

Universidad Central de Venezuela



Facultad de Medicina



**Comisión de Estudios de Postgrado
Maestría y Doctorado Individualizado**

Tesis Doctoral en Ciencias de la Salud

**Clínica, endoscopia, imagenología e histopatología
en el manejo de los Papilomas Rinosinusales.**

Dr. Aderito De Sousa Fontes

Caracas; 3 de Diciembre del 2021

ÍNDICE

PORTADA DE LA PRESENTACIÓN

PREÁMBULO 4

1. Abreviaturas. 4
2. Resumen. 5
3. Abstract. 7

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN 8

1. Justificación e importancia. 9
2. Antecedentes de la investigación. 10
3. Marco teórico. 11
 - a. Historia de los PRS. 12
 - b. Epidemiología de los PRS. 14
 - c. Etiología de los PRS. 14
 - d. Presentación clínica de los PRS. 15
 - e. Diagnóstico endoscópico e imagenológico de los PRS. 17
 - f. Histopatología de las PRS. 21
 - g. Manejo clínico idóneo de los PRS. 26
 - h. Estadificación de los PRS. 27
 - i. Tratamiento de los PRS. 27
 - j. Evolución y pronóstico de los PRS. 34

CAPITULO II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	36
1. Hipótesis de la investigación	36
2. Objetivos:	
a. General.	36
b. Específicos.	36

MATERIAL Y MÉTODOS	39
1. Tipo de estudio y población analizada.	37
2. Procedimiento muestral.	38
3. Variables estudiadas.	38
4. Aspectos éticos considerados.	39
5. Análisis estadístico aplicado.	40
6. Conflicto de interés y financiamiento de la investigación	40

CAPITULO III

RESULTADOS	41
-------------------	-----------

CAPITULO IV

DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES	98
APORTES DE LA INVESTIGACIÓN	99
REFERENCIAS	100
AGRADECIMIENTOS	111

PREÁMBULO

Abreviaturas

PRS: Papilomas Rinosinuales.

SPN: Senos paranasales

TC: Tomografía computada.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

PI: Papiloma invertido.

PF: Papiloma fungiforme.

PO: Papiloma oncocítico.

VPH: Virus papiloma humano

RTIM: Radioterapia de intensidad modulada.

RVAM: Radioterapia en volumen de arcos modulados.

QT: Quimioterapia

EIS: Escala de índice de sospecha.

IS: Índice de sospecha



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina y el Consejo de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela, para examinar la **Tesis Doctoral** presentada por: **ADERITO DE SOUSA FONTES**, titular de la Cédula de Identidad **5.223.986**, bajo el título **“CLÍNICA, ENDOSCOPIA, IMAGENOLÓGÍA E HISTOPATOLOGÍA EN EL MANEJO DE LOS PAPILOMAS RINOSINUSALES”**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído el trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 03 de diciembre del 2021, para que el autor del mismo lo defendiera en forma pública, mediante una exposición oral resumida de su contenido bajo la modalidad de presencialidad remota utilizando la plataforma Zoom, luego de lo cual el autor respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por los miembros del jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina.

2.- Finalizada la defensa de la **TESIS DOCTORAL**, el jurado decidió por unanimidad **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado constituye un aporte original y significativo en el manejo de la patología tratada en este trabajo, basada en una experiencia clínica prolongada y sólida, analizada de forma clara y concienzuda, cumpliendo de manera rigurosa y sistemática con los preceptos metodológicos de una investigación clínica sobresaliente, que aporta elementos firmes de convicción sobre la información acumulada recabada en la literatura sobre el estudio de los Papilomas Rinosinusaes hasta la presente fecha. Destacan la fortaleza que aporta el número de casos que constituyen la serie estudiada, cumpliendo rigurosamente los criterios de inclusión y dando valor al principio de la medicina basada en evidencia. Otro aspecto significativo destacado, es la calidad del seguimiento de los pacientes incluidos en la serie, lo cual dio solidez a los procedimientos clínicos y quirúrgicos descritos en la investigación.

3.- El jurado decidió otorgar por unanimidad al presente trabajo la calificación de **EXCELENTE** por considerarlo de excepcional calidad destacando que, en la redacción de la tesis y su correspondiente presentación y defensa, el autor demostró un amplio dominio conceptual y una excelente organización de las ideas expresadas. Basados en estos motivos, los miembros del jurado decidieron también otorgar a la tesis presentada de manera unánime, la distinción especial de las menciones **Honorífica** y de **Publicación**.

En fe de lo cual se levanta la presente **ACTA** en Caracas el día 03 del mes de diciembre de 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuando como jurados:

Prof. Dr. Enrique López Loyo
Facultad de Medicina UCV
Academia Nacional de Medicina
Jurado Principal

Prof. Dr. Rafael Muçi Mendoza
Facultad de Medicina UCV
Academia Nacional de Medicina
Jurado Principal

Prof. Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry
Facultad de Medicina UCV
Academia Nacional de Medicina
Jurado Principal

Prof. Dr. Nelson Urdaneta Lafée.
Facultad de Medicina UCV
Academia Nacional de Medicina
Jurado Principal

Prof. Dr. Nicolás Bianco C.
Vicerrector Académico UCV
Tutor - Coordinador

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: Caracas, 7 de abril de 2022

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS
DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, *Aderito De Sousa Fontes*, Cl. N° 5.223.986 autor de la tesis doctoral **CLÍNICA, IMAGENOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA EN EL MANEJO DE LOS PAPILOMAS RINOSINUSALES**, Presentado para optar: al Título de **Doctor en Ciencias de la Salud**

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Si autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de 1 año</i>
<input type="checkbox"/>	<i>No autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique: Si autorizo</i>	

Firma autor

Aderito De Sousa Fontes
C.I. N° 5.3223.986
e-mail: *aderitodesousa@gmail.com*

En Caracas, a los 7 días del mes de Abril de 2022

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

Resumen

Objetivos: Evaluar la correlación entre hallazgos endoscópicos, de imagenológicos e histopatológicos en pacientes con papilomas rinosinuales (PRS), en un centro de atención Otorrinolaringológica terciaria privada.

Material y métodos: 103 pacientes con PRS, fueron estudiados a lo largo de 28 años, evaluando datos demográficos, características clínicas, hallazgos endoscópicos, radiológicos e histopatológicos, origen anatómico, extensión de la enfermedad, tratamientos realizados, recurrencias y seguimiento a largo plazo.

Resultados: Todos los pacientes fueron evaluados endoscópicamente, imagenológicamente con TC y RMN con contraste e histopatológicamente y los resultados fueron correlacionados minuciosamente. Todos los pacientes con PRS presentaron pólipos nasales endoscópicamente e imágenes tomográficas de opacificación coincidentes con el hallazgo endoscópico. La Hiperostosis focal fue observada en el 79% de los casos y la erosión de paredes óseas se apreció en el 84% de los casos. Las imágenes con patrón contorneado cerebriforme por RMN fueron identificadas en el 86% de los estudios.

Los reportes histopatológicos señalados fueron de 67% para PI, el 30% para PF y 3% para PO. El 33% de los pacientes tuvieron enfermedad recurrente y el 3% presentaron malignidad asociada.

La correlación de los hallazgos endoscópicos e imagenológicos mostraron un nivel de exactitud diagnóstica para los PRS con una media global promedio del 90%. Se analizaron estadísticamente los niveles de predicción, probabilidad de influencia y fiabilidad diagnóstica para este tipo de neoplasias a través de una EIS correlativa cuantitativa inédita, como herramienta de orientación diagnóstica.

Conclusiones: La correlación exhaustiva de los estudios endoscópicos, imagenológicos e histopatológicos fueron decisivas para su diagnóstico oportuno y permitieron identificar lesiones asintomáticas de manera significativa. La experiencia analizada propició la elaboración de un algoritmo de manejo integral de estas neoplasias.

Palabras claves: Pólipos nasales, Neoplasia nasosinusal, Papiloma rinosinusal. Papiloma Invertido, Papiloma Fungiforme, Papiloma Oncocítico.

Abstract

Objectives: To evaluate the correlation between endoscopic, imaging and histopathological findings in patients with sinonasal papillomas (SP), in a private tertiary otolaryngology care center.

Material and methods: 103 patients with SP were studied over 28 years, evaluating demographic data, clinical characteristics, endoscopic, radiological, and histopathological findings, anatomical origin, extent of the disease, treatments performed, recurrences, and long-term follow-up.

Results: All patients were studied endoscopically, CT (computed tomography), contrast MRI (nuclear magnetic resonance), and histopathologically and the results were carefully correlated. All patients with SP presented nasal polyps endoscopically and tomographic images of opacification coincident with the endoscopic finding. Focal hyperostosis was observed in 79% of patients and erosion of bony walls was observed in 84% of patients. convoluted cerebriform pattern by contrast MRI were identified in 86% of cases.

Histopathological reports were 67% to IP (inverted papilloma), 30% to FP (fungiform papilloma) and 3% OP (oncocytic papilloma). 33% of the patients had recurrent disease and 3% had associated malignancy.

The correlation of the endoscopic and imaging findings showed an accuracy levels of diagnostic for SP with a global mean of 90%. Levels of prediction, probability of influence and diagnostic reliability for this type of neoplasms were statistically analyzed through an unprecedented quantitative correlative EIS, as a tool for diagnostic guidance.

Conclusions: Exhaustive correlation of the endoscopic, imaging and histopathological findings were decisive for its timely diagnosis and allowed to identify asymptomatic lesions significantly. The experience analyzed led to the development of an algorithm for the comprehensive management of these neoplasms.

Key words: Nasal polyps, Sinonasal neoplasm, Sinonasal papilomas, Inverted Papilloma, Fungiform Papilloma, Oncocytic Papilloma.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Los papilomas rinosinuales (PRS) son tumores benignos de origen epitelial, que despiertan un importante interés debido a su comportamiento agresivo, con predisposición a recidivar y riesgo a malignizarse.

A pesar de ser considerados neoplasias benignas, por no poseer la capacidad de dar metástasis, su comportamiento biológico preocupante lo reviste de ciertas características "sutiles de malignidad" por su predisposición a invadir estructuras adyacentes a la nariz y senos paranasales, incluso en ausencia de malignidad asociada.

Desde el punto de vista histopatológico los PRS se clasifican en: Papilomas Invertidos, Papiloma Fungiforme y Papiloma *Oncocítico* o de células *cilíndricas*.

El manejo actual de este tipo de neoplasias contempla la resección quirúrgica endoscópica completa de la lesión y el seguimiento post operatorio a largo plazo, a fin de identificar recidivas precoces.

El conocimiento acumulado sobre el origen, características, comportamiento y la evolución de esta neoplasia, han venido influyendo en el estado del arte del manejo y el tratamiento de los PRS, especialmente en tumores en estadio avanzado, en casos con múltiples recurrencias, en lesiones incompletamente resecadas, en tumores biológicamente agresivos con extensión orbitaria y/o intracraneal y en neoplasias asociadas con malignidad, mejorando los resultados y la calidad de vida de los pacientes.

La presente investigación se enmarca dentro de una línea de investigación que he venido desarrollando durante la última década del siglo XX hasta la

presente fecha, en la Unidad de Otorrinolaringoendoscopia del Instituto Medico la Floresta de Caracas, institución asistencial privada calificada como centro de referencia nacional y de actividades docentes de cuarto nivel, en Cirugía Endoscópica Rinosinusal y Base de Cráneo.

1. Justificación e importancia

La justificación de mi proyecto de investigación, esta basada en enfatizar la conducta del otorrinolaringólogo en el diagnostico efectivo y oportuno de los PRS, tomando en consideración, que ésta es una patología raramente detectada en etapas precoces y cuyo diagnostico tardío, conlleva a opciones de tratamiento mas desafiantes y a un peor pronóstico.

El manejo clínico idóneo de estas neoplasias contempla el diagnostico preciso de las lesiones, su extirpación quirúrgica completa y el seguimiento post-operatorio a largo plazo, a fin de identificar precozmente la aparición de recidivas, que permitan su resección anticipada.

En este sentido se debe destacar la importancia de la valoración clínica correlativa de los estudios endoscópicos, imagenológicos e histopatológicos, como elementos claves en la labor diagnostica de esta enfermedad. La interrelación estrecha entre estos estudios hasta donde se conoce, ha sido poco estudiada en profundidad y solo ha sido estudiada en detalle de manera individualizada.

Por otra parte, basados en las evidencias conocidas relacionadas con el manejo diagnostico y terapéutico de los PRS y de la pertinencia de establecer cuándo es indicado iniciar un estudio diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado recomendado, se considera necesario disponer de un instrumento secuencial y pormenorizado, de estrategias para el manejo de los PRS, basado

en los diferentes escenarios posibles de presentación y evolución de la enfermedad, que facilite una mayor tasa de diagnóstico precoz y contemple decisiones y acciones apropiadas que optimizaran el tratamiento, la evolución, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Este proyecto de investigación se centró en la trascendencia del manejo correlativo de los PRS, a través de un proceso de investigación correlacional que abordaría aspectos comprendidos desde la clínica, la imagenología y la histología y que proporcionaría la posibilidad de establecer una secuencia pasos o acciones a seguir para un manejo adecuado.

2. Antecedentes de la investigación

El estudio de los PRS representa un tema complejo, que ha despertado un especial interés en el escenario de la investigación clínica otorrinolaringológica y hasta la presente fecha diversos aspectos referentes al origen de estas lesiones, su comportamiento clínico y su manejo terapéutico, siguen siendo motivo de investigación y debate.

Esta investigación esta precedida de diferentes publicaciones realizadas por el autor de esta tesis¹⁻⁷, que se han incorporado a la literatura médica escrita sobre el tema y que han sido considerada como referencia bibliográfica por autores de otras latitudes.

La vasta revisión bibliográfica consultada y la experiencia particular observada, han puesto en evidencia diversos aspectos cruciales en el manejo clínico de esta patología, siendo el enfoque diagnóstico correlativo uno de los mas determinantes.

3. Marco teórico

Los Papilomas son lesiones neoplásicas benignas, que se asientan en cualquier tejido epitelial. Sin embargo, su presencia en las cavidades nasosinusales, despiertan un interés muy especial, debido a las tres características propias de estos tumores, que los diferencian de otros tumores nasosinusales, así como también de otros papilomas, localizados en otros epitelios del cuerpo humano. Estas características particulares son: su potencial actividad de destrucción local, su alta tasa de recurrencia y su riesgo de transformación maligna.

El comportamiento biológico y el crecimiento silencioso y progresivo de este tipo de tumores en las cavidades naso sinusales es imprevisible, al punto de producir la perturbación y destrucción de las paredes óseas subyacentes y extenderse hacia regiones anatómicas vecinas, donde hay estructuras sensibles como la órbita, la cavidad craneal y la región naso-facial.

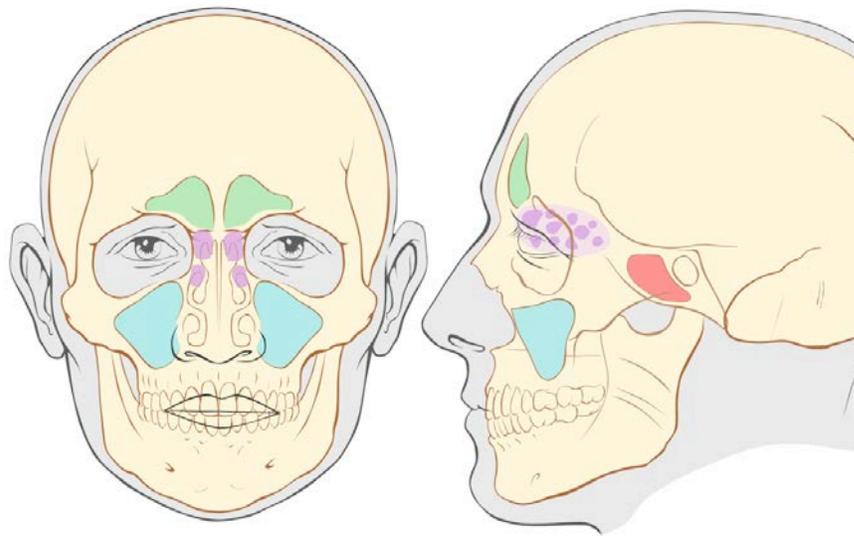


Figura 1: Dibujo esquemático de las cavidades nasosinusales, constituida por espacios y elementos anatómicos confinados, de difícil exploración con el examen otorrinolaringológico externo. Esta región anatómica limita y se relaciona estrechamente con estructuras sensible como las regiones orbitarias, la base del cráneo y cráneo facial.

La sintomatología de este tipo de lesiones usualmente se manifiesta sólo después de que el tumor ha alcanzado un volumen significativo. Debido a ello, el manejo clínico-terapéutico resulta complicado ya que la mayoría de los pacientes acuden a la consulta cuando la enfermedad neoplásica está avanzada.

Estas neoplasias además, poseen dos características notorias: su alta predisposición a recidivar después de haber sido reseçadas y su importante propensión a la malignización asociada.

3.a. Historia de los PRS:

Los PRS han sido estudiados por numerosos autores a lo largo de la historia. A mediados del siglo XIX, ya se le comenzaba a describir con múltiples apelativos, adjetivos y epónimos.

Ward⁸ en 1854, los identificó como “neoplasias papilomatosas” debido a su aspecto macroscópico. Billroth⁹ en 1855 los denominó “carcinomas de las vellosidades” señalando la tendencia a crecer y recidivar. Hopmann¹⁰ en 1883 los clasifica como “papilomas duros y blandos”, basado en observaciones sobre la relación del espesor del estroma-epitelio. Kramer et al.¹¹ fueron los primeros en establecer que los PRS eran verdaderas neoplasias, con importantes diferencias clínicas, histológicas y fisiopatológicas con respecto a los pólipos nasales inflamatorios. Ringertz¹² en 1938, fue el primero en observar que el patrón de crecimiento histológico de la mayor parte de los papilomas era endofítico y acuñó el término “papiloma invertido”. A pesar de que los PRS no poseen criterios esenciales para considerarlos tumores malignos, como la diseminación metastásica, Berendes¹³ en 1966 lo denominó “papiloma maligno” debido al crecimiento destructivo, su recurrencia y a la presencia de metaplasias epiteliales.

