea epitelului de suprafață. La nivelul epitelului neoplazic pot exista microchisturi cu mucus. Epiteliul de suprafață poate fi scuamos, respirator, cu celule tranzitionale sau o combinație a acestora. Celulele prezintă minime atipii nucleare și mitoze tipice situate la nivelul stratului bazal. Stroma prezintă adesea modificări inflamatorii cronice cu zone de fibroză (8), dar este lipsită de caracterul mixoid-edematos ce apare în polipoza alergică, precum și de eozinofilia caracteristică acestora (9).

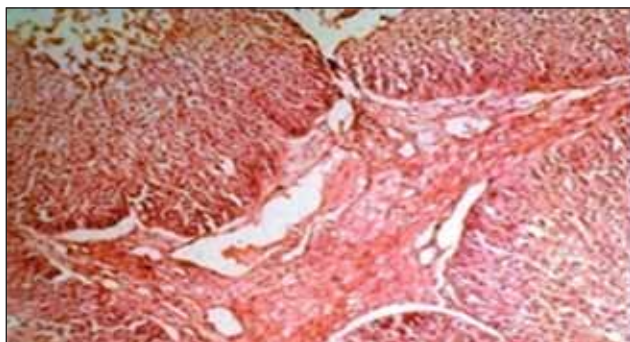
Papiloamele sinonazale se împart din punct de vedere histologic în 3 categorii:

– *Papilomul inversat*, care are caracteristic un model de creștere endofitic și se dezvoltă aproape exclusiv pe peretele lateral nazal, la nivelul antrului maxilar sau în sinusul etmoid și reprezintă 70% din totalul papiloamelor sinonazale;

– *Papilomul fungiform*, care are caracteristic un model de creștere exofitic și se dezvoltă preponderent din septul nazal, la locul de joncțiune între mucoasa cilindric-ciliată respiratorie și epiteliul scuamos;

– *Papilomul cilindric (columnar)*, care se mai numește papilom oncocitic și are cea mai redusă incidență, reprezentând 3-5% din totalul papiloamelor rinosinusale. Apare la pacienți mai în vârstă comparativ cu celelalte două categorii și se poate dezvolta atât pe septul nazal, cât și pe peretele lateral nazal.

Recidivele locale sunt foarte frecvente (în medie 40% – între 33%-74%) și depind în mare măsură de abordul chirurgical ales, iar riscul malignizării este de 10-15% (10) – Fig. 1.



**FIGURA 1.** Papilom inversat malignizat – aspect microscopic

Excizia limitată prin polipectomie intranasală, turbinectomie, etmoidectomie sau antrostomie anterioară prezintă o rată a recurențelor de 41-78%, pe când rinotomia laterală cu maxilectomie medială/etmoidectomie prezintă o rată a recurențelor de doar 0-14%.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic este sugerat de prezența masei tumorale intranasale unilaterale asociată cu obstrucție nazală, rinoree și epistaxisuri repetate și obiectivat prin examene endoscopice rinosinusale și radiologice reprezentate de radiografia standard, CT-ul rinosinusal și/sau RMN-ul care are o sensibilitate crescută la analiza țesuturilor moi, în scopul diferențierii tumorii de leziunile postobstructive.

Având în vedere caracterul invaziv la nivel osos, CT-ul este de mare utilitate, evidențiind extinderea tumorală și permițând un plan terapeutic chirurgical. În schimb, certitudinea diagnosticului este dată doar de biopsia tumorală și examenul histopatologic al piesei.

## TRATAMENT

Tratamentul principal al papilomului inversat este rezecția chirurgicală completă, iar calea de abord aleasă de mulți chirurghi este cea externă, tocmai pentru un control mai bun al rezecabilității lezionale. Lipsa rezecției totale se asociază cu recidive repetate, iar primul care a emis și demonstrat această ipoteză a fost Ringertz (21) în anul 1938.

