

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGÍA Y RADIOBIOLOGÍA

Caracterización Clínico-patológica y epidemiológica del papiloma invertido nasosinusal en el INOR 1999-2009.

Clinical-pathological and epidemiological characterization of nasosinusal inverse papiloma in the ORNI, 1999-2009.

Lidia Rosa Cutiño Montero¹.

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, para caracterizar el espectro clínico, anatomopatológico y epidemiológico del papiloma invertido, desarrollado en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (en lo adelante INOR), en el periodo enero 1999 a diciembre 2009. El universo de estudio, estuvo conformado por 17 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de papiloma invertido nasosinusal, los cuales fueron intervenidos mediante técnicas abiertas, practicándose rinotomías laterales y maxilarectomías parciales o totales según la necesidad. La recolección de la información se obtuvo revisando las historias clínicas de estos pacientes y revisando los libros de recogida de datos de anatomía patológica y del salón de operaciones. Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico. La carencia de información y caracterización del objeto de estudio conforman el antecedente fundamental de la presente investigación. La autora no pretende abarcar aquí todo el campo de la investigación, sino que el mismo forma parte de un diseño investigativo de mayor envergadura.

Descriptores DeCS: **PAPILOMA INVERTIDO /epidemiología;** **PAPILOMA INVERTIDO /cirugía;** **PAPILOMA INVERTIDO/diagnóstico;** **CAVIDAD NASAL /patología**

ABSTRACT

In the present paper it was performed a descriptive retrospective research to characterize the clinical, pathological, anatomical and epidemiological spectrum of the inverse papilloma, developed at the Oncological and Radiobiological National Institute(ORNI), since January 1999 to December 2009. The universe was made by 17 patients with pathological and anatomical diagnosis of nasal sinus inverse papilloma which were assisted through open techniques, practicing partial or total lateral rhinotomies and maxillary surgery according to their needs. The picking of information was obtained checking the clinical antecedents of these patients and checking the data books of pathologic anatomy and the surgery room. The results were under statistics analysis. The lack of information and characterization of the object of study established the main antecedent of this investigation. The author does not pretend to involve here the whole investigation; instead it is a part of a wide research design.

KEY WORDS: **PAPILLOMA, INVERTED /epidemiology;** **PAPILLOMA, INVERTED /surgery;** **PAPILLOMA, INVERTED/diagnosis;** **NASAL CAVITY /pathology**

INTRODUCCIÓN

La membrana de Schneider o mucosa respiratoria ciliada, es un derivado ectodérmico localizado en el tercio superior de la cavidad nasal y los SPN; esta constituye sitio de origen de tres tipos morfológicos distintos de papilomas, a los cuales se conocen como, papiloma invertido, papiloma oncocítico o papiloma exofítico y en forma general papilomas schneiderianos. El papiloma invertido es un derivado de dicha membrana, el cual en su crecimiento, prolifera invaginándose en el interior del estroma epitelial (1).

La primera publicación del objeto de estudio la realizó Ward, en Londres, en el año 1854 (2) y la primera descripción anatomopatológica detallada la realizó Billroth, en 1855, denominándolo carcinoma viliforme (3). Ringertz, en 1938, enfatizó acerca de su crecimiento invertido por debajo del estroma y de la transformación metaplásica del epitelio columnar similar al carcinoma cilíndrico, razón por la que lo nombra, papiloma de células transicionales (4), Fechner y Alford lo asocian a la malignización en 1968 y Respler y Ogura, en 1987, relacionan su etiología con el HPV serotipos 6, 11, 18 y 57 (5, 6). Debido a sus controversiales características clínicas, histológicas y evolutivas ha recibido diversas nomenclaturas, tales como, sinusitis papilar hipertrófica, papiloma de Ewing, papiloma de células transicionales, papiloma de células cilíndricas, papiloma schneideriano, pólipo con metaplasia invertida, papiloma epitelial, epitelioma papilar escamoso, fibroma papilar, carcinoma viliforme, carcinoma papilar del epitelio respiratorio o carcinoma de células cilíndricas (1-6). Esta diversidad de nombres refleja la variada interpretación histológica de esta entidad nosológica, cuyo rango se extiende, desde una enfermedad inflamatoria, hasta una verdadera neoplasia maligna y cuya denominación más apropiada sería papiloma invertido schneideriano.