Pero es ya, bien avanzado el siglo XX, cuando un anatomopatólogo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins, el Dr. Vincent J. Hyams¹⁴, en 1971, realiza por primera vez la descripción formal de los tres tipos histológicos de PRS, clasificándolos de acuerdo a el patrón de crecimiento histológico como: Fungiforme, Invertido y Oncocítico. El aporte de esta investigación fue decisivo, porque dio comienzo a la estandarización de la terminología de estos tumores y a disminuir los intentos de señalar estas lesiones, con diferentes nombres. Este estudio es aún considerado como referencia clave, en la clasificación descrita por Shanmugaratnam et. al.¹⁵ sobre los diversos tipos histológicos de tumores del tracto respiratorio superior y el oído, que desde 1991 es tomada por la Organización Mundial de la Salud como la clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello.

A pesar de ello, la evolución de la nomenclatura para designación de estas neoplasias, varios autores¹⁶⁻¹⁹ siguieron refiriéndose a las PRS como “Papilomas de Schneider o Schneiridianos”, en reconocimiento a Conrad Victor Schneider, quien en el siglo XVII realizó la descripción del revestimiento epitelial de los senos paranasales y la nariz.

Stammberger²⁰ en 1981, reportó por primera vez el tratamiento quirúrgico endoscópico del papiloma invertido. Kashima et al.²¹ en 1992, sugirieron que la etiología de los PRS estaba asociada con el Virus del Papiloma Humano (VPH).

En 1996, el Dr. Leslie Michaels²², jefe del Departamento de Patología y Bacteriología del Instituto de Laringología y Otología de Londres, el que señaló que la histopatología de estos 3 tipos de PRS, descritos 25 años antes por Hyams¹⁴, correspondían a tres entidades benignas, completamente distintas.

Un estudio reciente, publicado en el 2005, por Eggers y cols.²³, del Departamento de Patología de la Universidad alemana de Heidelberg, los primeros en señalar de manera categórica, que los tres tipos de PRS, son: lesiones híbridas, de comportamiento impredecible, con tendencia a recidivar y a malignizarse.

3.b. Epidemiología de los PRS:

Estas neoplasias representan 0,4 a 5% de todos los tumores primarios nasales, con una incidencia de 0,2-0,6 casos por 100.000 habitantes por año, siendo el Papiloma Invertido, el sub-tipo histológico de PRS mas frecuente.^{27,28}

Su aparición en adultos jóvenes es rara y mucho más inusual en niños.^{2,28}

A pesar de ser lesiones raras en adultos jóvenes y mucho mas raras en niños, la literatura la ha reportado en pacientes entre los rangos de edad, comprendidos entre los 6 a los 90 años.^{29-32.}

Los hombres se ven afectados 4 veces más que las mujeres.²

3.c. Etiología de los PRS:

Hasta la fecha, la etiología de los PRS sigue siendo motivo de muchas controversias y laboriosa investigación. Se han descrito varios factores involucrados en la etiopatogenia, que incluyen ciertos serotipos de VPH, especialmente el 6, 11, 18 y 57.^{21,33-41} Algunas de estas investigaciones^{33,34} en las que se han utilizado utilizando técnicas de hibridación in situ y la reacción en cadena de la polimerasa, han identificado ADN de VPH en PRS primarios y recurrentes, enfatizando que la presencia de VPH podría afectar el comportamiento biológico de estas lesiones. Estos mismos estudios, han señalado que los serotipos 6 y 11 de VPH, están involucrados en la mayoría de

los casos de papilomas fungiformes, y rara vez están involucrados en los papilomas Invertido y Oncocítico.

Igualmente se ha señalado, la implicación de diferentes factores como la rinosinusitis crónica, las alergias respiratorias y la exposición al tabaco, vapores disolventes orgánicos y partículas de soldadura.⁴²⁻⁴⁴ Se ha señalado que todos estos factores, en cierto grado, pueden ser responsables de la transformación displásica del epitelio respiratorio en PRS pre-existentes, aumentando su predisposición a las recurrencias, a pesar de su amplia resección previa.

Estudios experimentales realizados por varios grupos de investigadores recientemente ⁴⁵⁻⁴⁸, han señalado que en los PRS, especialmente el los del tipo Invertido y Oncocítico; puede observarse una sobre-expresión del Factor de Crecimiento de Hepatocitos y la subsiguiente mutación de su receptor c-Met, así como también de sus enzimas activadoras, como las Metaloproteinasas 2 y 9. Molecularmente cuando existen mutaciones o desregulaciones de este receptor, que es una oncoproteína conocida como receptor de Tirosina Quinasa, la capacidad mitogénica en los hepatocitos y de la mayor parte de las células epiteliales, se altera significativamente; ocasionando en estas, una transformación celular neoplásica.

Schindele et al.⁴⁹ también han señalado que la relación del virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa, como factor etiológico de los PRS, no ha sido firmemente demostrada.

3.d. Presentación clínica de los PRS:

Usualmente los PRS son lesiones unilaterales y asintomáticas, en etapas tempranas de crecimiento. Cuando adquieren un mayor tamaño, comienzan a dar síntomas como obstrucción nasal, secreciones nasales, sangramiento,

cefaleas, alteraciones del olfato y manifestaciones audiológicas y oftalmológicas.

(Figura 2)

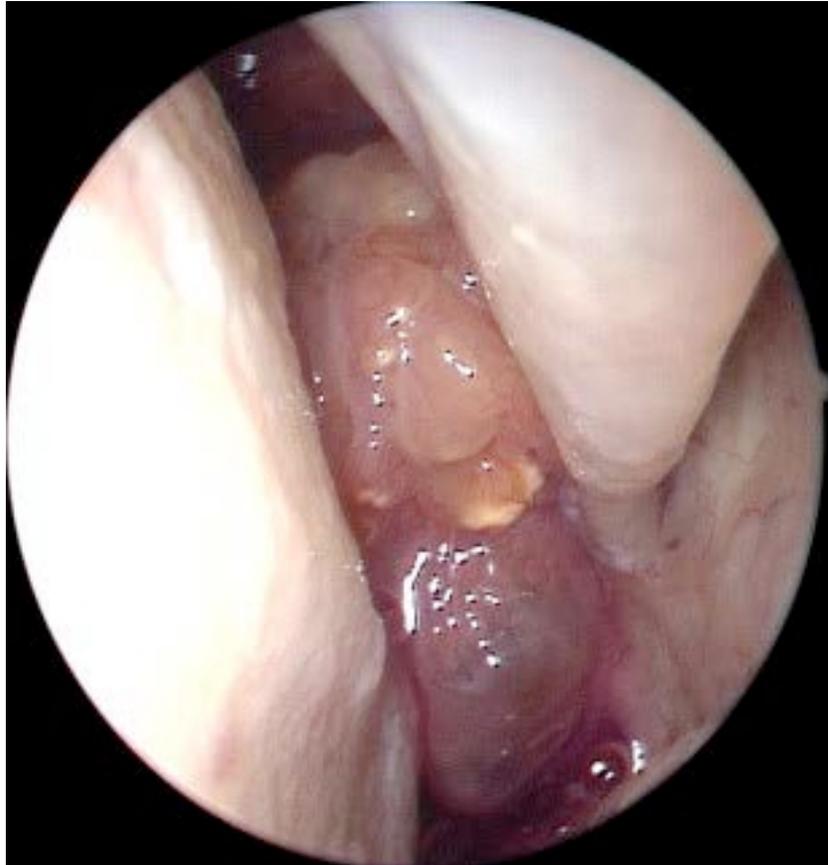


Figura 2: Imagen endoscópica de la cavidad nasal derecha, en la que se aprecia una lesión neoplásica de aspecto papilomatoso, descubierta precozmente un paciente. En esta etapa de presentación clínica el paciente puede estar asintomático o puede tener síntomas leves de obstrucción nasal.

Quando el paciente no es evaluado endoscópicamente en la consulta rutinaria, la lesión puede no ser descubiertas y puede manifestarse tiempo después, como una lesión voluminosa, que puede llegar a exteriorizarse en el orificio nasal del paciente. **(Figura 3)**

En esta circunstancia el paciente puede referir obstrucción nasal, secreción nasal (anterior y/o posterior) y sí su crecimiento es muy voluminoso, pueden producir hiposmia o anosmia, epífora, proptosis, diplopía, entumecimiento e inflamación facial. La epistaxis, las cefaleas y algias cráneo faciales cuando se

presentan, pueden indicar que estas lesiones estén asociadas a una infección sobreagregada o a un proceso de malignización.²³⁻²⁶

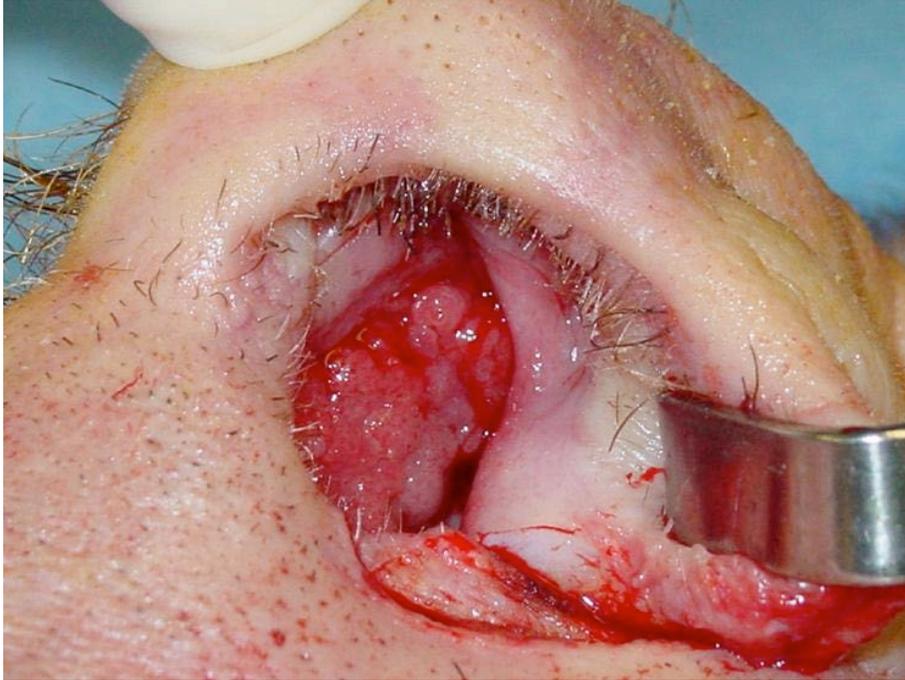


Figura 3: PRS voluminoso, que prácticamente se exterioriza en la narina del paciente. En esta etapa de presentación clínica el paciente refiere síntomas importantes.

3.e. Diagnóstico clínico-imagenológico de los PRS:

Estas neoplasias son observadas endoscópicamente como lesiones de aspecto polipoideo, con múltiples digitaciones, que sangran con facilidad cuando se manipulan. La apariencia radiológica de los PRS produce una imagen de opacificación o velamiento del corredor nasal y seno paranasal afectados, similares a los de una enfermedad inflamatoria Rinosinusal significativa. A medida que la neoplasia crece la opacificación puede comprometer el corredor nasal de uno o más senos paranasales. La expansión de la neoplasia puede producir desplazamiento de estructuras adyacentes y borramiento de paredes óseas, con extensión a áreas adyacentes como la cavidad orbitaria y la base del cráneo. **(Figura 4)**

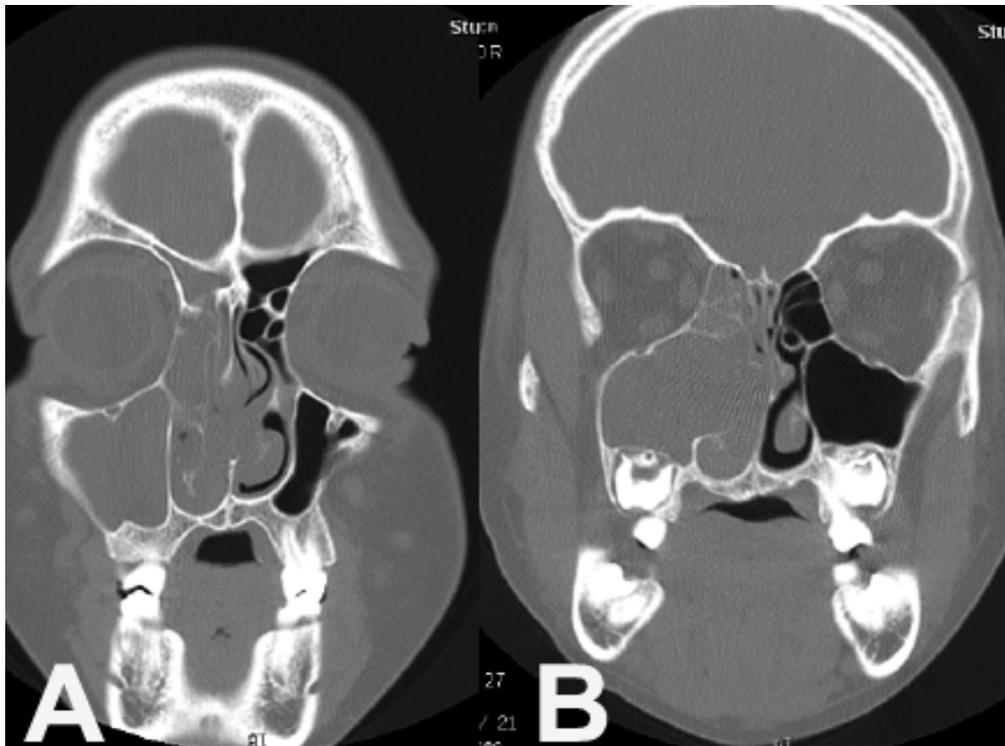


Figura 4: Imagen coronal de TCSPN en la que se aprecia una imagen de opacificación o velamiento de la fosa nasal y los senos Frontal, Etmoidal y Maxilar del lado derecho, similar a la de una enfermedad inflamatoria rinosinusal importante. El proceso expansivo observado, ha ocasionado en este caso un desplazamiento contralateral del septum nasal y un borramiento de las paredes lateral nasal.

La tomografía computada de los senos paranasales (TCSPN) es el *Gold Standard* para el estudio radiológico de la enfermedad inflamatoria crónica y neoplásica de la nariz y senos paranasales, ya que ofrece la posibilidad de realizar reconstrucciones anatómicas utilizando algoritmos de tejidos óseo y blandos. A medida que este tipo de lesiones crecen y se extienden fuera de los límites de la anatomía nasosinusal, los estudios de tomografía computada pueden revelar alteraciones como: erosión cortical, destrucción, remodelación, esclerosis y engrosamiento de hueso subyacente, especialmente en las paredes orbitarias, el techo etmoidal, la pared posterior del seno maxilar, la fosa Pterigopalatina, las placas pterigoideas, las paredes del seno Esfenoidal y las paredes anterior o posterior del seno frontal. **(Figura 5)**

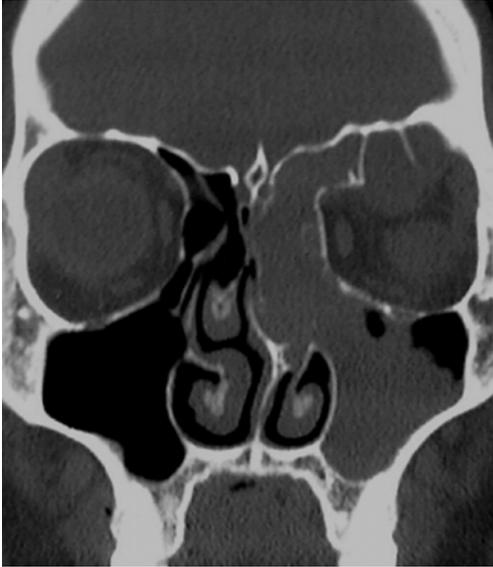


Figura 5: Imagen coronal de TCSPN en la que se aprecia una imagen de opacificación o velamiento de la fosa nasal y los senos Frontal, Etmoidal y Maxilar del lado izquierdo, igualmente similar a la de una enfermedad inflamatoria rinosinusal importante.
 En este caso, proceso expansivo desarrollado ha ocasionado una deformación y desplazamiento la pared orbitaria con áreas de remodelación y esclerosis.

La presencia de focos de calcificación dentro de estos tumores puede ser sugestivos de malignización asociada y la hiperostosis focal del hueso adyacente a la periferia de la neoplasia puede indicar el punto de origen del tumor.⁵⁰⁻⁵²

(Figura 6)

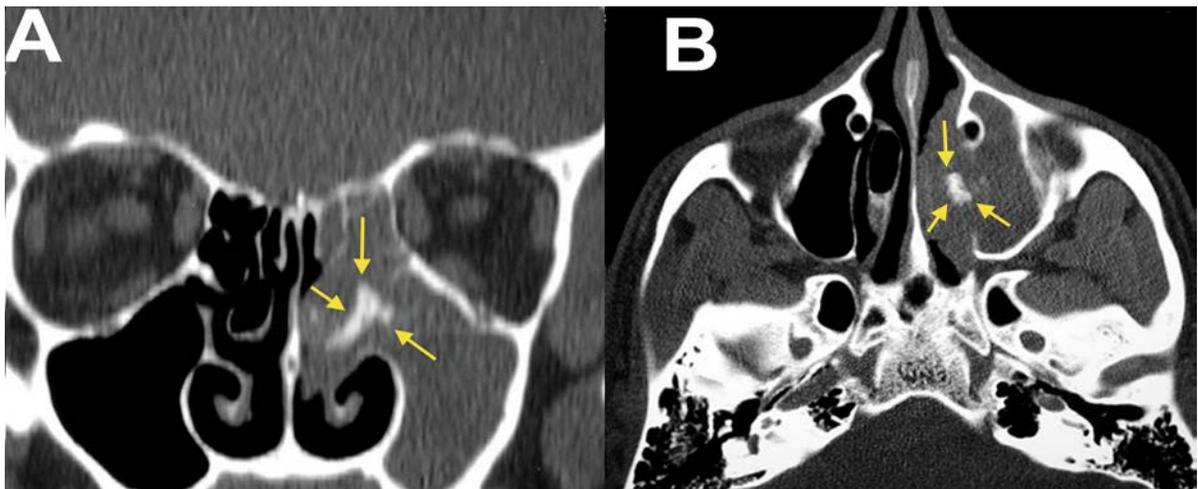


Figura 6: Imágenes de TCSPN coronal (A) y axial (B) de SPN en las que se muestra velamiento completo de las celdillas etmoidales y el seno maxilar izquierdo con imagen focal de calcificación o hiperostosis (flechas), localizada a nivel de la pared lateral nasal. Este signo es indicador del punto de origen del PRS y puede ser indicativos de malignización asociada.