Tehnica cea mai frecventă este de maxilectomie medială prin rinotomie laterală cu rezecția în bloc a tumorii și a peretelui lateral nazal (11). Scopurile unei intervenții chirurgicale reușite sunt expunerea suficient de mare pentru o rezecție completă a tumorii, lipsa restului tumoral în marginile de rezecție și minimalizarea deformărilor cosmetice faciale, mai ales în acest caz, când tumora este una benignă. Se mai folosesc aborduri clasice conservatoare precum abordul intranasal sau asocierea acestuia cu tehnica Caldwell-Luc și rinotomia Denker, care au un rezultat cosmetic foarte bun, dar care au o rată a recidivelor mai mare, de 40-80%. În ultimii 10-15 ani au apărut procedee chirurgicale moderne de abord endoscopic rinosinusal al papilomului inversat, care oferă avantajul unei vizualizări directe a leziunii, al unor complicații postoperatorii reduse, o recuperare mai rapidă și un rezultat cosmetic superior abordurilor externe (12). Efectuate cu o indicație operatorie corectă, dată mai ales de stadiul tumoral și executată corect de chirurghi cu experiență în chirurgia endoscopică rinosinusală, această abordare prezintă o rată de risc și de recidivă apropiată celor pe care o înregistrează intervențiile deschise. O contraindicație certă a abordului endoscopic este extensia tumorală în sinusul frontal și la nivelul peretelui lateral al sinusului maxilar. În continuare există numeroase controverse și dezbateri cu privire la tratamentul chirurgical al papilomului inversat – chirurgie deschisă *versus* chirurgie endoscopică.

Tratamente medicale precum imunoterapia, chimioterapia (Mitomicina C) și/sau tratamente antivirale nu și-au dovedit încă complet eficacitatea și sunt în continuare în studii.

## PAPILOMUL INVERSAT MALIGNIZAT

Există o asociere variabilă a papilomului rinosinusal cu carcinomul într-un procent de aproximativ

10-15%. Malignizarea papilomului se asociază cel mai frecvent cu carcinomul scuamos spinocelular, dar există și cazuri de transformare în adenocarcinom sau carcinom cu celule mici. Leziunea malignă se poate dezvolta din papilom sau poate coexista cu papilomul. (13,14)

S-a observat că pacienții care prezintă papiloame malignizate se caracterizează prin vârsta mai înaintată și sunt preponderent de sex masculin, în comparație cu cei fără malignizarea leziunii. Dintre pacienții cu papilom rinosinusal care dezvoltă cancer, mai frecvent afectați sunt fumătorii. În ceea ce privește momentul apariției leziunilor canceroase la nivelul papilomului, acestea se pot dezvolta sincron sau metacron.

Transformarea malignă este cel mai des întâlnită la papiloamele cilindrice (14-19%), urmate de papiloamele inversate (5-10%), iar cele exofitice dezvoltate la nivelul septului nazal nu se transformă malign. Nu s-a demonstrat nici o legătură între numărul de recidive sau intervalul dintre acestea și transformarea malignă (15). Zonele de malignitate sunt caracterizate de atipii marcate, un raport nucleocitoplasmatic crescut, nucleoli bine individualizați și numeroase mitoze atipice în straturile de suprafață și mijlocii, absența polarității și celule discheratozice.

Nu s-au descoperit parametrii cerți care să permită o identificare a pacienților cu risc crescut de recidivă sau malignizare, dar numeroasele studii au încercat să descopere dacă există o serie de parametri predictivi ce pot fi identificați în histologia tumorală a pacienților care au prezentat recidive și transformări maligne. În acest sens, un colectiv de cercetători din Japonia (Katori H., Nozawa A., Tsukuda M.) a făcut o serie de cercetări, iar dintre acestea amintim trei, respectiv:

1. Studiul *Markeri ai transformării maligne în papilomul inversat sinonazal* (16), care urmărește determinarea statusului HPV, expresia EGRF și TGF-alfa și indexul Ki-67 în papilomul exofitic, papilomul invertit, papilomul invertit cu carcinom și carcinomul scuamos invaziv; s-a observat că există o creștere semnificativă a EGFR și TGF- $\alpha$  la pacienții cu papilom invertit cu displazie severă, papilom invertit cu carcinom și carcinom scuamos spinocelular invaziv în comparație cu pacienții cu displazie ușoară sau cu mucoasă nazală normală. Concluziile studiului au fost că leziunile precanceroase ale papilomului inversat s-au asociat cu niveluri ridicate de EGFR și TGF- $\alpha$ , iar infecția cu HPV poate fi un eveniment timpuriu într-un proces cu mai multe etape de transformare malignă a papilomului inversat.