En la siguiente tabla, se muestra la incidencia del papiloma invertido a nivel mundial, según estudios realizados por diferentes investigadores; de esta se concluye, que se trata del diagnóstico histológico más frecuente entre los papilomas schneiderianos.

Incidencia del papiloma schneideriano.

<i>Autor</i>	<i>Total casos</i>	<i>P. Invertido</i>	<i>P. Oncocítico</i>	<i>P. Exofítico</i>
Hyams (7)	315	149	10	156
Michaels and Young (8)	191	139	16	36
Buchwald et al. (9)	82	58	5	19

Sarkar et al. (10)	35	24	9	2
Weiner et al. (11)	105	82	2	21
TOTAL	728	452	42	234

Fuente de la autora.

Histológicamente, se describe a este tumor como un papiloma epitelizado, con islotes epiteliales en el interior del mismo, los cuales se acompañan de metaplasia severa, rodeado de tejido conectivo, con una membrana basal intacta y crecimiento endofítico por debajo del estroma epitelial. Las mitosis no son numerosas y si se presentan aparecen en la zona basal o parabasal del epitelio (7).

De todas las hipótesis elaboradas, actualmente, la teoría viral es la más aceptada. A través de distintos estudios genéticos (técnicas de inmunoperoxidasa, análisis de reacción de las cadenas polimerasas, hibridación in situ), se ha determinado la presencia del Virus del Papiloma Humano (HPV), particularmente los serotipos 6 y 11, menos frecuente 16 y 18 y excepcionalmente el 57 (5, 6, 8) y el virus del Epstein Barr (EBV), los cuales se han asociado a la severidad de la lesión y a la frecuencia de recurrencia; en otras investigaciones, se han buscado otros factores predictivos de recurrencia y malignidad como sobre expresión del p53 (9-13).

Esta entidad, afecta mayormente al sexo masculino entre la quinta y séptima década de la vida, con la particularidad de ser muy infrecuente en niños; la presentación en edades muy jóvenes, podría ser un factor de riesgo en la aparición de un mayor porcentaje de recurrencias (2, 7). Su relación con la exposición a poluciones ambientales u ocupacionales, antecedentes alérgicos, inflamaciones crónicas y hábitos tabaquillos se menciona en múltiples estudios, pero aún no está totalmente confirmada esta hipótesis (14, 15).

Localización:

El papiloma invertido, predominantemente proviene de la pared nasal lateral, en la región del cornete medio o del receso etmoidal y se extienden secundariamente al seno etmoidal y maxilar, con menos frecuencia afecta al seno frontal y esfenoidal. Se han reportado casos de lesiones aisladas de SPN, sin involucrar la cavidad nasal y también lesiones primarias del septum nasal, las que se asocian con menos frecuencia a las recurrencias y transformaciones malignas, además, excepcionalmente aparece en sitios tan infrecuentes como oído medio y mastoides, faringe y saco lagrimal, lo cual sugiere una migración ectópica de la membrana

schneideriana durante la embriogénesis pudiendo provocar papilomas aberrantes en sitios contiguos al tracto naso sinusal (14).

Aunque estas lesiones son mayoritariamente unilaterales, se reportan casos de lesiones bilaterales y multicéntricas, por erosión y perforaciones septales, de una entidad primariamente unilateral (4).

Cuadro Clínico:

El síntoma más común es la obstrucción nasal, pero esta se puede acompañar de secreciones nasales, epistaxis, anosmia, dolor de cabeza (fundamentalmente de localización frontal) epífora, próptosis y diplopia, el dolor es una manifestación inicial rara y se reporta solo en un 10% de los casos y cuando ocurre se asocia a infección secundaria o transformación maligna (14, 16).

Al examen físico, el papiloma invertido no presenta aspecto distintivo y se presenta como un tumor rosado, café o grisáceo, no translucido, blando o moderadamente firme, similar al crecimiento de un pólipo, pero con una superficie irregular.