En algunos casos la TC no puede precisar los límites del volumen de la neoplasia y así distinguir la densidad del tejido tumoral cuando están presentes de manera concomitante secreciones retenidas dentro de las cavidades sinusales, cuando estos tumores obstruyen los drenajes de los senos paranasales. Por ello diferentes autores⁵³⁻⁶² establecen que la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) también debe considerarse un estudio de valor diagnóstico complementario a la TC y de respaldo para perfeccionar el diagnóstico y determinar la estrategia quirúrgica a ser considerada, especialmente en los casos de tumores extensos con compromiso o extensión extra-rinosinusal. Por otra parte, la RMN (con y sin contraste) puede revelar signos particulares en este tipo de neoplasias, especialmente en los PI y los PO, caracterizados por la presencia de un patrón peculiar de estrías o bandas alternas de hipo e hiperintensidad en el interior de estos tumores, que algunos autores han denominado “patrón contorneado cerebriforme”, considerado como un signo radiológico distintivo de estas neoplasias.^{53,54,62} **(Figura 7)**

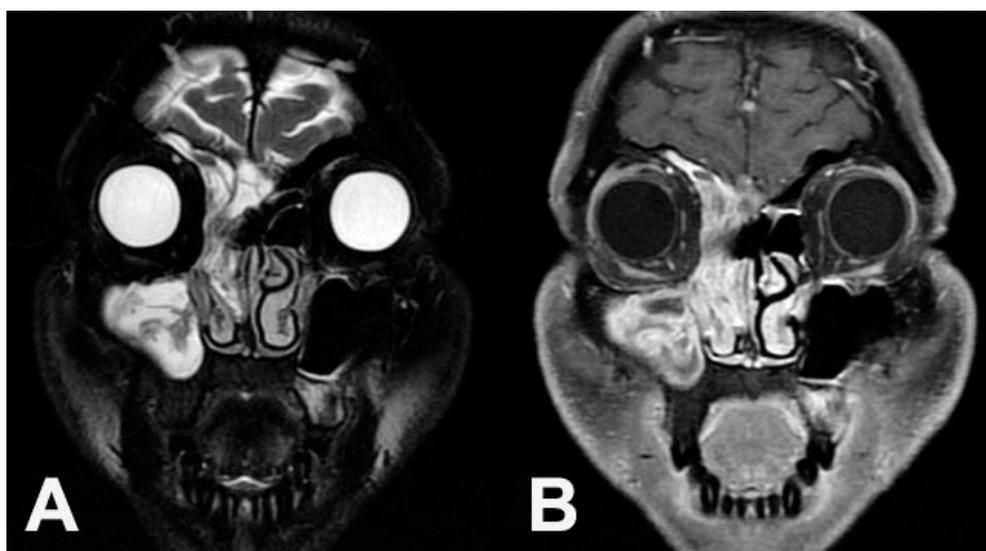


Figura 7: Imágenes de RMN potenciadas en T2 (A) como en T1 con contraste (B) del caso descrito en la Figura 4 en el que se aprecia un patrón de estrías o bandas alternas de hipo e hiperintensidad en el interior del proceso expansivo de la cavidad nasal y senos Frontal, Etmoidal y Maxilar. Este hallazgo ha sido denominado: “patrón contorneado cerebriforme” y representa un hallazgo comúnmente observado en los PRS e inusual en otros tumores nasosinusales.

La presencia de signos evidentes de destrucción ósea, invasión e infiltración tumoral hacia los espacios infraorbitario o intracraneal adyacentes en las cavidades nasosinuales, son señales claras de sospecha de agresividad o malignización en coexistencia con el PRS, tanto en estudios de tomografía computada de alta resolución y más aún en los de RMN.

Karkos et al.⁶² han señalado que a pesar de que la TC es clave para el diagnóstico y la planificación operatoria en el manejo quirúrgico de estas neoplasias, la RMN ofrece una información superior a la TC en la evaluación pre-tratamiento de estos tumores, especialmente en las lesiones que poseen un comportamiento agresivo y en los casos de malignidad asociada.

3.f. Histopatología de las PRS:

El examen histopatológico es determinante para el diagnóstico de estas lesiones, pero es importante señalar que histológicamente, los PRS pueden coexistir con pólipos inflamatorios^{63,64}. Algunos autores han señalado^{66,66} que esta situación explica las tasas de falsos negativos de hasta el 17% en biopsias informadas como pólipos inflamatorios y esto es atribuible al muestreo y examen insuficiente del espécimen tumoral. Por tal motivo, Tritt et al.⁶⁵ han señalado que la presencia de un pólipo nasal unilateral, debe siempre suscitar la sospecha de un tumor nasosinusal y en particular de un PRS, ya que la incidencia informada de papilomas del tipo invertido en pacientes con pólipos unilaterales, fue del 16%.

Desde el punto de vista histopatológico actualmente se reconocen 3 subtipos de papilomas rinosinuales: El Papiloma Invertido (PI), el Papiloma Fungiforme (PF) o Exofítico y el Papiloma Oncocítico (PO) o de células cilíndricas¹⁴. A pesar de que algunos autores^{17,22} establecieron claramente que

cada uno de los 3 subtipos histológicos de PRS son entidades completamente distintas, hay lesiones mixtas que combinan características histológicas con patrón de crecimiento histológico endofítico y exofítico en una misma lesión, como resulta en el caso de los PO.^{22,67}

Histológicamente el PRI se exhibe como una hiperplasia de células escamosas y transicionales del epitelio respiratorio, con un patrón de crecimiento y extensión hacia la membrana basal y el estroma subyacente, sin comprometerlos. En esta lesión, el patrón de crecimiento de las múltiples capas de células escamosas, organizadas de manera pseudoestratificada, con núcleos hipercromáticos uniformes, progresa hacia el estroma subyacente, sin ocasionar alteraciones en la membrana basal ni el tejido conectivo. En otras palabras, en esta neoplasia el desarrollo hiperplásico es endofítico o invertido.²²

Entre las capas de células del epitelio hiperplásico escamoso, se observa de manera característica, la presencia de microquistes intraepiteliales, que contienen restos de células, macrófagos y mucina.²² **(Figura 8)**

Usualmente en el PI no hay presencia de focos de queratinización, ni atipias, así como también cambios en las células columnares y epiteliales ciliadas. Cuando se aparecen áreas de displasia moderada a severa, atipias o queratinización focal en la superficie epitelial del tumor, debe realizarse una evaluación microscópica de todo el tejido remitido para estudio con el propósito de investigar focos de transformación maligna asociados al PI.⁶⁸

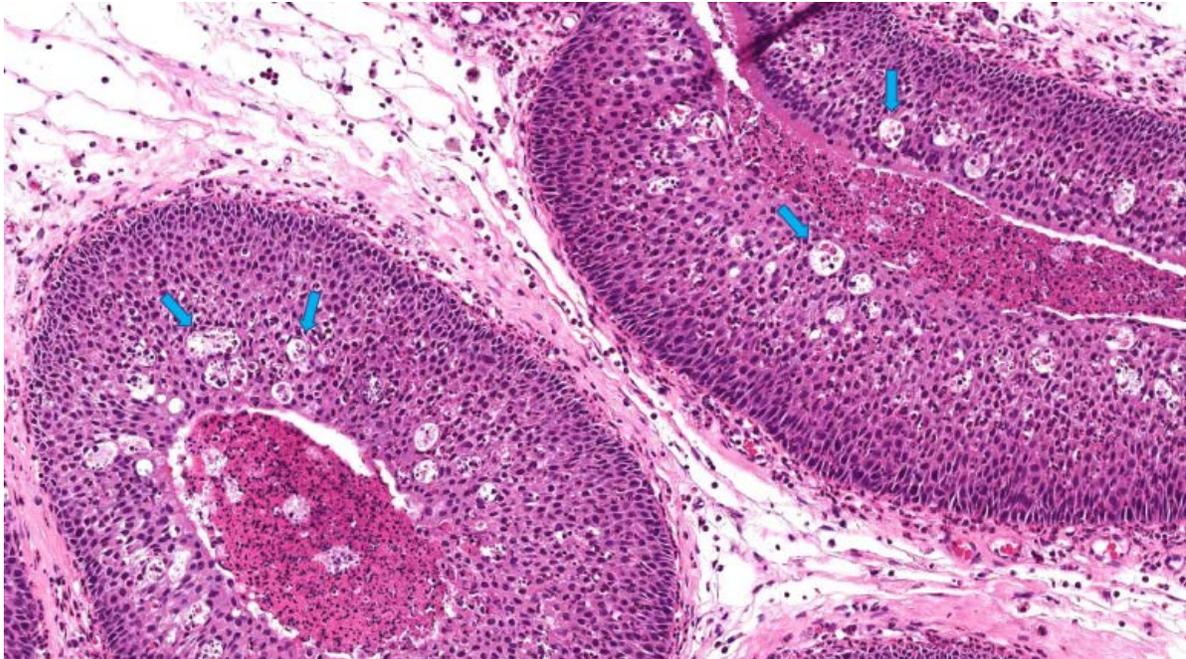


Figura 8: Imagen histológica con magnificación intermedia de un PI en el que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento endofítico que no compromete la membrana basal y el estroma subyacente. Entre las capas de células escamosas hiperplásicas, se observa de manera característica, la presencia de microquistes intraepiteliales (flechas), que son formaciones de detritus celulares, macrófagos y mucina

El PF, denominado también Exofítico o Papilar, es una lesión que histológicamente, se manifiesta como una hiperplasia de células escamosas y transicionales del epitelio respiratorio, con una composición celular similar a la del PI, pero con un modelo de crecimiento hiperplásico hacia la superficie epitelial o patrón exofítico. A diferencia de los PI, la formación de queratina puede estar presente en la superficie del epitelio, observada como hiper o paraqueratosis. De manera ocasional se pueden observar células inflamatorias crónicas (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) y Coilocitosis en las células epiteliales superficiales, las cuales son células con un halo peri-nuclear característico, típicamente observadas en las lesiones epiteliales producidas por infección por VPH.²² **(Figura 9)**

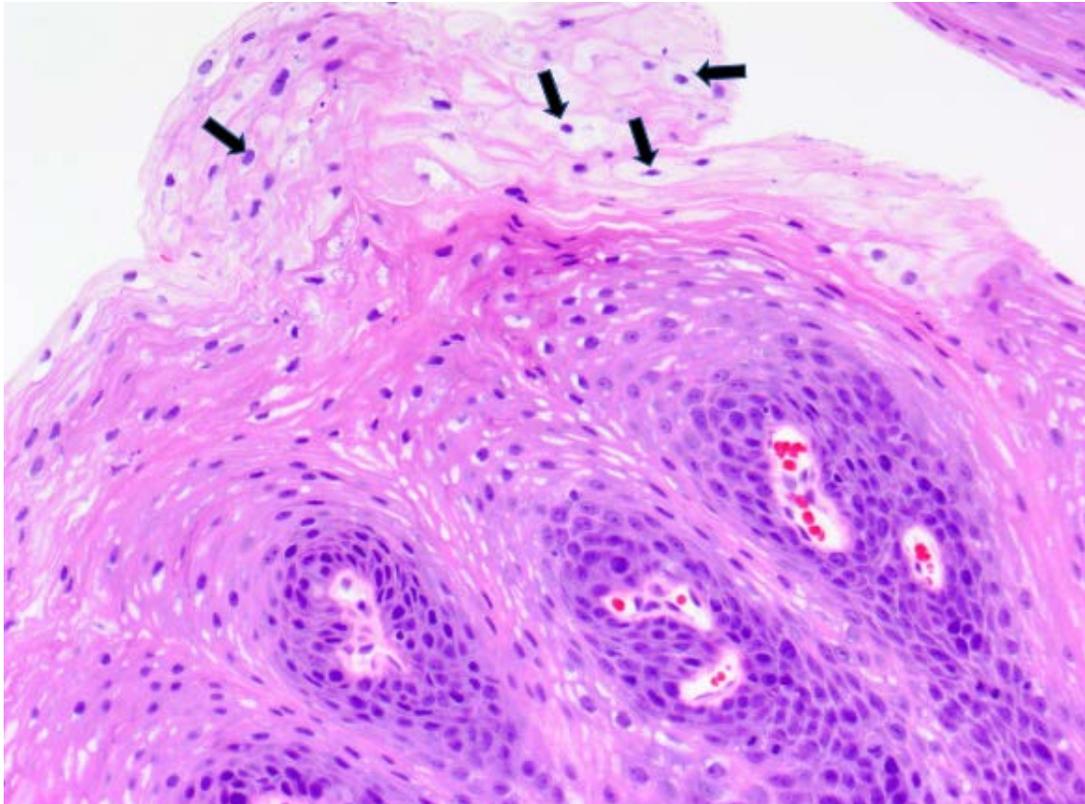


Figura 9: Imagen histológica con gran magnificación de un PF en el que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento hiperplásico exofítico, con poca presencia de células inflamatorias. En la superficie epitelial se observa la presencia focal de Coilocitos, característicamente observadas en las lesiones epiteliales producidas por infección por VPH.

Por otra parte, el PO, conocido también como Papiloma de células Cilíndricas, se exhibe histológicamente como una hiperplasia de epitelio escamoso, pero con un patrón de desarrollo mixto (exofítico y endofítico). La arquitectura celular de células escamosas hiperplásicas, presentan una organización de aspecto pseudoestratificado y columnar con pequeños núcleos uniformes, oscuros y redondos, de citoplasma eosinofílico. En estas lesiones se observa la presencia de numerosos micro quistes intraepiteliales entre las capas de células del epitelio hiperplásico escamoso, que contienen restos de células, macrófagos y mucina. Histopatológicamente este hallazgo es descrito, como “cambios Oncocíticos”, que le dan el apellido a este tipo de papiloma.^{67,71} **(Figura 10)**

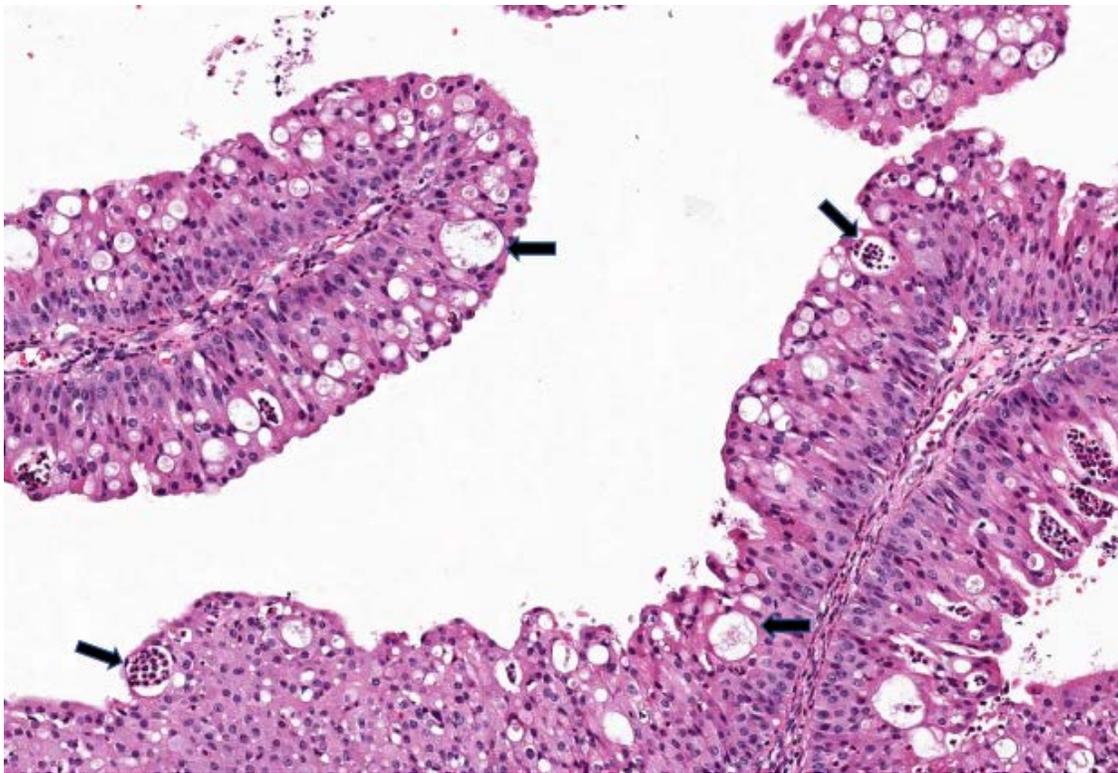


Figura 10: Imagen histológica con magnificación intermedia de un PO en el que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento hiperplásico mixto (exofítico y endofítico). Estas lesiones exhiben una arquitectura celular organizada de forma pseudoestratificada y columnar, con abundante citoplasma granular eosinofílico y núcleos hiper cromáticos uniformes. Entre las capas de células escamosas hiperplásicas se observa la presencia de micro quistes o micro abscesos, llenos de neutrófilos y mucina (cambios Oncocíticos).