2. Aceeași autori, dar într-un alt studiu (17), au demonstrat o creștere semnificativă a mutației genelor p21 și p53 în papilomul inversat cu displazie severă, papilomul cu carcinom și carcinomul invaziv în comparație cu pacienții control cu mucoasa nazală nemodificată. S-a constatat, de asemenea, o creștere semnificativă a displaziei la papiloamele inversate în care a fost prezentă o infecție HPV 6/11 și HPV 16/18 comparativ cu papiloamele HPV 6/11 și 16/18-negative.

3. În cel de-al treilea studiu care a avut ca obiectiv identificarea parametrilor histopatologici care ar putea prezice recurența și dezvoltarea de carcinom în papilomul inversat, autorii au concluzionat că indicatori de prognostic negativ au fost hipercheratoza, hiperplazia celulelor epiteliale scuamoase și indicele mitotic ridicat (18). În acest studiu au fost analizate caracteristicile histopatologice în 39 de cazuri de papilom inversat, folosind următorii parametri: locul de origine al tumorii, prezența invaziei osoase, prezența polipilor inflamatori, raportul endofitic/exofitic al leziunilor, raportul epiteliu neoplazic/stromă, prezența de hiperkeratoză, prezența hiperplaziei epiteliale scuamoase, indicele mitotic, numărul de celule mucoase și numărul de eozinofile.

Rezultatele studiului au arătat că **malignitatea** a fost legată de: prezența invaziei osoase, lipsa polipului inflamator, creșterea raportului epitelului neoplazic în dauna stromei, creșterea hiperkeratozei, prezența hiperplaziei epiteliale scuamoase, creșterea indicelui mitotic, scăderea numărului de eozinofile.

**Recidivele multiple** (fără transformare malignă) au fost corelate cu: originea în sinusurile frontale, creșterea hiperkeratozei, prezența hiperplaziei epiteliale scuamoase, creșterea indicelui mitotic.

**Comportamentul clinic benign** a fost legat de prezența polipului inflamator și absența hiperkeratozei.

În ceea ce privește managementul clinico-terapeutic al acestor tumori există două mari probleme, și anume tendința la recidivă și transformarea malignă în carcinom. Pentru a evita cât mai mult dezvoltarea uneia sau ambelor posibilități menționate mai sus, papilomul invertit trebuie tratat chirurgical ca o tumoră malignă, respectiv trebuie făcute rezecții tumorale radicale. Din păcate, faptul că se practică o chirurgie rezecțională radicală nu garantează lipsa dezvoltării unei recidive ulterioare. De aceea, pacienții cunoscuți cu papilom inversat vor beneficia de o urmărire postoperatorie îndelungată și atentă, menită să monitorizeze evoluția locală și să descopere eventualele viraje spre malignizare tumorală. (19,20) În cazul dezvoltării unui carcinom



pe un papilom inversat sau dacă acestea sunt descoperite simultan, tratamentul chirurgical rezecțional va fi completat cu radioterapie.

Concluzionând, studiile de specialitate din literatură cu privire la papilomul rinosinusal malignizat nu sunt suficient de mari, descriind doar mici cohorte, astfel încât nu s-au putut trage concluzii clare privind etiologia și prevenția evoluției spre malignizare a unui papilom inversat.

## PAPILOM RINOSINUSAL MALIGNIZAT

### Studiu retrospectiv – Clinica ORL Colțea 2007-2013

**Obiectivul** studiului retrospectiv desfășurat în Clinica ORL Colțea în perioada 1 ianuarie 2007 – 1 decembrie 2013 a fost să identifice și să descrie caracteristicile pacienților cu papilom schneiderian malignizat rinosinusal, precum și să urmărească evoluția lor. În acest scop, din baza de date a clinicii ORL Colțea s-au identificat toți pacienții cu papiloame schneideriene rinosinusale tratați în clinică și cei care au fost diagnosticați per primam cu carcinom spinocelular asociat sau dezvoltat pe papilom inversat și tratați.

### Material și metodă

**Pacienți.** Între anii 2007-2013, în Clinica ORL Colțea au fost diagnosticați și tratați un număr de 637 de pacienți cu afecțiuni tumorale rinosinusale atât benigne, cât și maligne. Marea lor majoritate a fost reprezentată de patologii inflamatorii polipoidă rinosinusală. Din totalul pacienților menționați, 114 au fost diagnosticați cu neoplazii maligne rinosinusale, iar 36 au avut confirmare histopatologică de papilom rinosinusal schneiderian.