Los hallazgos radiológicos, de esta entidad, varían según la extensión de la misma. En etapas tempranas, se presenta como una lesión que afecta solo los tejidos blandos, con una densidad similar a la de la cavidad nasal y los SPN; más tarde, se extiende y aparece como una opacidad unilateral, que involucra uno o varios SPN y se expande o desplaza estructuras adyacentes. Por presión, erosiona al hueso y puede destruirlo por invasión asociada a la malignización, dando lugar a un carcinoma invasivo asociado al papiloma invertido (14, 16, 17).

Papiloma invertido y carcinoma:

El papiloma invertido ocasionalmente, sufre transformación, en especial hacia carcinoma epidermoide y con menor frecuencia a carcinoma verrucoso, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma fusocelular o de células claras o como adenocarcinoma (7, 15).

La incidencia de transformación maligna de este tumor, oscila entre un 2 y 50%, pudiendo encontrarse carcinomas sincrónicos y metacrónicos. En esta transformación, los carcinomas pueden mostrar todos los grados de diferenciación, exhibiendo un amplio rango de comportamiento biológico y pudiendo variar desde un in situ, con muy pocas consecuencias, hasta otros potencialmente agresivos y metastizantes.

Los carcinomas, aparecen dentro del papiloma y se evidencian los cambios histológicos, observándose zonas desde una displasia, al carcinoma in situ y al carcinoma francamente invasivo (7, 15, 18-23). No existe una correlación demostrada, entre el número de recurrencias

locales y el desarrollo de carcinomas; sin embargo, existen estudios, que muestran el poder carcinogénico del HPV, el cual es mayor para los subtipos 16 y 18, que para los 6 y 11, así como, de la sobre expresión de la proteína p 53, la que puede ser utilizada por su especificidad, como agente predictivo de lesiones con riesgo de malignización (8-14, 24-29).

Diagnóstico diferencial:

Este, debe ser realizado, con los pólipos nasales con metaplasia escamosa, con el hamartoma Adenomatoides del Epitelio Respiratorio (REAH) y con el carcinoma invasivo. El pólipo nasal con metaplasia escamosa, se muestra como un espesamiento e hialinización de la membrana basal, con un componente importante de glándulas seromucinosas normales y ocasionalmente, un gran número de células inflamatorias en el estroma, la superficie epitelial del pólipo nasal es delgada y contiene muchos mucocitos, sin la típica migración epitelial de neutrófilos que aparece en el papiloma invertido.

En el REAH, el tumor se presenta primariamente en la porción posterior del septum nasal, compuesto de numerosas glándulas a nivel del epitelio respiratorio y rodeado de una membrana basal espesa e hialina, hallazgos que no aparecen en el papiloma invertido.

Por su parte, el carcinoma invasivo se distingue por el pleomorfismo celular, mitosis atípicas, perlas córneas, pérdida de la membrana basal y la invasión estromal asociada a la respuesta inflamatoria desmoplásica (24-29).

Pronóstico y factores predictivos:

Aunque histológicamente benignos, estos tumores presentan un crecimiento potencialmente ilimitado y cualquier negligencia, puede provocar una morbilidad considerable y hasta la muerte por extensión a estructuras vecinas. Intentar reseccionar las lesiones intranasales mediante tironeamiento y avulsiones, tiene como resultado, la recurrencia o persistencia con un rango de 0 a 74%(15-18).

Se prefiere, como tratamiento para las lesiones mayores, a la rinotomía lateral y maxilarectomía parcial o total, con remoción meticulosa de toda la mucosa del SPN afectado, abordaje que logra cifras de recurrencia inferiores al 20% (17, 25, 27, 29).

En lesiones pequeñas y bien seleccionadas, puede ser efectiva una remoción menos agresiva, usando cirugía endoscópica naso sinusal. La típica recurrencia en estos tumores, aparece alrededor de 2 a 3 años del tratamiento, aunque, en algunos casos, demora mucho más. Intentar la correlación entre hallazgos histológicos y riesgo de recurrencia muestra resultados

variables. Así tenemos, que lesiones con actividad mitótica prominente y displasia, no muestran un incremento en el riesgo de recurrencia y malignización. No obstante, la displasia, en especial de moderada a severa, demanda realizar una evaluación microscópica minuciosa de todos los segmentos resecados, para evitar que pasen inadvertidos pequeños focos de carcinoma.