El PO debe distinguirse del Adenocarcinoma bien diferenciado, por la presencia de epitelio estratificado, membranas basales intactas, ausencia de pleomorfismo nuclear, actividad mitótica y destrucción ósea.⁷¹

A grandes rasgos, el PRI es el PRS más frecuente y representa entre 47% a 73% de los PRS, mientras que el PRF oscila entre el 19% al 50% y el PO entre el 3% a 8%. Los PO y PI se originan en la pared lateral nasal o dentro de los senos paranasales y poseen un comportamiento biológico similar, con crecimiento localmente agresivo, altas tasas de recurrencia y riesgo de malignización. Por el contrario, el PF, se origina especialmente en el tabique nasal, tiene una baja tasa de recurrencia y su comportamiento biológico agresivo y tendencia a la malignización son muy raros.⁶⁹

Los PRS, especialmente el PI y el PO, tienden a recidivar porque el tejido neoplásico anormal se extiende lateralmente en la mucosa Rinosinusal adyacente, sustituyendo gradualmente al epitelio respiratorio normal por epitelio enfermo. Esta extensión lateral probablemente explica la alta tasa de recurrencia local después de la extirpación de la lesión.⁶⁹ Batsakis et al.¹⁹ señalaron que la recurrencia es consecuencia a una resección inadecuada del tumor y apoyan la teoría de que es ocasionada por extensión de la enfermedad a través de metaplasia de la mucosa adyacente.

3.g. Manejo clínico idóneo de los PRS:

El manejo clínico terapéutico, de estas neoplasias contempla el diagnóstico preciso de las lesiones, su extirpación quirúrgica completa y el seguimiento posoperatorio a largo plazo, a fin de identificar precozmente la aparición de recidivas y para su resección anticipada.

El comportamiento agresivo, incluso sin malignización histológica asociada, suele ocurrir en los casos primarios y particularmente en los que la enfermedad reaparece, pudiendo tener un comportamiento aún más agresivo. En estas circunstancias la cirugía de revisión puede ser compleja, con serios riesgos de complicaciones intraoperatorias, alta morbilidad postoperatoria y con la posibilidad de que el tumor no pueda ser resecado de manera completa. En este contexto, el tratamiento coadyuvante con técnicas emergentes de radioterapia (radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia en arcos de volumen modulado), son de gran utilidad en el control de la enfermedad, especialmente en los casos recidivantes y severos.

3.h. Estadificación de los PRS:

Considerando la necesidad de contar con un mecanismo para evaluar la efectividad de los diferentes abordajes y el pronóstico de los papilomas rinosinuales, Krouse⁷² propuso un sistema de estadificación basado en la localización, extensión y malignidad de las lesiones, establecida por la endoscopía nasal diagnóstica y la tomografía computada. Propone cuatro estadios. (Tabla 1)

Estadio	Extensión del Tumor
I	Tumor confinado a la cavidad nasal
II	Tumor limitado al seno Etmoidal y a la porción medial y/o superior del seno maxilar
III	Tumor compromete la porción inferior y/o lateral del seno maxilar, o compromete los senos frontal o esfenoidal
IV	Tumor rebasa las cavidades nasales y/o sinusales, o se asocia a malignidad

Tabla 1: Escala de estadificación de los PRS, propuesta por Krouse⁷² en el año 2000, que resume la presentación clínica de este tipo de tumores en cuatro estadios de menor a mayor severidad, de acuerdo a su localización anatómica, extensión de la enfermedad y sospecha de malignidad asociada.

3.i. Tratamiento de los PRS:

El tratamiento de elección de los PRS es la resección quirúrgica amplia, utilizando abordajes externos, endoscópicos o combinados. Se han propuesto distintos procedimientos quirúrgicos para este propósito, entre los cuales se contemplan: el abordaje endonasal tradicional (no endoscópico), la antrostomía maxilar externa limitada (Operación de Caldwell-Luc), la Rintotomía lateral externa asociada o no a la disección del tercio medio facial, la maxilectomía medial externa, el abordaje endonasal endoscópico o la combinación de varios de estos abordajes.⁷³⁻⁷⁹

Con el desarrollo y avances en la cirugía endoscópica de la nariz y los senos paranasales, el abordaje y la resección endoscópica son en la actualidad el *Gold Standard* en el tratamiento de la gran mayoría de los papilomas

rinosinuales, permitiendo la resección completa del tumor, con menos complicaciones y con una menor morbilidad post operatoria en comparación a los abordajes externos. Endoscópicamente se amplía y se mejora la iluminación y la angulación del campo operatorio en áreas confinadas y de difícil acceso en el interior de la anatomía nasosinusal.⁸⁰

En estos casos, la resección completa de estas neoplasias es posible, incluso en sitios desfavorables como la pared anterior y el piso de seno maxilar, el seno frontal, el seno esfenoidal y las áreas adyacentes a la base del cráneo.⁸¹

El objetivo quirúrgico principal es eliminar toda la lesión y la mayor parte de la mucosa y el mucoperiostio subyacente al tumor. Otras ventajas relevantes del abordaje endoscópico son: el acortamiento del tiempo operatorio, que puede realizarse de forma ambulatoria y por ultimo, una mejor y mas pronta recuperación post-operatoria del paciente.⁷⁷⁻⁸⁰

La extirpación incompleta de este tipo de tumores, es la causa principal de la aparición de recurrencias. En algunos casos, cuando se realiza la resección quirúrgica endoscópicamente, a pesar de lo meticuloso y ventajoso que es este procedimiento; durante la cirugía, el campo operatorio endoscópico de la mucosa adyacente al tumor, puede tener un aspecto normal, con la presencia de remanentes de tejido tumoral que pueden pasar inadvertidos, intraoperatoriamente.⁸²

Histopatológicamente se sabe que los PRS, especialmente los Papilomas Invertido y Oncocítico, tienden a recidivar, porque el tejido neoplásico se va extendiendo lateralmente de manera silenciosa, sustituyendo gradualmente al epitelio sano adyacente al tejido tumoral.

Este fenómeno explica, la alta tasa de recurrencia local, después de la extirpación de la lesión. El seguimiento post operatorio de los PRS debe ser considerado de largo plazo, especialmente en los PI y PO, ya que ambos poseen un comportamiento más agresivo, un importante riesgo de recurrencia y un mayor riesgo de malignización asociada.⁸²⁻⁸³

Si este tipo de lesiones se descuidan, incluso después de haber sido resecadas y no se mantiene un estricto seguimiento post operatorio, pueden recidivar y su comportamiento biológico puede alterarse al extremo de extenderse e invadir a estructuras adyacentes, como órbitas o cráneo y partes blandas de la región naso facial, como también a malignizarse.^{2-5,84,87} El área de las recurrencias usualmente se localiza cerca de la zona de origen de la lesión primaria resecada previamente. Prud'homme et al.⁸² reportaron en un estudio en 43 pacientes con papilomas rinosinuales sometidos a cirugía endoscópica y no endoscópica, una tasa de recurrencia del 19%. En este mismo estudio, los autores reportaron que el subtipo más frecuente fue el PI (79%), seguido por el PF (12%) y el PO (9%). La malignización asociada se produjo en el 9% de los casos y las recurrencias se presentaron en 19% de los pacientes. 2 de estas recurrencias ocurrieron en pacientes con PRI sometidos a resección endoscópica, 3 en pacientes con PO operados a través de Rinotomía Lateral Externa, 1 paciente con PI sometido a resección por cirugía combinada (endoscópica y no endoscópica) y 2 pacientes con PF operados por resección simple no endoscópica.

Por otra parte, Kadapa et al⁷⁵ señalaron en otro estudio realizado en 28 pacientes con PI, que la tasa de recurrencia fue del 21% y se presentan particularmente en los primeros 2 años después de la cirugía.

Debido a que las recidivas pueden presentarse incluso varios años después de los tumores primarios, se recomienda el seguimiento a muy largo plazo de dichos pacientes. Las recurrencias durante el primer año deben ser consideradas como tumores residuales debido a resecciones incompletas.⁸¹⁻⁸³

Pitak-Arnnop et al.⁸³ han señalado afirmado, que el tiempo promedio desde la intervención a la recidiva en los PI es de 41 meses (3 a 79 meses), existiendo incluso reportes de recurrencias observadas a los 11 años de la intervención primaria.⁷¹

La extensión intracraneal o intra-orbitaria de los PRS en ausencia de malignidad asociada, especialmente del tipo PI y PO, ocurren generalmente en casos con neoplasias avanzadas y en pacientes con enfermedad recurrente, especialmente cuando la lesión afecta la lámina cribosa, el seno frontal, el techo etmoidal y la pared orbitaria, especialmente en los casos en los que la neoplasia fue resecada de manera incompleta.^{3,84,85} La invasión intracraneal o intra-orbitaria del tumor se produce cuando las paredes óseas que separan la cavidades nasosinusales se erosionan por el efecto expansivo del tumor⁸⁵ e incluso, por la diseminación iatrogénica de tejido tumoral, durante una cirugía inadecuada, agresiva o mal controlada.⁸⁵

La radioterapia (RT) ha sido indicada tradicionalmente de manera exclusiva en los PRS asociados con malignización histológica. Su indicación en papilomas sin malignidad concomitante, fue reportada por Mabery et al.⁸⁷ a partir de mediados de la década de los 60 de manera excepcional, generando importantes controversias. Algunos autores^{88,89} reportaron por separado, casos de malignidad en papilomatosis del tracto respiratorio superior y especialmente en papilomas rinosinusales cuya histología había sido reportada como benigna,

señalando que la radiación había sido un factor de transformación anaplásica en este tipo de tumores. Otro de los argumentos esgrimidos en contra de la RT en el tratamiento en estas lesiones, fue el que la misma no era eficaz en la prevención de recurrencias. Ambos argumentos perdieron relevancia más adelante, a la luz de los estudios y reportes sucesivos en los que esta relación no se pudo comprobar.⁹⁰⁻⁹⁷

Levendag et al⁹¹ se reportaron un caso de PI con comportamiento clínico agresivo y sin malignización histológica demostrada, que fue tratado con cirugía extensa y controlado en última instancia por la radioterapia. A pesar de ello, los detractores de la indicación de radioterapia en el tratamiento del Papiloma Invertido sin malignización asociada, siguieron sosteniendo que el tratamiento radiante conllevaba a un riesgo de transformación maligna en estos tumores. Sin embargo, este argumento dejó de ser válido en el contexto de estudios posteriores, que demostraron su efectividad en el control de la enfermedad y la disminución de las recurrencias, particularmente en tumores extensos que habían sido resecados de manera incompleta, en pacientes con múltiples recurrencias y en casos con lesiones avanzadas con extensión extrarinosinusal.^{2-5,88-96}

La eficacia de la radioterapia como tratamiento adyuvante para el papiloma invertido biológicamente agresivo, sin malignización asociada ha sido estudiada y reportada por diversos autores.^{2-5,93-96} En una revisión retrospectiva realizada por Hug et al⁹³ en 25 pacientes con PI avanzados sin malignización asociada (7 casos) y con Carcinoma Epidermoide asociado (18 casos), tratados y seguidos durante un periodo promedio de 4 años y 8 meses, se señaló que los mejores resultados fueron reportados en el grupo de pacientes con PI sin malignización

asociada, ya que el 100% de los pacientes estaban vivos y sin evidencia de enfermedad. 15 de los 18 paciente (83%) con papilomas asociados a malignización respondieron favorablemente al tratamiento radiante seguido de cirugía. En este estudio la radioterapia fue bien tolerada por los la mayoría de los pacientes de ambos grupos.

En otro estudio realizado por Acevedo-Henao et al⁸⁶ se revisaron las historias clínicas de 7 pacientes con PI biológicamente agresivos, tratados con radioterapia convencional en un periodo comprendido de 16 años. 3 de los casos tratados fueron catalogados como inoperables y el resto de los casos habían sido tratados con cirugía externa previa (1 paciente) y cirugía externa post-radioterapia (3 casos). Solo en uno de los pacientes que había recibido radioterapia sin cirugía, reporto recurrencia de la enfermedad hacia el lóbulo frontal del cerebro. El resto de los casos no registro recurrencia de la enfermedad a largo plazo (de 4 a 20 años después del tratamiento).

Cabe destacar que la radioterapia está asociada con un alto riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento.^{97,98} Los efectos secundarios de la radioterapia convencional no deben ser subestimados. Las complicaciones que se han descrito son: la dermatitis actínica, la xeroftalmia severa, rinosinusitis actínica, la retinopatía por radiación, glaucoma, catarata, obstrucción de la arteria central de la retina, encefalomalacia inducida por la radiación, la disfunción del lóbulo frontal y la xerostomía severa. No obstante, con las técnicas modernas de tratamiento radiante como la Radioterapia Guiada por Imágenes (RTGI), la Radioterapia de Intensidad Modulada (RTIM) y la Radioterapia en Arcos de Volumen Modulado (RAVM), es posible aumentar la dosis de radiación al volumen del tumor, reduciendo la dosis en la periferia de la lesión y evitando

el efecto de la radiación en los en órganos y estructuras limítrofes en situación de riesgo, (ojos, nervio y el quiasma óptico, vasos importantes, tallo cerebral y el resto del sistema nervioso central, preservando la función de esos órganos y mejorando la calidad de vida de los pacientes.^{3-5,99,100}

Varios autores^{93-5,99,101,102} por separado, han enfatizado que las técnicas modernas de RT pueden indicarse con seguridad, eficacia y menos efectos secundarios en pacientes con tumores rinosinuales radio sensibles. Los efectos secundarios de este tipo de técnicas de radioterapia emergentes son mucho menores e incluyen: la alopecia focal, náuseas/vómitos, fatiga, dermatitis actínica, resequead mucosa nasal, mucositis, conjuntivitis y la xerostomía leve.

Existen además diversos reportes^{3-5,93-96} que apoyan la utilidad y eficacia en el manejo y control de casos de pacientes con PI y PO con comportamiento clínico agresivo, en los que la radioterapia detuvo el progreso de la enfermedad.

En dos investigaciones realizadas en Venezuela por el autor del presente proyecto de investigación³⁻⁵ se reportó la eficacia del uso del tratamiento combinado la resección endoscópica ampliada y radioterapia con técnicas emergentes (RTIM y RAVM), en 15 pacientes con PRS con extensión extrarinosinusal y sin malignización asociada (14 casos con PI y 1 con PO). La resección endoscópica de las lesiones en estos pacientes, no pudo ser realizada de manera completa, debido al gran tamaño de las lesiones, a la ubicación anatómica del área de origen de estas lesiones y al compromiso intracraneal e infraorbitario de las mismas. La enfermedad tumoral residual en estos casos, pudo controlarse en su totalidad y ningún caso y en más de 8 años de seguimiento postoperatorio promedio, no se presentaron recurrencias de la enfermedad.

3.j. Evolución y pronóstico de los PRS:

De todo lo anteriormente expuesto resulta indudable que el comportamiento biológico de este tipo de neoplasias representa un complejo escenario que contempla un adecuado manejo clínico vinculados a la estimación de diversos aspectos de la historia clínica del paciente, la evaluación endoscópica rutinaria, los estudios de Imagenología y la histopatología de las lesiones. Todos estos aspectos correlacionados, son fundamentales para la obtención de un diagnóstico apropiado y están vinculados al manejo terapéutico aconsejable. A pesar de ello, la posible correlación en ellos, hasta donde se conoce ha sido poco estudiada en profundidad.

El estudio de los PRS representa un tema complejo, pero a su vez fascinante, que ha despertado un especial interés en el escenario de la investigación clínica otorrinolaringológica; lo que a su vez ha propiciado y estimulado, el trabajo multidisciplinario que involucra la participación de distintas especialidades de la medicina, en la atención y estudio de esta patología.

Como ha quedado señalado en algunos artículos publicados sobre este tema¹⁻⁷, estas lesiones a pesar de ser ampliamente consideradas “neoplasias benignas”; su manifiesto comportamiento biológico, los reviste de ciertas características “no tan benignas”, por su progresión localmente destructiva, incluso en ausencia de malignidad concomitante; al igual que su predisposición a recidivar y propensión a malignizarse.

El estudio exhaustivo de esta patología, sin lugar a dudas, podría fortalecer el diagnóstico de estos tumores, en términos de precocidad y precisión; su estadificación, su tratamiento oportuno y el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes con estas lesiones.

En este sentido, resulta también evidente que entre una de tantas alternativas para un abordaje idóneo de esta compleja patología, se debería formular un conjunto finito de pasos y acciones que especifiquen de forma clara, concisa y sin ambigüedades; una secuencia de escenarios cruciales en la presentación clínica de los PRS que determinan el comportamiento de la enfermedad y sus manifestaciones imagenológicas e histopatológicas, sometiendo todas las variables implicadas a su análisis pormenorizado. Todo ello a través de una investigación correlativa y sistematizada que proporcione un flujograma pormenorizado de información e instrucciones definidas, claras, ordenadas y finitas, que parten de la historia clínica del paciente y vayan progresivamente considerando de manera secuencial, diferentes aspectos clínicos, de diagnóstico, tratamiento, así como evolución y pronóstico de este tipo de enfermedad desafiante.

CAPITULO II

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis planteada:

El proyecto de investigación presentado fijó la siguiente hipótesis: “Considerando que los PRS son tumores de la cavidad nasosinusal que a menudo solamente son detectados después de que la enfermedad neoplásica se encuentra en un estado avanzado, con un alto riesgo de extensión extranasosinusal, lo que se traduce en mayores complicaciones para el manejo y posibles tratamientos: ¿Es factible establecer una correlación diagnóstica idónea en la búsqueda de posibles lesiones en etapas precoces de desarrollo? Adicionalmente, el caso de lesiones diagnosticadas en etapas tardías o avanzadas: ¿Es posible establecer algorítmicamente protocolos terapéuticos que controlen la enfermedad y mejoren el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con PRS?”

2.a. Objetivo general:

Analizar la correlación entre hallazgos clínicos, de imagenología e histopatología en el abordaje de los PRS en los protocolos de manejo y tratamiento que han sido aplicados en pacientes diagnosticados con PRS.