Criteriile de includere au fost următoarele:

1. pacienți cu documente medicale complete;
2. examen histopatologic cu diagnostic de certitudine de papilom rinosinusal schneiderian în diferitele lui forme și papilom rinosinusal malignizat;
3. pacienți cu papilom malignizat cu un minim follow-up de 36 de luni (diagnosticați, tratați și urmăriți postoperator în perioada 2007-2010).

Criterii de excludere – nu s-au luat în studiu pacienții cu neoplazii maligne rinosinusale de altă natură histopatologică și care nu au beneficiat de urmărirea postoperatorie mai sus menționată.

Având în vedere caracterul recidivant și posibilitatea de malignizare a acestuia, cei 36 de pacienți cu papilom inversat tratați au fost urmăriți prin controale repetate pe perioade îndelungate și s-au depistat malignizări la 6 dintre ei, iar doi pacienți au fost diagnosticați histopatologic cu carcinom spinocelular pri-

mar dezvoltat pe un papilom invertit. În concluzie, lotul pacienților cu papilom rinosinusal malignizat diagnosticat și tratat în clinica noastră și care au îndeplinit criteriile de includere în intervalul de timp 2007-2010 a fost de 8 subiecți.

**Metodă.** S-au studiat toate foile de observație și de control ale pacienților recrutați și s-au reținut următoarele date – vârsta, sexul, antecedentele personale patologice, simptomatologia și examenul clinic ORL la prezentare, timpul scurs de la primul simptom până la stabilirea diagnosticului, rezultatul examenului histopatologic. Studiul a fost centrat pe cei 8 pacienți cu diagnosticul de Papilom Inversat Malignizat. La acești pacienți au fost studiate, în afară de datele menționate anterior, localizarea și stadializarea TNM, tratamentul chirurgical și oncologic multimodal asociat, prezența recidivelor și decesele înregistrate. Pacienții cu papilom inversat au fost urmăriți pe o perioadă medie de 63 de luni (între 2003-2013), iar pacienți cu papilom inversat malignizat au fost urmăriți pe o perioadă medie de 46,5 luni, diagnosticul de malignitate fiind stabilit între anii 2007 și 2010.

### Rezultate și discuții

În perioada 2007-2013, în clinica ORL Colțea au fost diagnosticați și tratați un număr de 36 de pacienți cu papilom schneiderian – 1 caz (2,7%) cu papilom oncotic, 9 cazuri (25%) cu papilom fungiform și restul de 26 de cazuri (72,2%) cu papilom inversat. Toți cei 36 de pacienți au fost diagnosticați, tratați și monitorizați pe o perioadă de 10 ani (2004-2013). În intervalul 2007-2013, 8 (22,2%) dintre aceștia au prezentat caractere maligne ale leziunii, toți asociind carcinom scuamos spinocelular. Șase (75%) din cei 8 au avut primul diagnostic de papilom inversat fără carcinom și au dezvoltat ulterior, la o medie de 4,5 ani, malignizarea leziunii papilomatoase, iar la 2 pacienți (25%) s-a pus diagnosticul de neoplazie malignă primară asociată unui papilom inversat. Din totalul de 36 de pacienți aflați în studiu, 15 (41%) au prezentat între una și trei recidive locale postoperatorii, iar la 6 dintre aceștia, recidiva s-a asociat cu transformarea malignă a papilomului, respectiv 16%.

Vârsta medie de apariție a neoplaziei maligne a fost de 61-62 de ani, cu o abatere standard de 12,53 și un interval de vârstă cuprins între 45 și 77 ani. În ceea ce privește sexul, cel masculin a predominat (5 cazuri la bărbați *versus* 3 cazuri la femei). În marea majoritate a studiilor retrospective (7,10,20,) care includ un număr important de pacienți, vârsta medie de apariție a papilomului schneiderian este între 52 și 59 de ani. În studiul nostru, vârsta medie de apariție a papilomului inversat malignizat este mai mare,

respectiv de 61-62 de ani, predominând sexul masculin.

Istoricul de fumător a fost prezent la 6 cazuri (75%) din 8, în acord cu datele de literatură, care incriminează tabagismul cronic ca factor etiologic al papilomului inversat și mai ales a transformării maligne a acestuia. Dintre antecedentele personale patologice, am acordat atenție deosebită prezenței unor stări de imunosupresie care ar putea avea legătură cu etiologia virală a papilomului inversat, și anume cu prezența HPV și am constatat că 2 pacienți au prezentat hepatită cronică virală B și respectiv C, un pacient a suferit nefrectomie și colecistectomie, iar un pacient a prezentat carcinom de bază de limbă și perete posterior faringian operat și radiotratat în antecedente.