Desde el punto de vista clínico, las características más trascendentales y debido a las cuales, esta entidad suscita múltiples revisiones y estudios multicéntricos, son en primer lugar el elevado número de recidivas, que en las series analizadas varía de 0 a 80% y en esta variabilidad podrían influir las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas en su tratamiento, el estadiaje y el tiempo de seguimiento. En segundo lugar y quizás el elemento más importante que marca el pronóstico, es la posibilidad de malignizarse, la cual varía en los distintos estudios entre un 5 y un 56% (14-21).

En Cuba, existe poca experiencia en el estudio del papiloma invertido y no encontramos en la literatura nacional, elementos para la comparación de los datos estadísticos que nos permitan evaluar, si el mismo tiene características epidemiológicas y clínico patológicas, que lo asocien a lesiones malignas o no; de cualquier manera este primer análisis, como informe preliminar de los pacientes con papiloma invertido atendidos en el instituto, debe servir como punto de partida para facilitar el diseño de futuros estudios, que permitan utilizar la experiencia en la práctica rutinaria.

OBJETIVOS

Caracterizar el espectro clínico, anatomopatológico y epidemiológico del papiloma invertido naso sinusal en el INOR, desde Enero 1999 a Diciembre 2009.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de realizar una caracterización clínica, anatomopatológica y epidemiológica del papiloma invertido, en el INOR, durante el periodo de enero 1999 a diciembre 2009. El universo de estudio, estuvo conformado, por 17 pacientes con diagnóstico clínico patológico de papiloma invertido. Todos los pacientes, fueron intervenidos mediante técnicas abiertas por rinitomía paralateronasal y maxilarectomías parciales o totales, procediéndose a la exéresis amplia de la lesión con margen de seguridad.

Obtención de la información

Se realizó una amplia revisión bibliográfica en bibliotecas, sitios Web, literatura nacional e internacional, acerca del tema; los datos relacionados con los pacientes, se obtuvieron, revisando las historias clínicas y los libros de registro de datos de anatomía patológica y salón de operaciones. Se creó una base de datos a los efectos de la investigación en SPSS.

Operacionalización de variables:

Las variables operacionalizadas fueron clasificadas como clínicas, analizando la edad, sexo, antecedentes de patología nasal, hábitos tóxicos, cuadro clínico, localización de la lesión, residiva y exposición ambiental; anatomopatológicas y epidemiológicas.

Procesamiento estadístico:

Se utilizaron, como medidas de resumen estadístico, las frecuencias absolutas y relativas y se aplicó el chi cuadrado en algunas tablas de contingencia. Para el análisis y discusión de los datos obtenidos, se conformaron tablas de doble entrada y los resultados, fueron comparados con la literatura actualizada, se emitieron conclusiones y recomendaciones al margen de los hallazgos.

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El papiloma invertido naso sinusal es una entidad, que debido a dos de sus principales características clínicas, como son la recurrencia y su potencial malignización, ha sido un tema sumamente investigado y discutido y a pesar de ello no existe aún un consenso en su etiología, ni en la terapia más adecuada.

Fueron revisados 17 pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico de papiloma invertido naso sinusal, el grupo de edades que predominó fue de 41-60, con un 70,6% de frecuencia (ver tabla 1) y una media de edades de 52 años, de ellos 12 eran hombres y 5 mujeres (ver tabla 2). Coincidiendo con la literatura revisada que plantea mayoritariamente afectado al sexo masculino en una proporción 3 a 1 y de la cuarta a la séptima década de la vida (2, 7, 14, 18, 24-36). Al realizar las tablas de contingencia de estas variables, con la incidencia de recidivas y de transformación maligna, se obtuvo correlación entre las recidivas y la edad con valores estadísticamente significativos (ver tabla 3).