2.b. Objetivos específicos:

1. Establecer el rango de distribución según sexo, edad de la población seleccionada.
2. Describir las características clínicas y paraclínicas distintivas de este tipo de lesiones.

3. Señalar los métodos y técnicas utilizados para realizar el diagnóstico de PRS.
4. Determinar los estadios las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes evaluados, basados en la localización anatómica, extensión y malignidad asociada.
5. Establecer la correlación entre la endoscopia y los estudios de radiología e histopatología.
6. Señalar la metodología realizada para la planificación de tratamiento indicado.
7. Determinar el tratamiento implementado en los pacientes, su evolución y pronóstico.
8. Distribución de pacientes con PRS según subtipo y áreas de extensión extrarinosinusal.
9. Identificar los diferentes subtipos histológicos y su frecuencia según sexo, edad, origen anatómico, comportamiento clínico 7 y riesgo a la recurrencia y malignización asociadas.
10. Destacar la importancia del área de adhesión (origen) de la lesión tumoral y su frecuencia en los pacientes estudiados.
11. Señalar la importancia del seguimiento prolongado en el pronóstico de estos pacientes.

MATERIALES Y METODOS

1. Tipo de estudio y población analizada:

La presente investigación es del tipo correlacional, retrospectiva, descriptiva longitudinal y cuantitativa, en 103 pacientes con diagnóstico de PRS,

tratados desde 1993 hasta junio del 2021. La muestra poblacional seleccionada se obtuvo de una base de datos de 27.416 historias clínicas revisadas.

2. Procedimiento muestral:

Los pacientes fueron informados, por vía oral y escrita, acerca de los objetivos de la investigación y formalizando esta disposición en los respectivos consentimientos informados. Los criterios de inclusión considerados en esta investigación, fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de PRS estudiados endoscópica, imagenológicamente (TC y RMN) e histológicamente, sometidos a cirugía y con seguimiento de control mínimo de 5 años después de la cirugía. Los criterios de exclusión contemplaron aquellos pacientes con sospecha o diagnóstico de PRS con falta o escasas de información pormenorizada de su condición clínica por suspensión voluntaria de su manejo y seguimiento y los pacientes que no aprobaron el consentimiento informado estipulado.

3. Procedimientos utilizados y variables estudiadas:

Una vez definida la selección de la población de pacientes y el tipo de investigación, se evaluó de la casuística y de las características clínico-endoscópicas, imagenológicas e histopatológicas en los diferentes escenarios de presentación y evolución clínica de la enfermedad, en los pacientes con diagnóstico de PRS. Inicialmente, se establecerá la frecuencia de la patología PRS de acuerdo al sexo y edad y se realizará un registro de la frecuencia e incidencia de PRS según las manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, hallazgos endoscópicos y radiológicos junto a la descripción de los orígenes anatómicos de las lesiones, las cavidades y espacios anatómicos afectados, los tratamientos indicados, las recurrencias y malignización asociadas. Seguidamente, se determinará el origen, localización, extensión y estructuras

anatómicas comprometidas en los diferentes subtipos histológicos diagnosticados con PRS, que determinan origen, localización, extensión y estructuras anatómicas comprometidas, todas ellas resumidas en la escala de estadificación de Krouse⁷² y por último, se llevará a cabo el análisis del registro del tratamiento quirúrgico practicado, la histopatología reportada, la evolución postoperatoria y seguimiento a largo plazo de cada paciente, a fin de determinar el control definitivo de la enfermedad, la aparición de recurrencias y el tiempo de aparición de las mismas. Los casos con enfermedad avanzada con o sin malignización asociada serán pormenorizados, indicando las cirugías de revisión practicadas y los tratamientos coadyuvantes aplicados.

La investigación desarrollada, no posee ningún conflicto de intereses y ninguna fuente de financiamiento externa y estuvo apegada a los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial. El contenido de este trabajo, así como también del resto de los estudios previos realizados publicados por el autor de esta tesis sobre este tema, fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética Institucional del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

4. Aspectos éticos considerados:

La presente investigación se realizará en la Unidad de Otorrinolaringoendoscopia del Instituto Médico la Floresta de Caracas que ha sido un centro privado de referencia nacional y actividades docentes de cuarto nivel en Cirugía Endoscópica Rinosinusal y Base de Cráneo, en el marco de la línea de investigación sobre pacientes que acudieron o fueron referidos con Papilomas Nasosinuales. El desarrollo de esta investigación estuvo apegada a

los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

5. Análisis estadístico aplicado:

El análisis estadístico de las variables evaluadas y sus respectivos datos y fueron resumidos, calculados y valorados con el apoyo de Microsoft Excel 2010 e IBM® SPSS®, las cuales permitieron recabar frecuencias absolutas, relativas y porcentuales y medidas de tendencia central, para determinar la eficiencia diagnóstica de los estudios realizados en pacientes con PRS, a través de las medidas de Sensibilidad, Especificidad, Valores predictivos, Tasa de falsos positivos y negativos. Se realizaron los respectivos Cálculos estadísticos para determinar niveles comparativos de contingencia estadística (Test de Fisher con valor de significancia estadística fijado con $p < 0.05$), proporciones de coincidencia diagnósticas (Coeficientes kappa de Cohen) y niveles de precisión y confiabilidad diagnóstica que ajustan el efecto del azar en la proporción pacientes con PRS, de acuerdo a niveles de IS de PRS (Test d de Cohen).

6. Conflicto de interés y financiamiento:

El autor de esta investigación declara que no posee ningún conflicto de intereses y ninguna fuente de financiamiento externa.

CAPITULO III

RESULTADOS

Los resultados obtenidos son el producto del análisis de información proveniente de una base de datos de 27.416 historias clínicas revisadas, en donde fueron seleccionados 1897 casos de pacientes con el hallazgo de poliposis nasal de los cuales fueron identificados un total de 103 pacientes con el diagnóstico firme de PRS. Los pacientes con PRS representaron el 0.4% del total de historia clínicas analizadas. **(Gráfico 1)**



Gráfico 1: Incidencia porcentual de pacientes con el hallazgo de poliposis nasal (amarillo) y de pacientes con el diagnóstico firme de PRS (rojo) sobre el total de historias clínicas analizadas en este estudio.

Estas neoplasias se presentaron predominantemente en pacientes del sexo masculino en un 77% y en un 23% en el sexo femenino. **(Gráfico 2)**

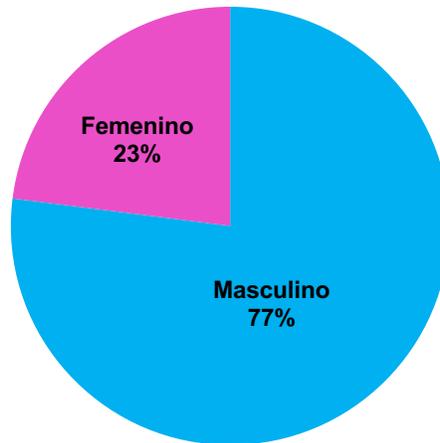


Gráfico 2: Incidencia porcentual de pacientes afectados con PRS por sexo.

Las edades de los pacientes afectados, se ubicaron en el rango de los 9 a 80 años, y el grupo etario mas afectado fue el de los pacientes, con edades comprendidas entre los 51 a 60 años. **(Gráfico 3)**

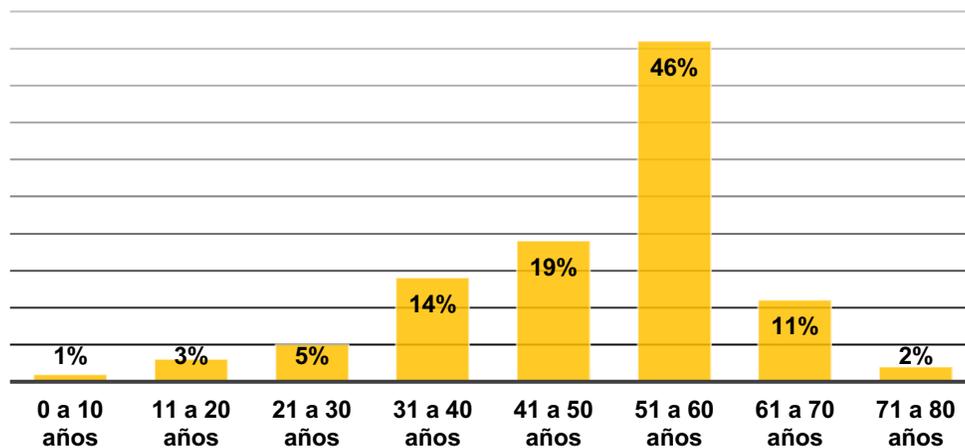


Gráfico 3: Distribución de la frecuencia porcentual de los pacientes con PRS por grupo etario.

La valoración diagnóstica de todos los pacientes con estas lesiones, se realizó a través de la información recopilada en las respectivas Historias Clínicas y los correspondientes estudios de endoscopia nasal, imagenología y anatomía patológica.

La obstrucción nasal se observó en todos los pacientes con PRS. En el 78% esta obstrucción nasal fue señalada como unilateral y en el 22% de los

casos la obstrucción nasal fue bilateral. La rinorrea estuvo presente en el 63% los casos, las cefaleas estuvo presente en el 34%, la hipoacusia y la epifora en el 33% y el 21%, respectivamente. Y otros síntomas como la epistaxis se refirieron en el 10% de los casos estudiados, la anosmia en el 9% de los pacientes y la alteración de la apariencia externa de la cara, con deformación de la región naso facial en el 3%. **(Gráfico 4)**

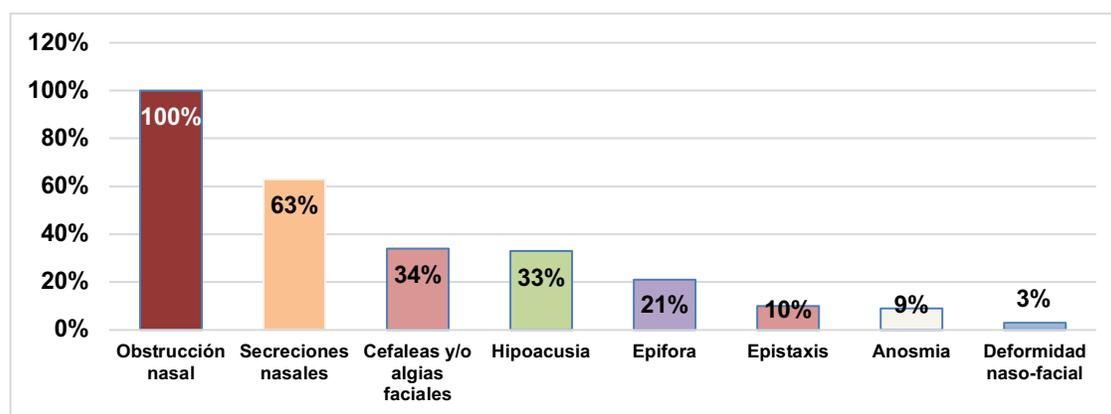


Gráfico 4: Distribución de la frecuencia porcentual de incidencia de pacientes con PRS por grupos etarios

El primero de los estudios diagnósticos realizados fue el examen endoscópico de las cavidades nasales. En esta inspección se advirtió la presencia de una lesión polipoidea lobulada en todos los pacientes. La localización de este hallazgo fue unilateral en el 99% de los pacientes y en un solo paciente en ambos lados. Endoscópicamente además se observó, la presencia de secreciones nasales retenidas en un 63% de los pacientes y en el 13% de los casos, se encontró evidencia de sangre en la cavidad nasal afectada.

(Figura 11)



Figura 11: Lesiones de aspecto polipoideo lobulado en la cavidad nasal derecha e izquierda respectivamente, identificadas endoscópicamente, que después de haber sido resecadas y estudiadas histopatológicamente, correspondieron a PI.

La presencia de una lesión polipoidea en una exploración endoscópica es una señal que debe suscitar un alto índice de sospecha cualitativo de enfermedad nasosinusal neoplásica, ya que como quedo referenciado en uno de los gráficos anteriores, una lesión de este tipo esta relacionada también con procesos patológicos de la nariz y SPN. **(Gráfico 5)**

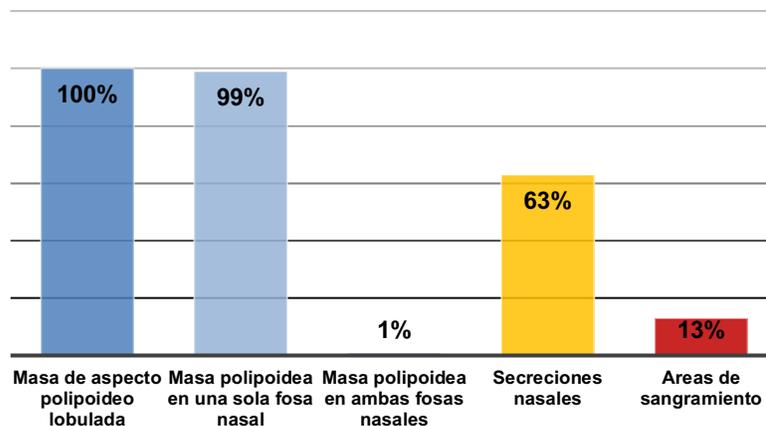


Gráfico 5: Distribución de la frecuencia porcentual de síntomas referidos por los pacientes con PRS.

Partiendo del establecimiento de un alto índice de sospecha, se propició la realización de otros estudios complementarios, que fueron claves en el

esclarecimiento diagnóstico de una lesión polipoidea nasosinusal identificada endoscópicamente.

Todos los pacientes fueron evaluados radiológicamente a través de un enfoque bimodal de diagnóstico imagenológico, conformado por TC y RMN con contraste.

La combinación de ambos estudios, permitió realizar la correlación de las imágenes obtenidas y su respectiva correspondencia con la información recabada en la evaluación endoscópica realizada en la consulta inicial. **(Figura 12)**

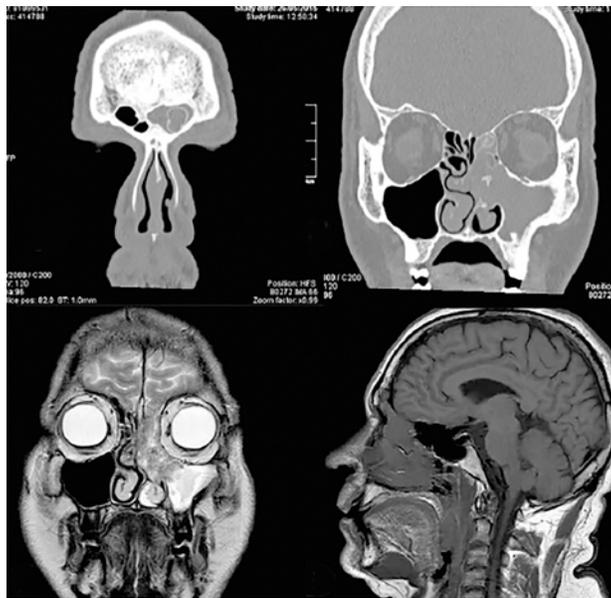


Figura 12: El enfoque bimodal de estudio imagenológico a través de TC y RMN permite realizar una correlación de las imágenes obtenidas y su respectiva correspondencia con la información recabada en la evaluación endoscópica realizada en la consulta inicial.

En los estudios imagenológicos se identificaron hallazgos que comúnmente son observados en los pacientes con PRS, como la opacificación o velamiento, la hiperostosis focal, el borramiento o erosión paredes óseas, obtenidos a través de TC y de patrón contorneado cerebriforme y extensión neoplásica extra-nasosinusal, logrados a través de RMN.

En el 91% los estudios de TC en pacientes con PRS se observaron imágenes con diferentes grados de opacificación o velamiento coincidentes con la lesión endoscópicamente observada. **(Figuras 13 y 14)**



Figura 13: TC coronal con una imagen de Opacificación parcial de la cavidad nasal der. la pared lateral nasal, en un paciente con una lesión de aspecto polipoideo identificada endoscópicamente. El estudio histopatológico correspondió a un PI invertido identificado precozmente.

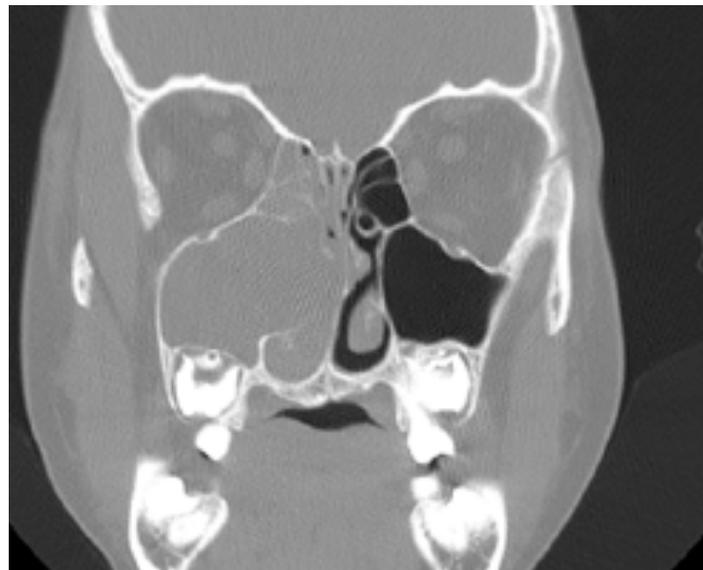


Figura 14: TC coronal con una imagen de opacificación total de la cavidad nasal der. y los senos maxilar y Etmoidal en una paciente de 9 años de edad con una lesión de aspecto polipoideo que reapareció después de haber sido resecada 6 meses atrás y cuyo estudio histopatológico correspondió a un PI.