Spre deosebire de pacienții cu neoplazii maligne rinosinusale la care perioada de timp scursă de la primul simptom până la prezentarea la spital este destul de lungă, de aproximativ 8 luni, la acești pacienți, perioada a fost mai scurtă, cu o medie de 3,5 luni și o abatere standard de 1,41. Acest lucru se explică prin controalele repetate de care au beneficiat pacienții inițial tratați de papilom inversat și prin atenția și educația proprie a unui pacient trecut printr-o afecțiune tumorală rinosinusală operată.

Din punct de vedere al localizării, toate cazurile au fost unilaterale, un pacient a prezentat leziunea strict endonazală pe peretele lateral, 3 pacienți au avut leziuni sinusale maxilare, la nivelul antrului maxilar, iar restul de 4 au fost diagnosticați în faze avansate, când tumora era extinsă în mai multe sinusuri (maxilar și etmoid). Menționăm că la un caz s-a descoperit invazie intraorbitală tumorală. Extensia tumorală a fost stabilită prin examen clinic și endoscopic rinosinusal, precum și cu ajutorul investigațiilor imagistice. La 7 cazuri a fost stabilit prin CT rinosinusal și la un singur caz prin RMN craniofacial.

În ceea ce privește stadializarea, ST I – 1 pacient (12,5%), ST II – 3 pacienți (37,5%), ST III – 3 pacienți (37,5%) și ST IV – 1 pacient (12,5%). Stadiile au fost stabilite de T-ul din stadializarea TNM, întrucât nici un pacient nu a prezentat metastaze ganglionare sau la distanță la prezentare. Având în vedere localizarea limitată, pacientul cu tumora endonazală (ST I) a beneficiat de chirurgie endoscopică rinosinusală (12,5%). Toți ceilalți pacienți au fost tratați prin metode clasice de chirurgie deschisă; astfel, la 2 pacienți (25%) cu tumora limitată la nivelul sinusului maxilar s-a intervenit prin procedeu Caldwell-Luc, iar la 5 pacienți (62,5%) cu leziuni extinse s-a optat pentru rinotomie paralateronazală cu maxilectomie medială și etmoidectomie. În ceea ce privește managementul terapeutic, 3 pacienți (37,5%) cu stadiul I și II de boală au beneficiat doar de chirurgie rezecțională, la 4 pacienți

(50%) s-a asociat radioterapia postoperatorie, iar la un singur pacient (12,5%) s-a aplicat și tratament chimioterapic.

Șase pacienți cu papilom malignizat au dezvoltat această leziune după o medie de 4,3 ani de la primul diagnostic de papilom inversat. În perioada de timp studiată, de 46,5 luni, un singur pacient (16,6%) a prezentat recidivă după tratamentul pentru papilom malignizat, iar la 3 pacienți (37,5%) s-a instalat decesul. Rata de supraviețuire după diagnosticul de malignitate a fost în medie de 44,25 luni.

## CONCLUZII

Papilomul schneiderian rinosinusal este o proliferare neoplazică benignă atipică (spre stroma bazală), rar întâlnită, despre care putem spune că are un comportament malign prin cele 3 caracteristici proprii, și anume agresivitate locală marcată cu capacitatea crescută de invazie a țesuturilor din jur, inclusiv osoase, tendința marcată la recidivă și posibilitatea transformării maligne a leziunii. Este o provocare permanentă pentru specialiștii în chirurgia capului și gâtului, care trebuie să aleagă abordul chirurgical optim astfel încât să reducă cât mai mult ratele de recidivă și de malignizare, dar să asigure și rezultate bune în ceea ce privește aspectul morfofuncțional și estetic, având în vedere că totuși este o tumoră benignă.

Este mai des întâlnit la vârste adulte, în decadele 5-7 de viață, cu un maxim în decada 6 și o predominanță masculină de 3:1.

Din etiopatogenia sa reținem legătura între apariția acestei neoplazii și prezența unei infecții HPV pozitive, cu tulpinile 6 și 11 în leziunile benigne și tulpinile 16,18 prezente în leziunile maligne. Alți factori incriminați în malignizarea leziunilor sunt prezența invaziei osoase, lipsa polipului inflamator, creșterea raportului epitelului neoplazic în dauna stromei, creșterea hiperkeratozei, prezența hiperplaziei epiteliale scuamoase, creșterea indicelui mitotic, scăderea numărului de eozinofile.