No encontramos en el estudio, pacientes con lesiones localizadas en la cavidad nasal exclusivamente, sino que en todos los casos, la lesión se extendía a las zonas adyacentes, así encontramos un 29,4% localizadas en fosa nasal y seno maxilar, 47,1% en fosa nasal, seno maxilar y seno etmoidal y 23,5% en fosa nasal, seno maxilar, seno etmoidal y extensión a la cavidad orbitaria (ver tabla 8) todos los casos fueron unilaterales, pero multicéntricos, lo que es del criterio de la autora, se pueda explicar debido a que el análisis se realiza en un centro de atención terciaria de salud, donde llegan pacientes mayoritariamente tratados, por lo cual asumimos se traten de lesiones residuales. De esta manera, el sitio anatómico más afectado fue la cavidad nasal y en segundo lugar el seno maxilar, lo cual en parte no coincide con los estudios revisados, los que señalan en segundo lugar el seno etmoidal (4, 14, 16, 17, 26, 27, 29, 37, 38, 39).

Al realizar la relación de contingencia, de esta variable con el índice de recidivas y de transformación maligna, los resultados fueron estadísticamente significativos, lo cual pudiera estar relacionado con la agresividad de esta entidad cuando se comporta como un proceso maligno (ver tablas 4 y 5).

A todos los pacientes se les practicaron cirugías abiertas, mediante abordajes paralateronasaes, llevando a cabo las excéresis de las lesiones mediante maxilarectomías, que según la clasificación del INOR fueron 5 maxilarectomías de infra-mesoestructura, 8 maxilarectomías mediales y de infra-mesoestructura y 4 maxilarectomías totales extendidas a la cavidad orbitaria (ver tabla 6); este tipo de técnica es defendida por muchos autores, debido a los elevados rangos de recurrencias que se obtienen cuando se realizan excéresis por vías naturales o endonasaes, señalando como ventajas de las mismas, que brindan una excelente visualización del campo operatorio, posibilidad de abordar aquellas lesiones difíciles de extirpar, logrando un margen oncológico aceptable, pero con la desventaja, de su agresividad y de los desfavorables resultados estéticos; en los últimos años, se reporta el aumento de las publicaciones con cirugía endoscópica y la disminución de las recurrencias del papiloma (14, 15, 17, 25, 28-32, 35-37, 40).

A la totalidad de los casos se les ha efectuado un seguimiento, desde el momento de la intervención hasta la actualidad y encontramos solo 3 recidivas, para un 17,6% de frecuencia, dato que se muestra respaldado por la revisión bibliográfica, ya que se reportan cifras de 10-20% de recurrencias, mediante cirugías abiertas(14-21, 25, 28, 29, 37, 38-40) mientras aparecen de 41-78% de recurrencias empleando técnicas endonasaes (15, 24, 26, 29), dos de estas recurrencias, se presentaron a los siete meses y una a los 16 meses del seguimiento (ver tabla 7).

De acuerdo a los estudios de anatomía patológica, en 14 muestras se encontraron hallazgos de benignidad que corroboraban el diagnóstico, mientras que solo 3 presentaban cambios

histológicos de malignidad que lo asociaban al carcinoma epidermoide para un 17,6% (ver tabla 8) y la correlación de estas variables arrojó resultados estadísticamente significativos (ver tabla 9). Los estudios internacionales reportan un rango de malignización aproximada de 2-50% relacionándolo a factores genéticos o localmente agresivos (7, 15, 16, 18, 20-23, 37, 38, 40).

CONCLUSIONES

El papiloma invertido, es una lesión que debe ser sospechada ante la existencia de una masa de aspecto polipideo, especialmente unilateral, en pacientes del sexo masculino, de la cuarta a la sexta década de la vida. De todas las hipótesis etiológicas elaboradas, actualmente la teoría viral es la más aceptada, dentro de las exploraciones realizadas a nuestros pacientes no se ha determinado la presencia de HPV, pero es de la opinión de la autora, que ante todas las evidencias expuestas, sería importante realizar este estudio en los afectados, lo cual nos podría orientar a un pronóstico más acertado de esta enfermedad.

Dado el índice de recidivas y de transformación maligna, nos obliga a inclinar la balanza de la decisión terapéutica a las cirugías abiertas, es decir mantener el protocolo de tratamiento actual, ya que nos ofrece garantías de haber logrado una escisión total del tumor así como realizar un seguimiento a largo plazo que permita detectar las recurrencias y tratarlas adecuadamente.