La opacificación observada se presentó en un 60% de los casos del lado derecho, en un 39% de los mismos del lado izquierdo y en un 1%, este hallazgo se evidenció en ambos lados. **(Gráfico 6)**

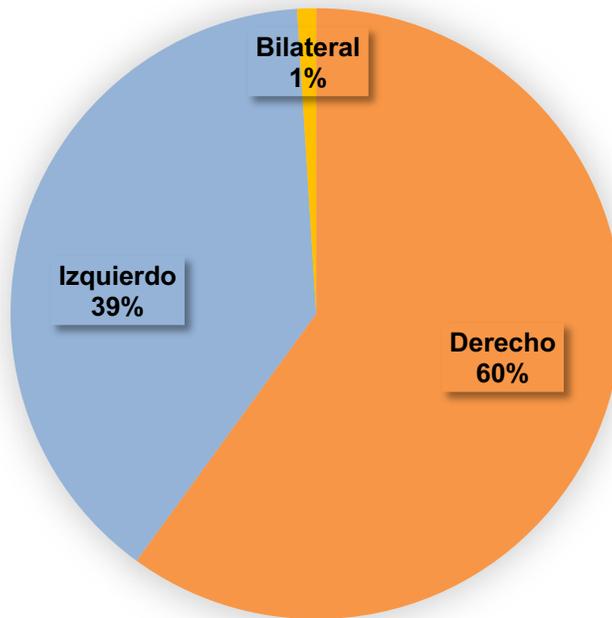


Gráfico 6: Incidencia porcentual registrada del lado anatómico afectado por el hallazgo de opacificación nasosinusal en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

La presencia de este hallazgo tomográfico, nos ofrece una noción inicial del grado de extensión anatómica del proceso patológico existente. **(Figura 15)** En este sentido, el compromiso anatómico registrado por la opacificación, involucró parcialmente una cavidad nasal y un SPN en un 11% de los casos, en un 35% de los pacientes el compromiso comprometió la totalidad de una cavidad nasal y un SPN, en el 26% de los casos la opacificación abarcaba la totalidad de la cavidad nasal y dos SPN, en el 19% de los pacientes este hallazgo afectaba toda la cavidad nasal y mas de dos SPN y en el 1% de los casos la opacificación fue identificada en ambos lados anatómicos. **(Tabla 1)**



Figura 15: TC coronal con una imagen de opacificación total que compromete todas las cavidades nasosinusales, en un adulto con lesiones de aspecto polipoideo en ambas cavidades nasales, 4 meses después de haber sido intervenido de una resección de pólipos nasales del lado derecho. En esta imagen se observa que la opacificación observada, produce una evidente distorsión de la arquitectura anatómica de las cavidades nasales y los SPN, con borramiento o erosión de las paredes orbitarias y propagación Intraorbitaria del proceso patológico expansivo. cuyo estudio histopatológico ulterior correspondió a un PI. El estudio histopatológico de las lesiones endoscópicas resecadas, fueron reportadas como un PI sin malignización asociada.

Ubicación anatómica de opacificación	Pacientes
Cavidad nasal y compromiso parcial de un SPN	11% (n=11)
Cavidad nasal y totalidad de un solo SPN	35% (n=36)
Cavidad nasal y totalidad de dos SPN	26% (n=26)
Cavidad nasal y mas de dos SPN	19% (n=20)
Ambas cavidades nasales y mas de dos SPN	1% (n=1)

Tabla 1: Distribución de la frecuencia porcentual registrada de los espacios anatómicos comprometidos por el hallazgo de opacificación nasosinusal en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

La hiperostosis focal ha sido considerada como una señal predictiva del área de adhesión anatómica de los PRS y el sitio de origen de esta lesión. La hiperostosis focal en los estudios de TC en los pacientes con PRS, fue identificada en el 79% de los casos. **(Gráfico 7)**

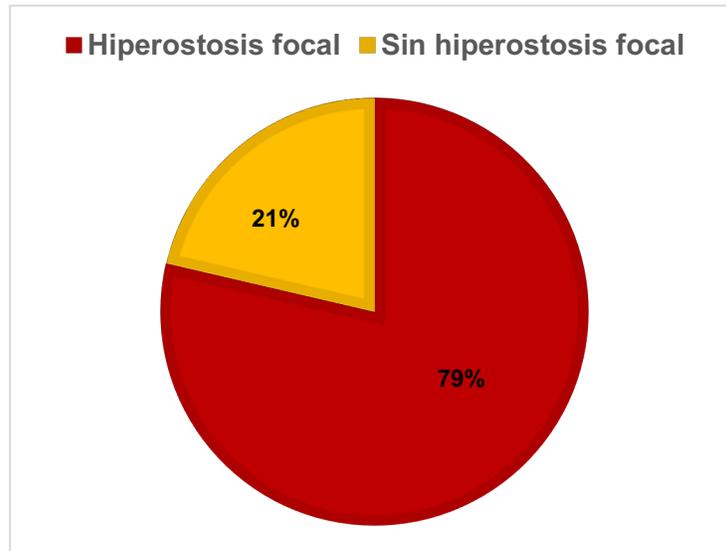


Gráfico 7: Incidencia porcentual registrada con el por el hallazgo de Hiperostosis focal identificada en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

Este hallazgo tomográfico se identificó en la Pared lateral nasal en el 32% de los pacientes, en el interior del seno Maxilar en el 15% de los casos, en el seno Etmoidal anterior en el 12%, en los senos Etmoidal posterior y Frontal en el 2% de los casos y en seno Esfenoidal en el 5% de los pacientes. La hiperostosis focal fue localizada en dos o mas compartimientos anatómicos en el 12% de los pacientes evaluados. **(Tabla 2) (Figuras 6, 7 y 8)**

Localización anatómica	Pacientes
Pared lateral nasal	32% (n=33)
Seno Maxilar	15% (n=15)
Seno Etmoidal anterior	12% (n=12)
Seno Etmoidal posterior	2% (n=2)
Seno Esfenoidal	5% (n=5)
Seno Frontal	2% (n=2)
En dos o mas compartimientos anatómicos	12% (n=12)

Tabla 2: Distribución de la frecuencia porcentual registrada de los espacios anatómicos comprometidos con el hallazgo de Hiperostosis focal identificada en los estudios de TC en los pacientes con PRS.



Figura 16: TC coronal con una imagen de opacificación total de los senos maxilar y etmoidal del lado izquierdo con la presencia de un área de calcificación o hiperostosis focal (flechas] ubicadas en la pared lateral nasal de ese lado. El caso correspondió a un paciente adulto con una lesión polipoidea identificada endoscópicamente en la cavidad nasal izquierda cuyo estudio histopatológico posterior correspondió a un PI.

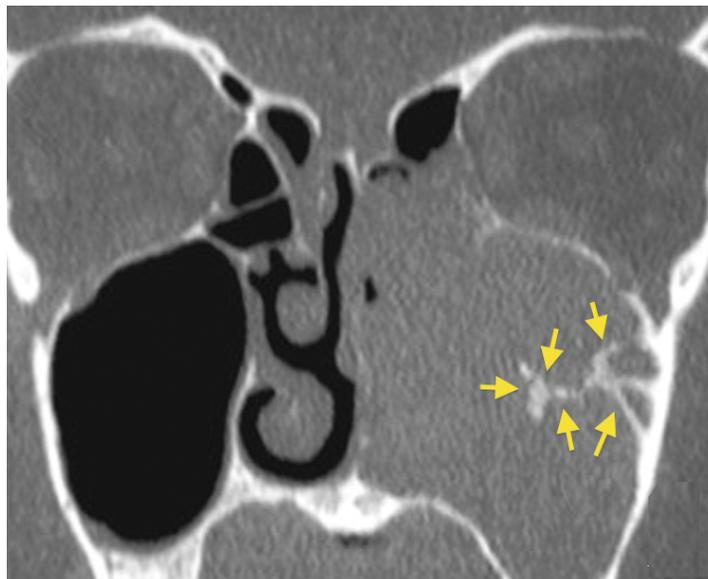


Figura 17: TC coronal con una imagen de opacificación total de la cavidad nasal y los senos maxilar y etmoidal del lado izquierdo con la presencia de un área de hiperostosis focal (flecha) ubica en la pared externa del seno maxilar. El caso correspondió a un paciente adulto con una lesión polipoidea voluminosa identificada endoscópicamente en la cavidad nasal izquierda y cuyo estudio histopatológico ulterior correspondió a un PI.

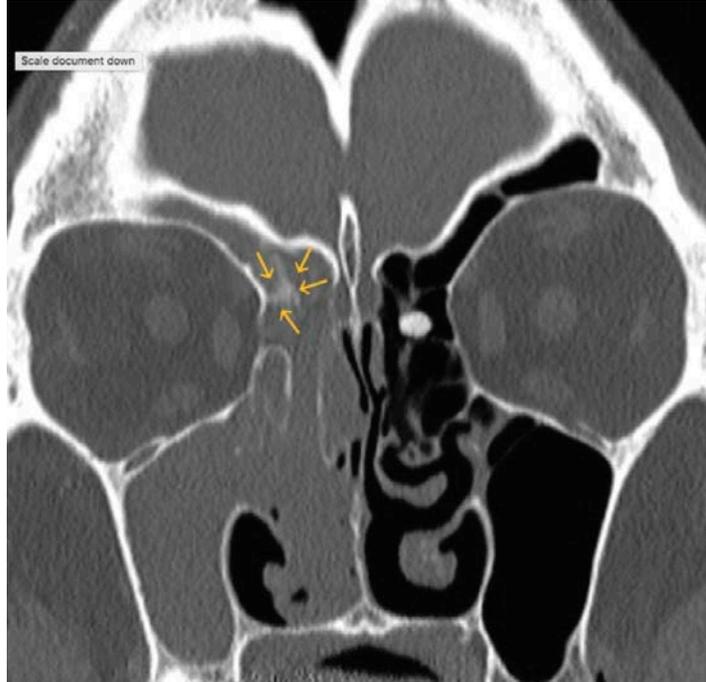


Figura 18: TC coronal con una imagen de opacificación significativa de la cavidad nasal y los senos maxilar y etmoidal del lado derecho con la presencia de un área de hiperostosis focal (flechas) ubicadas en la pared orbitaria del a nivel del receso frontal de ese lado. El caso correspondió a un paciente adulto con una lesión polipoidea de gran tamaño identificada endoscópicamente en la cavidad nasal derecha y cuyo estudio histopatológico ulterior correspondió a un PI.

Los estudios de TC pusieron evidencia signos de erosión y destrucción de paredes óseas en el 84% de los pacientes estudiados. En referencia a este punto, es pertinente aclarar que este hallazgo puede observarse en paredes óseas críticas o colindantes anatómicamente con órganos delicados como la cavidad orbitaria y la base del cráneo o comprometer paredes óseas no críticas, las cuales no están contiguas a órganos anatómicos sensibles, como el septum nasal, los cornetes y la pared lateral nasal. **(Figuras 9, 10, 11)**

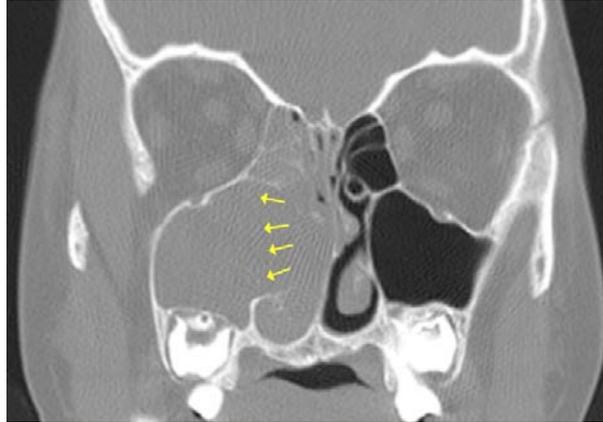


Figura 9: TC coronal con una imagen de opacificación total de la cavidad nasal y los senos maxilar y etmoidal del lado derecho con borramiento o erosión de la pared lateral nasal [flechas]. El caso correspondió al paciente pediátrico descrito en la Figura 4.



Figura 10: TC coronal con una imagen de opacificación total del seno esfenoidal con borramiento o erosión de la pared latero superior de dicha cavidad sinusal [flecha]. El caso correspondió a un paciente adulto con una lesión de aspecto polipoideo identificada endoscópicamente en la porción postero-superior de la cavidad nasal izq. que se identificó después de haber sido intervenido 11 meses antes, por una poliposis nasal izquierda y cuyo estudio histopatológico ulterior correspondió a un PI.

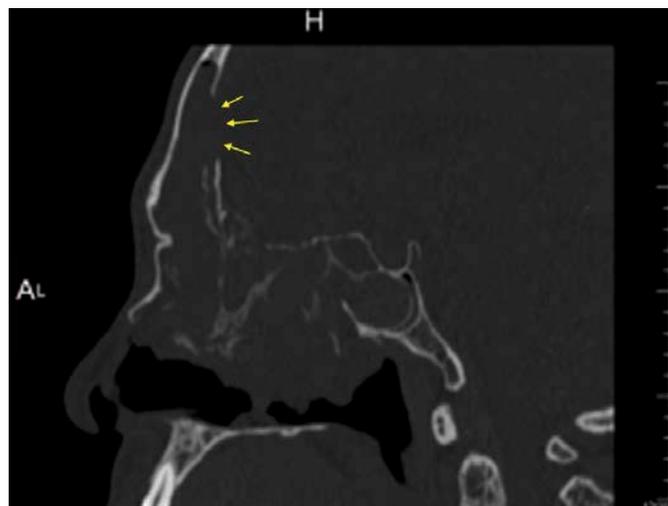


Figura 11: TC sagital con una imagen de opacificación total en el seno frontal, celdillas etmoidales y cavidad nasal, en el que se aprecia un notorio borramiento o erosión de la pared ósea interna del seno frontal [flechas] evidenciando además una importante distorsión de la arquitectura ósea de la región naso frontal. El caso correspondió al paciente adulto descrito en la Figura 5.

La afectación ósea ocasionada por los PRS, comprometió paredes óseas no críticas en un 69% de los casos y en un 16% de los casos esta alteración se observó en paredes óseas críticas. **(Gráfico 8) (Tabla 3)**

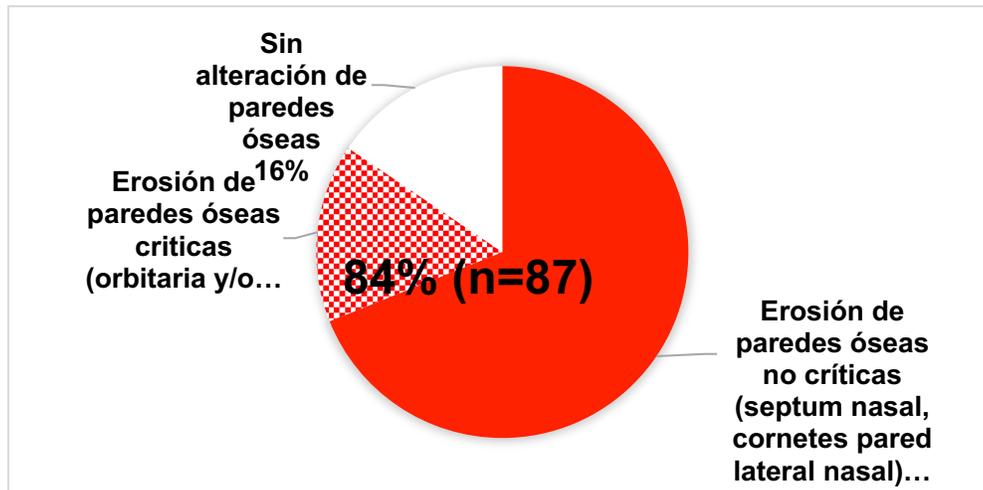


Gráfico 8: Incidencia porcentual registrada con el hallazgo de borramiento o erosión de paredes óseas, identificada en los estudios de TC en los pacientes con PRS, Este hallazgo se evidenció el 84% de los pacientes investigados, destacando que esta perturbación fue observada comprometida en un 69% [en rojo] de los casos paredes óseas no críticas (septum nasal, pared lateral nasal o cornetes nasales) y en un 16% de los casos [en rojo con trazo punteado] esta alteración fue constatada en paredes óseas críticas (base del cráneo y orbita).

Erosión paredes óseas	Pacientes
Total observado	84% (n=87)
Áreas no críticas (pared lateral nasal y/o septum)	69% (n=71)
Áreas críticas (orbitaria y/o base cráneo)	16% (n=16)

Tabla 3: Distribución de la frecuencia porcentual registrada de las paredes óseas anatómicas comprometidas, con el hallazgo de borramiento o erosión, identificados en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

En los pacientes en los que se evidenció el hallazgo de erosión de paredes óseas críticas, en el 9% de los casos, dicha alteración se observó en la pared orbitaria, en el 6% de los pacientes afectó la base de cráneo y en un 1% de los casos, esta perturbación afectó la base craneal y la cavidad orbitaria. **(Tabla 4)**

Erosión paredes óseas críticas	Pacientes
Base de cráneo	6% (n=6)
Pared orbitaria	9% (n=9)
Base de cráneo y pared orbitaria	1% (n=1)

Tabla 4: Distribución de la frecuencia porcentual registrada las paredes óseas críticas comprometidas (base craneal y orbitaria), identificadas en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

Los estudios de RMN en las secuencias ponderadas en T1 sin contraste y T2 con contraste, revelaron la presencia de imágenes con señales de hipo e hiperintensidad en el interior de las neoplasias, denominadas como “patrón contorneado cerebriforme”, en un 86% de los casos con PRS. **(Gráfico 9)**

(Figura 12)

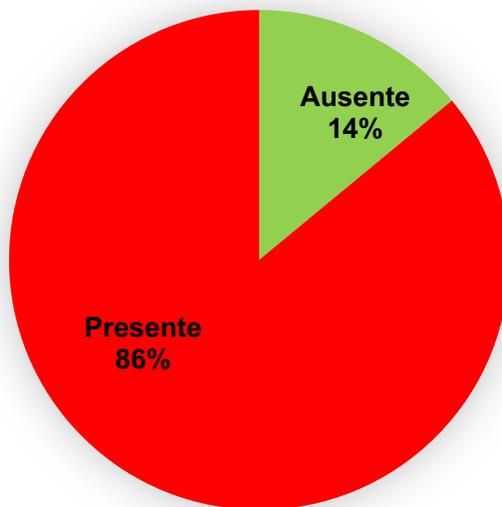


Gráfico 9: Incidencia porcentual registrada con el hallazgo de patrón contorneado cerebriforme, identificado en los estudios de RMN, en las secuencias ponderadas en T1 sin contraste y T2 con contraste.