Prezența recidivei papilomului inversat într-un procent semnificativ (15-70%) are legătură cu rezecția incompletă a tumorii și într-un procent semnificativ (10-15%) recidiva se asociază cu apariția carcinomului spinocelular.

Tratamentul principal este cel chirurgical și constă în excizii cât mai largi, monobloc, care să respecte limitele oncologice, chiar dacă nu este dovedită histopatologic o asociere cu carcinomul. Metoda chirurgicală preferată este maxilectomia medială și etmoidectomia prin rinotomie paralateronazală. În stadii inițiale de boală și cu o indicație corect stabilită, se poate opta pentru o chirurgie

endoscopică (FESS) care, în aceste condiții, are un procent asemănător de recidive, dar o serie întregă de avantaje – sângerare redusă intraoperatorie, vizualizare directă a leziunii și a rezecției acesteia, recuperare mai rapidă, lipsa cicatricelor faciale, reducerea numărului complicațiilor postoperatorii.

Histologia pozitivă pentru leziune malignă și stadiul avansat de boală necesită o asociere a terapiei chirurgicale cu cea oncologică, respectiv radio- și chimioterapie. În caz de metastazare ganglionară laterocervicală, se recomandă și iradierea grupelor ganglionare cervicale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Segal K., Atar E., Mor C., Haz-El G. Inverting Papilloma of the nose and the paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1986; 96:394-398.
2. Mendenhall W., Hinerman R., Malyapa R., et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30:560-563.
3. Hyams V.J. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1971;80:192-206
4. Phillips P.P., Gustafson R.O., Facer G.W. The clinical behavior of inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. Report of 112 cases and review of the literature. *Laryngoscope* 1990.100.463-9.
5. Respler D.S., Jahn A., Pater A., et al. Isolation and characterization of papillomavirus DNA from nasal inverting (schneiderian) papillomas. *Ann Oto Rhinol Laryngol*. Mar-Apr 1987; 96:170-3.
6. Weber R.S., Shillitoe E.J., Robbins K.T., et al. Prevalence of human papillomavirus in inverted nasal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan 1988; 114(1):23-6.
7. Vrabec D.P. The inverted schneiderian papilloma. A 25-year study 1994.104.582-605.
8. Anghel I., Anghel A., Bărbuceanu E., et al. Inverted papilloma. *Practica Medicală* 2011; 6.30-34
9. Calcaterra T.C., Thompson J.W., Paglia D.E. Inverting papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1980. 90.53-60.
10. Lesperance M.M., Esclamado R.M. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma. *Laryngoscope* 1995;105:178-83.
11. Buchwald C., Nielsen L.H., Nielsen P.L., et al. Inverted papilloma: a follow-up study including primarily unacknowledged cases. *Am J Otolaryngol* 1989;10:273- 81.
12. Sukenic M.A., Casiano R. Endoscopic medial maxillectomy for inverted papilloma of the paranasal sinuses: value of the intraoperative endoscopic examination. *Laryngoscope* 2000; 110:39-42.
13. Keshma H.K., Kessis T., Hruban R.H. Human papilloma virus in sinonasal papilloma and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*.1992;102:973-6.
14. Futuma Y., Shinohara T., Sano K., et al. Molecular study of the human papilloma virus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavities and the paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1991;101:79-85.
15. Kim K., Kim D., Koo Y., Kim C.H, et al. Sinonasal carcinoma associated with inverted papilloma: a report of 16 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. Aug 18 2011
16. Katori H., Nozawa A., Tsukuda M. Markers of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma *Eur J Surg Oncol*. 2005 Oct; 31(8):905-11
17. Katori H., Nozawat A., Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Eur J Surg Oncol* 2006 May;18(4):300-5
18. Katori H., Nozawa A., Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2006 Feb; 126(2):214-8.
19. Tanvetyanon T., Qin D., Padhya T. et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma: report of 6 cases with systematic review and pooled analysis, *American Journal of Otolaryngology* 2009; 30. 38-43.
20. Raveh E., R. Feinmesser, T. Shpitzer, et al. *Israel J. Med. Sci.*, 32 (1996) 1162.
21. Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol* (Stockh). 1938; 27(Suppl):31-42.