ANEXOS

Tabla 1. Distribución de pacientes con papiloma invertido según grupo de edades. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Grupo de edades	Frecuencia	%
20-40	2	11.8
41-60	12	70.6
61 Y MÁS	3	17.6
Total	17	100.0

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 2. Distribución de pacientes con papiloma invertido según género. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Género	Frecuencia	%
FEMENINO	5	29.4
MASCULNO	12	70.6
Total	17	100.0

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 3. Tabla de contingencia distribución de variables según recidiva y grupos de edades. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Grupos de edades	Recidiva					
	No	%	Si	%	Total	%
21-40 A	2	14,3	0	0	2	100
41-60 A	11	78,6	1	33,3	12	100
61 A y más	1	7,1	2	66,7	3	100
Total	14	82,4	3	17,6	17	100

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 4. Tabla de contingencia distribución de variables según resultado de anatomía patológica y localización de la lesión. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Localización	Hallazgos de A. Patológica					
	Benigno	%	Maligno	%	Total	%
Nasomaxilar	5	100	0	0	5	100
Nasomaxilo-etmoidal	8	100	0	0	8	100
Nasomaxilo-etmoidorbitario	1	25	3	75	4	100
Total	14	82.4	3	17.6	17	100

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 5. Tabla de contingencia distribución de variables según recidiva y localización de la lesión. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Localización de la lesión	Recidiva
---------------------------	----------

	No	%	Si	%	Total	%
Naso maxilar	5	100	0	0	5	100
Nasomaxilo etmoidal	7	87,5	1	12,5	8	100
Nasomaxilo etmoidorbitario	2	50	2	50	4	100
Total	14	82,4	3	17,6	17	100

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 6. Distribución de pacientes con papiloma invertido según cirugía practicada. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Cirugía. Practicada	Frecuencia	%
M. Infra-Meso	5	29.4
M. Medial-Infra-Meso	8	47.1
M. Total ext órbita	4	23.5
Total	17	100.0

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 7. Distribución de pacientes con papiloma invertido según recidiva. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Recidiva	Frecuencia	%
NO	14	82.4
SI	3	17.6
Total	17	100.0

Tabla 8. Distribución de pacientes con papiloma invertido según hallazgo de anatomía patológica. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Hallazgo A. Patológica	Frecuencia	%
BENIGNO	14	82.4
MALIGNO	3	17.6
Total	17	100.0

Fuente: Historia Clínica.

Tabla 9. Tabla de contingencia distribución de variables según resultado de anatomía patológica y recidiva. Serie de casos. INOR 1999-2009.

Recidiva	Hallazgo A. Patológica					
	Benigno	%	Maligno	%	Total	%
No	13	92,9	1	7,1	14	100
Si	1	33,3	2	66,7	3	100
Total	14	82,4	3	17,6	17	100

Fuente: Historia Clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lampertico P, Russel WO, MacComb WS (1963), Squamous papiloma of the upper respiratory epithelium. Arch Pthol 75: 293-302.
2. Ward N.A mirror of the practice of medicine and surgery n the hospitals of London. London hospital Lancet 1854; 2:480-2.
3. Brown B. The Papillomatous tumours of the Nose. J Laryngol Otol1964; 58:889-96.
4. Ringertz N. Pathology of malignant tumours arising in nasal and paranasal cavities and maxilla. Acta Otolaryngol 1938; 27:31-42.
5. Respler DS, Jahn A, Pater A, Pater MM (1987) Isolation and characterization of papilloma virus DNA from nasal inverted papillomas Ann Otol Rhmol i aryngol, 96 170 172.
6. Ogura H, Fuzlwara T, Hamaya K, Salto R (1995) Detecnon ofhuman papilloma v-rus 57 in a case of inverted nasalpapdlomatosis m Japan Eur Arch Otorhmolaryngol, 252 type (8)513-5.
7. Hyams VJ (1971). Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 80: 192-206.
8. Rajeevan MS, Swan DC, Nisenbaum R,et al Epidemiologic and viral factors sociated with cervical neoplasia in HPV-16-positive women. Int J Cancer 2005; 115:114–20.