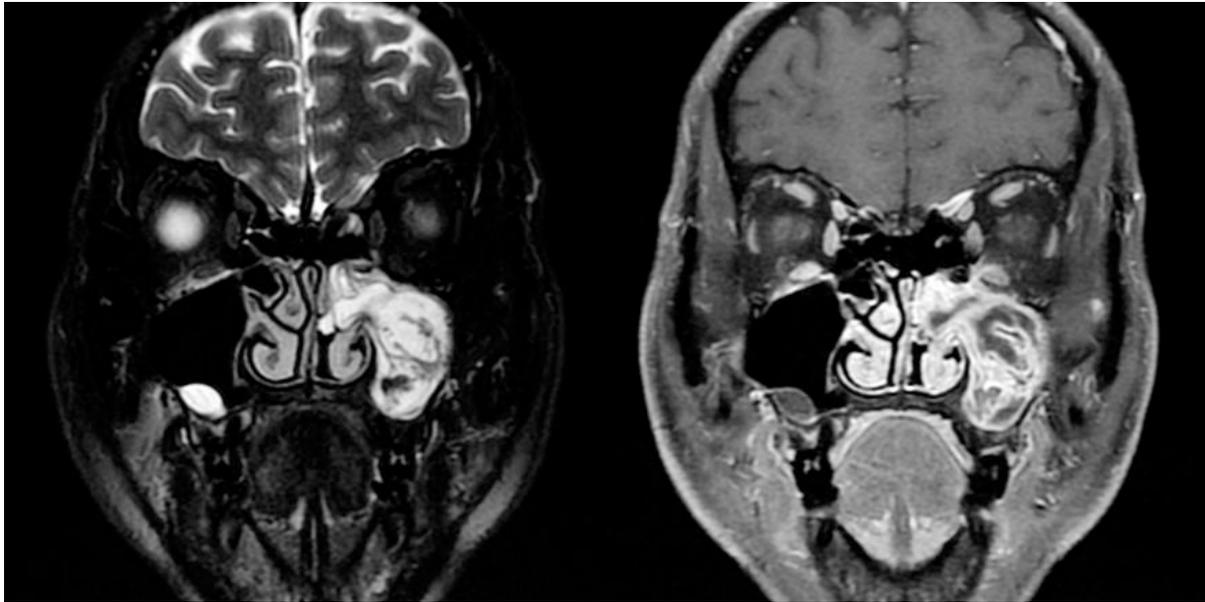


Figura 12: RMN coronal en secuencias ponderadas en T1 sin contraste y T2 con contraste (de derecha a izquierda) con imágenes de una de masa que ocupa la cavidad nasal y el seno maxilar del lado en su totalidad. En el interior de la masa identificada se observan señales contorneadas de hipo e hiperintensidad en el interior de las neoplasias (patrón contorneado cerebriforme). La resección de la neoplasia identificada y su posterior examen histopatológico correspondió a un PI.

Adicionalmente, los estudios de RMN también señalaron que en el 16% de estos casos con PRS, se evidenciaron signos notorios de extensión y progresión tumoral extra-nasosinusal. La verificación correlativa de los estudios de RMN de todos estos pacientes con sus respectivos estudios de TC, fue congruente con la presencia de erosión de paredes óseas críticas. (Tabla 5) (Figura 13)

Expansión neoplásica extra- nasosinusal	Pacientes
Afectación orbitaria	9% (n=9)
Afectación intracraneal	6% (n=6)
Afectación intracraneal y orbitaria	1% (n=1)

Tabla 5: Distribución de la frecuencia porcentual registrada las paredes óseas críticas comprometidas (base craneal y orbitaria), identificadas en los estudios de TC en los pacientes con PRS.

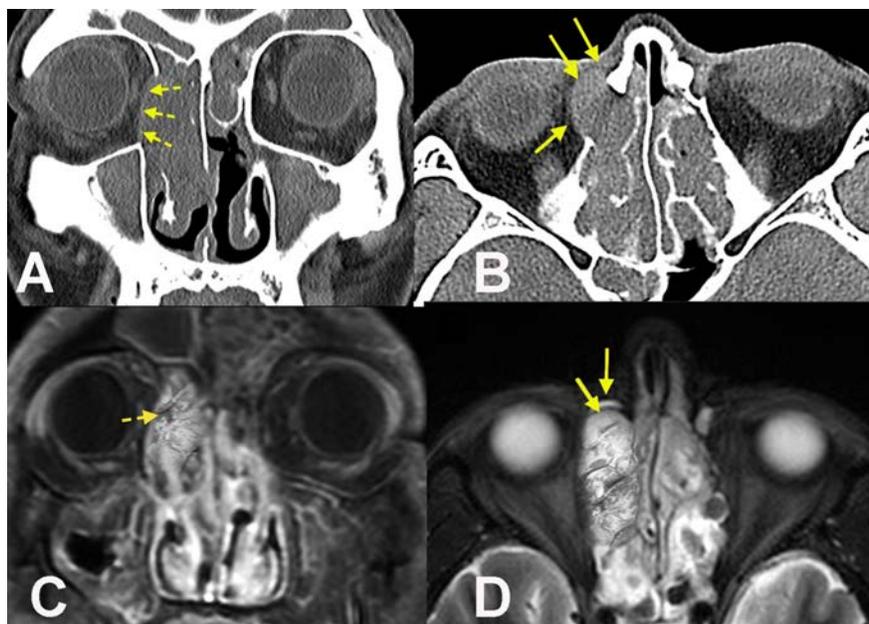


Figura 13: Imágenes de TC y RMN en un paciente con una lesión polipoidea descubierta endoscópicamente en el lado derecho. En los cortes de TC coronal (A) y axial (B) se aprecian imágenes de opacificación total en los senos frontales, etmoidales y maxilares con una evidente erosión de la pared orbitaria del lado derecho. Las imágenes de RMN coronal (C) y axial (D) en las secuencias ponderadas en T2 con contraste muestran señales de patrón contorneado cerebriforme dentro de la masa identificada, mas notorias del lado derecho y evidencian señales de progresión de la masa identificada hacia el interior de la cavidad orbitaria del lado derecho [flechas]. La correlación de los estudios de imagen bimodal, correspondieron a un paciente adulto con un PI extenso.

Sobre el total de los hallazgos diagnósticos identificados en los pacientes con PRS, apreciamos que el hallazgo endoscópico de una lesión polipoidea y de opacificación nasosinusal tomográfica, fue constatado en todos los pacientes con PRS estudiados y por otra, parte los hallazgos de erosión de paredes óseas e hiperostosis focal demostradas por TC y de patrón contorneado cerebriforme descubiertos en RMN, fueron constatados en un 84%, 79% y 86% de los casos, respectivamente. **(Tabla 6 y Gráfico 10)**

Hallazgo clínico	Pacientes
Lesión polipoidea (endoscópico)	100% (n=103)
Velamiento opacificación (TC)	100% (n=103)
Hiperostosis focal (TC)	79% (n=81)
Erosión paredes óseas (TC)	84% (n=87)
Patrón cerebriforme (RMN)	86% (n=89)

Tabla 6: Distribución de la frecuencia porcentual registrada del total de hallazgos diagnósticos identificados en los pacientes con PRS, identificadas en los estudios endoscópicos e imagenológicos (TC y RMN).

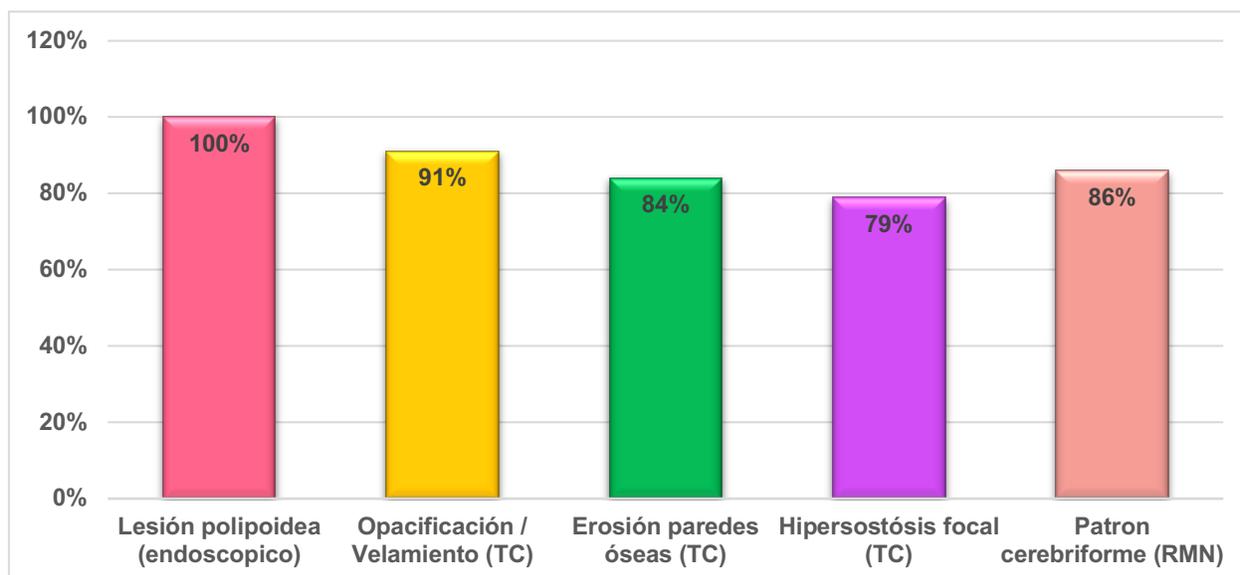


Gráfico 10: Distribución porcentual observada del total de hallazgos diagnósticos identificados en los pacientes con PRS, identificadas en los estudios endoscópicos e imagenológicos (TC y RMN).

Los hallazgos endoscópicos e imagenológicos observados, permitieron valorar la localización, tamaño y extensión de las neoplasias para su correspondiente estadificación, utilizando para ello la escala propuesta por Krouse.⁷²

Según este instrumento de categorización de los PRS por Estadio ampliamente utilizado para este propósito, el 31% de los pacientes estudiados se ubicaron en el Estadio I de la enfermedad, el 28%, en el Estadio II, el 25% en

el Estadio III y el 16% en el Estadio IV. De acuerdo a los resultados obtenidos, la proporción de los pacientes registrados fue descendiendo en la medida que la categoría de esta escala progresaba en la magnitud de severidad de la enfermedad. (Tabla 7) y (Gráfico 11)

Estadio (escala de Krouse)	Características	Pacientes
I	Tumor confinado a la cavidad nasal (puede localizarse en una pared o región de la cavidad nasal o puede ser voluminoso y extenso dentro de la cavidad nasal, pero no debe extenderse a los senos paranasales o al compartimento extra nasal)	31% (n=32)
II	Tumor limitado al el Complejo ostio-meatal y/o seno Etmoidal y a la porción medial y/o superior del seno Maxilar, con o sin afectación de la cavidad nasal.	28% (n=29)
III	Tumor que afecta las paredes lateral, inferior, superior, anterior o posterior del seno Maxilar, el seno Esfenoidal o el seno (Frontal con o sin afectación de la porción medial del seno Maxilar, los senos Etmoidales o la cavidad nasal	25% (n=26)
IV	Tumor rebasa las cavidades nasales y/o sinusales, involucrando estructuras contiguas adyacentes como la Órbita, la cavidad craneal, región naso-facial o el espacio Pterigomaxilar	16% (n=16)

Tabla 7: Distribución de la frecuencia porcentual de pacientes clasificados por la Escala de Estadificación de Krouse⁷² en los pacientes con PRS, que categoriza los casos registrados según la localización, tamaño y extensión de la enfermedad.

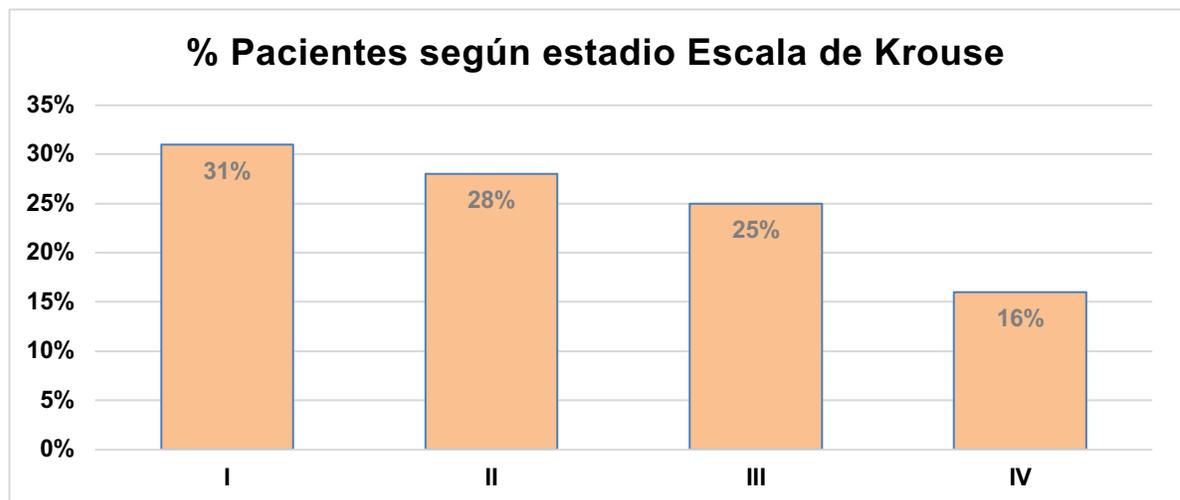


Gráfico 11: Distribución porcentual observada de los casos con PRS registrados a través de la los estadios de la enfermedad neoplásica por la Escala de Krouse.⁷²

La estadificación de efectuada, permite calificar si la Enfermedad nasosinusal neoplásica esta delimitada a las cavidades nasosinuales o si estamos en presencia de una enfermedad avanzada con compromiso extra-nasosinusal.

Partiendo de esta condición, el tratamiento realizado en los casos de lesiones delimitadas, fue el de la Resección endoscópica completa en el 81% de los casos y en los pacientes con enfermedad nasosinusal avanzada se les practico la resección endoscópica a través de debulking de la lesión, en el 18% de los pacientes y solo en uno de los pacientes tratados, se le practicó una la resección con debulking endoscópico combinado con un abordaje externo.

Intraoperatoriamente el área adhesión tumoral fue identificada en diferentes áreas anatómicas y están detalladamente señaladas en el la **Tabla 8**. Destacando que se observaron niveles significativos de coincidencia predictiva con respecto al hallazgo de hiperostosis focal constatados en los estudios de TC realizados preoperatoriamente, con una media global promedio del 67%.

Origen intraoperatorio del PRS	Casos observados	Hiperostosis focal (TC)	Coincidencia (%)
Septum nasal	2	1	50%
Pared lateral nasal	40	25	63%
Seno Maxilar	19	11	58%
Seno Etmoidal anterior	16	12	75%
Seno Etmoidal posterior	3	2	67%
Seno Frontal	5	2	40%
Seno Esfenoidal	6	5	83%
Dos o mas áreas anatómicas	12	12	100%

Tabla 8: Frecuencia de coincidencia entre el hallazgo intraoperatorio del área adhesión tumoral en el que se compara con los hallazgos de hiperostosis focal constatados en los estudios de TC realizados preoperatoriamente. La media global promedio coincidencia entre ambos hallazgos fue del 67%.

Todas lesiones resecadas quirúrgicamente fueron remitidas en su totalidad por el estudio anatomopatológico correspondiente. El diagnóstico de cada una de estas lesiones depende del muestreo minucioso espécimen tumoral remitido para estudio y la interpretación anatomatólogo partícipe.

A tal efecto los resultados reportados fueron compatibles con el diagnóstico de PI en un 67% de los casos, de PF en el 30% de los pacientes y de PO en el 3% de los casos. **(Gráfico 12)**

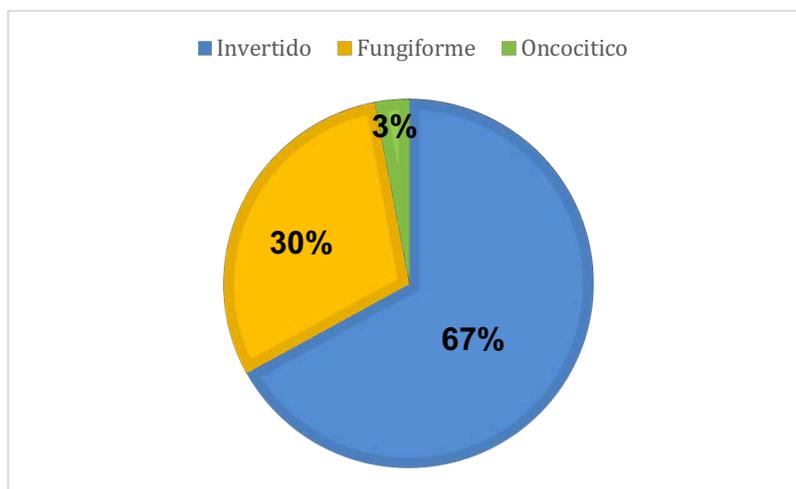


Gráfico 12: Incidencia porcentual observada de los casos con PRS según el sub tipo histológico reportado.