9. Gunnell AS, Tran TN, Torrang A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2141–7.
10. Ndoye A, Dolivet G, Leroux A y cols. Eradication of p53-mutated head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) xenografts using nonviral p53 gene therapy and photochemical internalisation (PCI). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 24: Abst. 3155.
11. Herrero R. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):47-51.
12. Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, et al. Smokers at higher risk for undetected antibody for oncogenic human papillomavirus type 16 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:915–20.
13. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and human papilloma virus infection are associated with malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *J Surg Oncol* 2006; 93:80–5.
14. Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, et al. Relationship between cigarettes smoking and human papilloma virus types 16 y 18 DNA Load. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2009; 18 (12) December 2009.
15. Tolstrup J, Munk C, Thomsen BL, et al. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1114–9.
16. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* 2008; 82:1053–8.
17. Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, et al. Human papillomavirus type 18 DNA load and 2-year cumulative diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia grades 2-3. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:153–61.
18. Mohanty R, Dubey KP, Das SK, Chawla SC. Sinonasal inverted Schneiderian papilloma a Clinical report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2004; vol 56. No 2, April-June 2004.
19. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safely and efficacy. *Am J Otolaringol* 2001; 22: 87-89.
20. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1528–33.

21. Chao J-C, Fang S-Y. Expression of epidermal grow factor receptor in the inverted papilloma and squamous cell carcinoma of nasal cavity. *Eur arch Otorhinolaryngol* (2008) 265: 917- 922.
22. Christian VA, Partrick JB (2007) Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:95–98.
23. Leon B (2002) Schneiderian Papillomas and Nonsalivary Glandular Neoplasms of the Head and Neck. *Mod Pathol* 15(3):279–297.
24. Simen-Kapeu A, Kataja V, Yliskoski M, et al. Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:745–51.
25. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 2008; 37:536–46.
26. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:723–35.
27. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191:1796–807.
28. Knowles MA, Habuchi T, Kennedy W, Cuthbert-Heavens D (2003) Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene TSC1 in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 63:7652–7656.
29. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1045–52.
30. Xi LF, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, Cherne SL, Schiffman M. Human papillomavirus types 16 and 18 DNA load in relation to coexistence of other types, particularly those in the same species. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2507–12
31. Han JK, Smith TL, LoenriT, et al. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope* 2001; 111:1395-1400.
32. Lund VJ. Optimun management of inverted papilloma. *J Laryngol Otol* 2000; 114 (3): 194-7.
33. Klimek T, Atai E, Schubert M, Glanz H. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses . Clinical data, surgical strategy and recurrences rates. *Acta Oto-Laryngol (Scand)* 2000; 120 (2): 267-72.

34. Bertrand B, Eloy P, Jorissen M, et al. Surgery of inverted papillomas under endoscopic control. *Acta Oto-Rhino-Laryngológica Belg* 2000; 54 (2): 139-50.
35. Keles N, Deger K. Endonasal endoscopic surgical treatment of paranasal sinus inverted papillomas-first experiences. *Rhinology* 2001; 39 (3): 156-9.
36. Thorp MA, Oyarzabal-Amigo MF, Du Plessis JH, Sellars SL. Inverted papilloma: A review of 53 cases. *Laryngoscope* 2001; 111: 1401-1405.
37. Lyngdoh NC, Ibohal TH, Marak IC. A study on the clinical profile and management of inverted papilloma. *IJO & HNS*. 2006; Vol. 58, No 1, Jan- March 2006.

38. Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, et al. Pulmonary inverted Schneiderian papilloma causing high serum levels of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma-Associated antigens report of a case. *Surg today* 2007; 37: 790-793.
39. Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, et al. Pulmonary inverted Schneiderian papilloma causing high serum levels of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma-Associated antigens report of a case. *Surg today* 2007; 37: 790-793.
40. Knowles MA. Molecular pathogenesis of bladder cancer. *Int J Clin Oncol* (2008) 13: 287-297.

ⁱ Especialista 1er grado en Otorrinolaringología. Profesora Instructora.