Cada uno de los subtipos de PRS reportados desde el punto de vista histopatológico, posee características particulares que las diferencian de manera notoria. **(Figuras 14, 15, 16, 17 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27)**

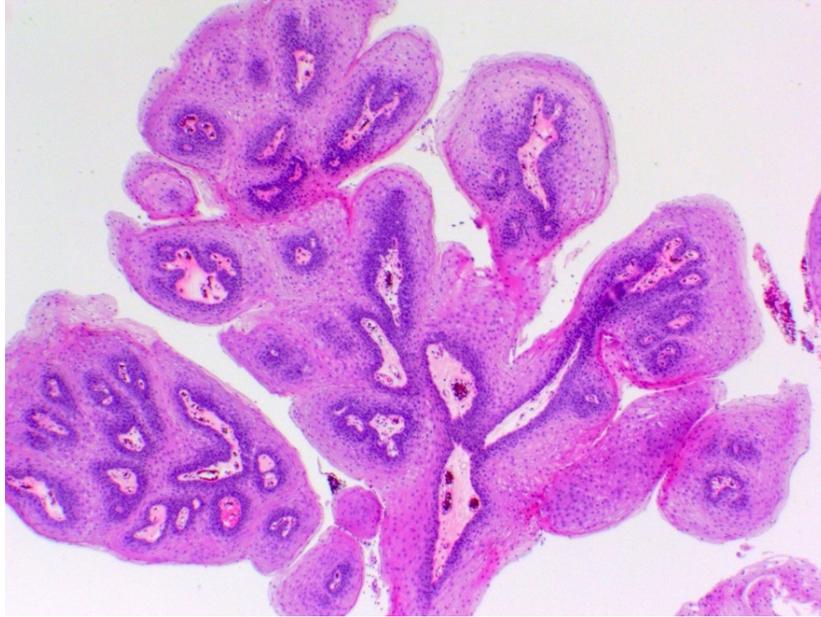


Figura 14: Imagen de sección histológica con baja magnificación de una lesión polipoidea que en la que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento exofítico, que corresponde al un PF.

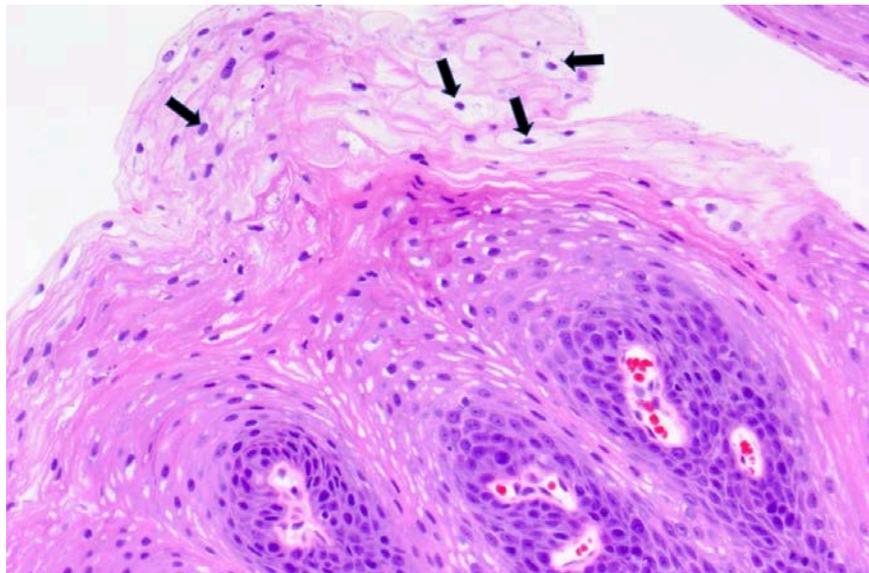


Figura 15: Imagen de sección histológica con mayor magnificación de la lesión de una lesión polipoidea que exhibe una hiperplasia de epitelio escamoso, en cuya superficie epitelial se observa la presencia focal de células con un halo peri-nuclear o coililocitos [flechas], las cuales comúnmente están presentes en lesiones epiteliales ocasionadas por infección por VPH.



Figura 16: Imagen de sección histológica con baja magnificación de una lesión polipoidea que en la que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento endofítico, que corresponde al un PI.



Figura 17: Imagen de sección histológica con magnificación intermedia de una lesión polipoidea que corresponde al un PI, en la que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento endofítico, que corresponde al un PI. El desarrollo hiperplásico de epitelio escamoso observado hacia el estroma subyacente apreciando nidos o acúmulos de células hiperplasias escamosas [flechas], rodeadas por el estroma subyacente, sin afectar la membrana basal epitelial.

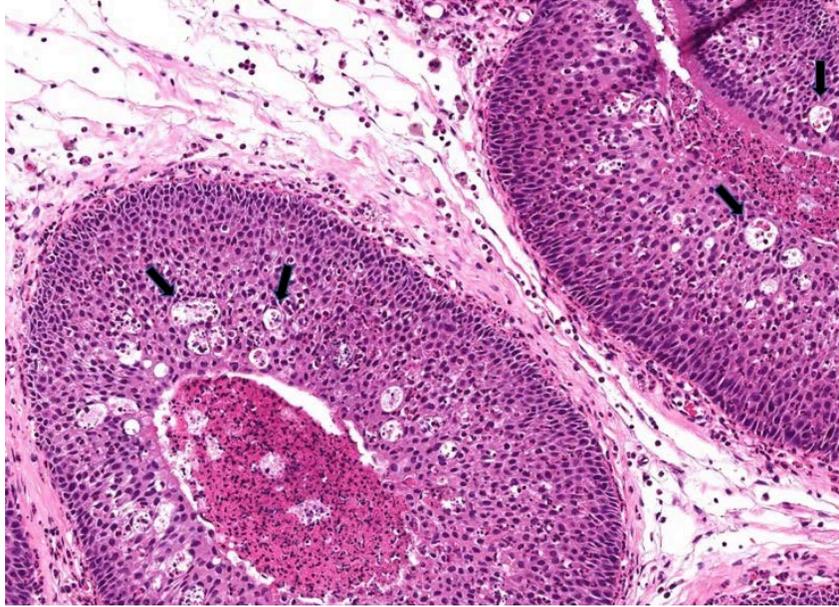


Figura 18: Imagen de sección histológica con mayor magnificación de una lesión polipoidea que corresponde al un PI, en la que se aprecia de manera detallada un acumulo de células escamosas hiperplásicas, organizadas de manera pseudoestratificada, con núcleos hiper cromáticos uniformes, sin atipias ni áreas de queratinización. Entre las capas de células del epitelio hiperplásico escamoso, se puede destacar la presencia de microquistes intraepiteliales que contienen detritus celulares, macrófagos y mucina [flechas].

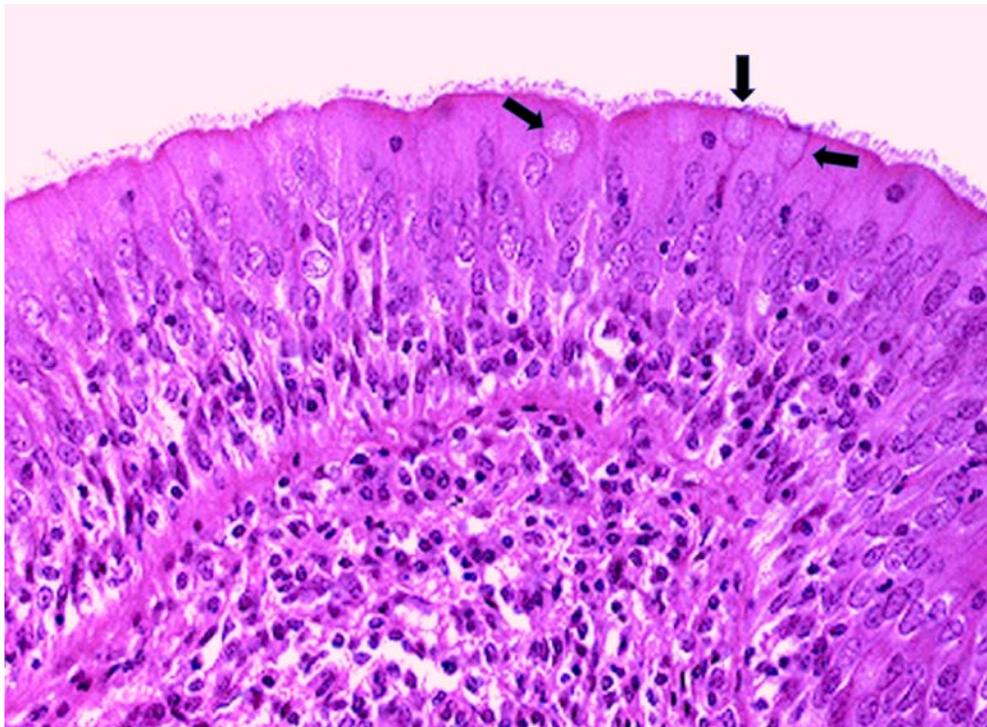


Figura 18: Imagen de sección histológica con mayor magnificación de una lesión polipoidea que corresponde al un PI. En la superficie epitelial se delinean los cilios y algunas glándulas seromucinosas [flechas] observando que no está comprometida por las células hiperplásicas escamosas y no hay focos de queratinización.

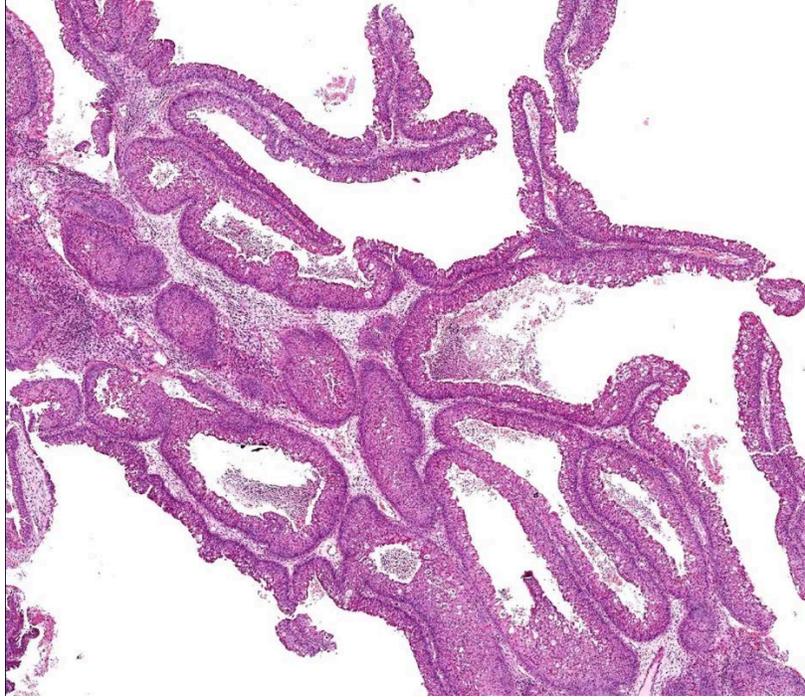


Figura 24: Imagen de sección histológica con baja magnificación de una lesión polipoidea que en la que se aprecia una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento mixto (exofítico y endofítico), que corresponde al un PO.

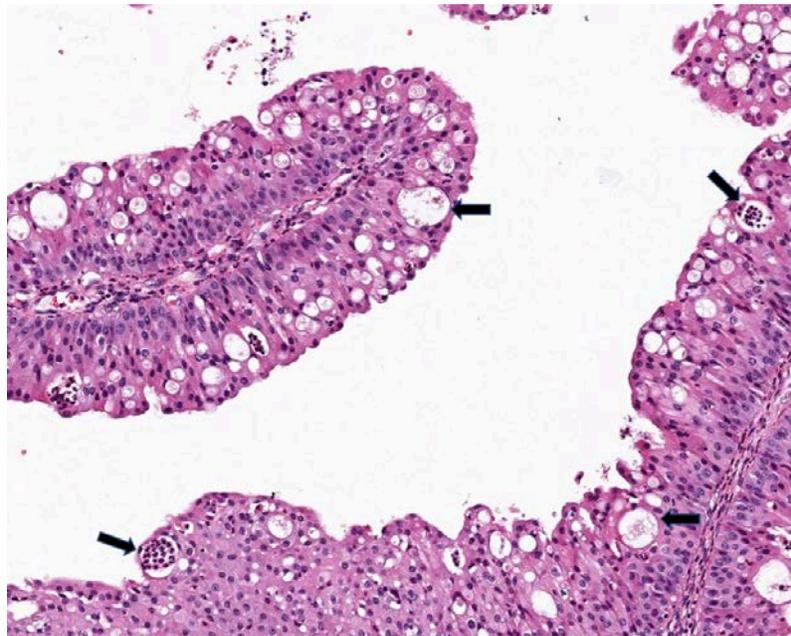


Figura 25: Imagen de sección histológica con magnificación intermedia de una lesión polipoidea que corresponde a un PO, en la que se aprecia detalladamente una hiperplasia de epitelio escamoso, con un patrón de crecimiento exo y endofítico, con una arquitectura celular organizada de manera pseudoestratificada y columnar, con abundante citoplasma granular eosinofílico y núcleos hiper cromáticos uniformes. Entre las capas de células del epitelio hiperplásico escamoso se destaca la presencia de micro quistes o micro abscesos [flechas], que contienen neutrófilos y mucina (cambios oncocíticos), que le dan la denominación a este sub tipo de PRS.

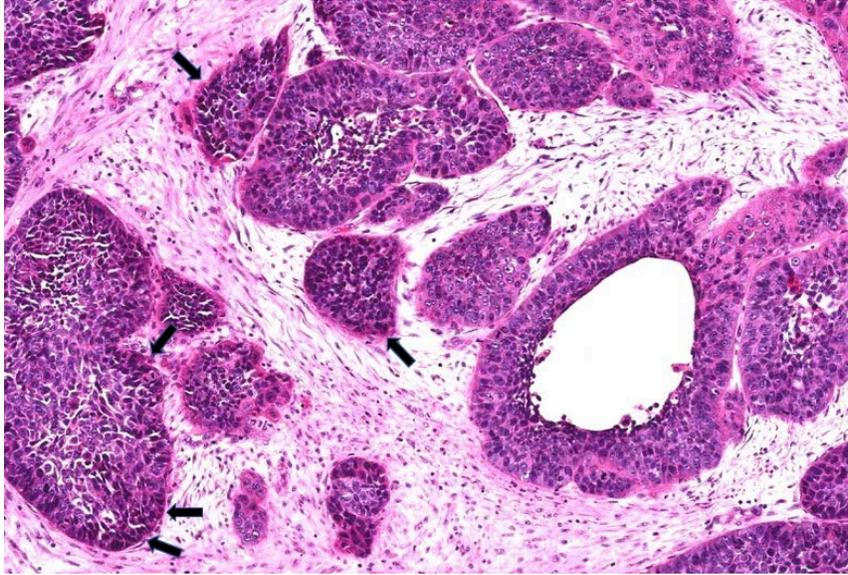


Figura 26: Imagen de sección histológica con magnificación intermedia de una lesión polipoidea que corresponde a un PI con malignización asociada. En esta imagen se aprecian cambios extraños en la arquitectura celular del epitelio escamoso hiperplásico, reflejados por un marcado polimorfismo e hiper Cromía nuclear, con atipias y mitosis celulares, especialmente en las células escamosas cercanas a la membrana basal del epitelio y disrupción de la misma [flechas].

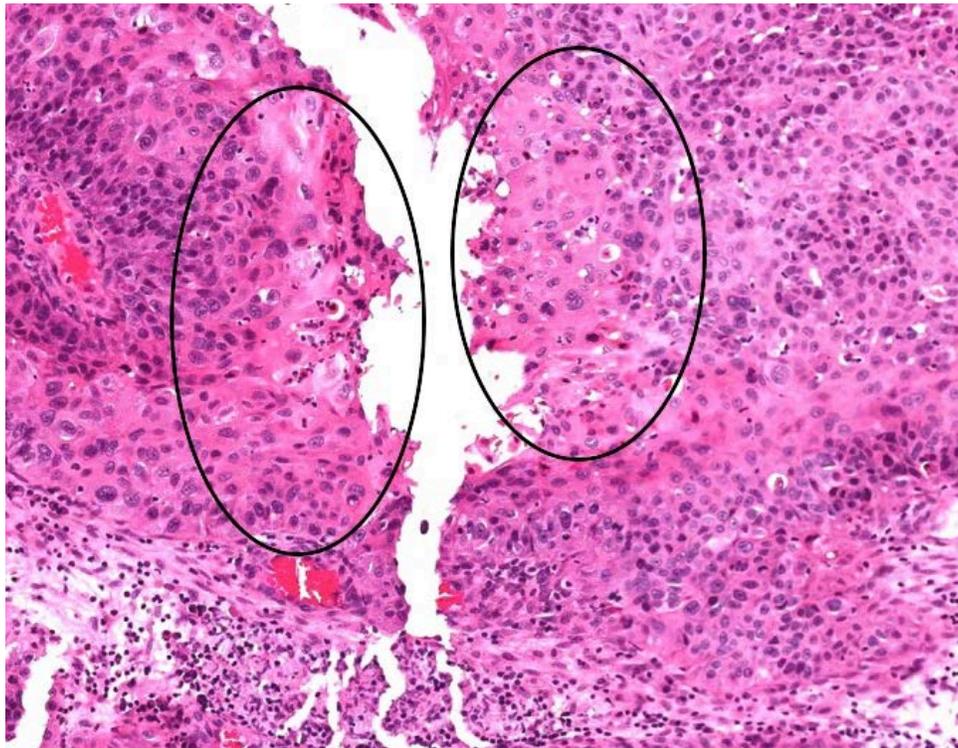


Figura 27: Imagen de sección histológica con mayor magnificación de una lesión polipoidea que corresponde a un PI con malignización asociada, en la que se observa una colagenización en el estroma del tejido tumoral o reacción estromal desmoplásica [destacada en el círculo].

La distribución por edad, sexo, origen anatómico del tumor, recurrencia y asociación de malignidad concomitante y la relación observada con respecto a

los diferentes subtipos de PRS en los pacientes de este estudio, revelaron que el PI se presentó en pacientes con edades comprendidas entre los 9 y 80 años y fue mas frecuente en el sexo masculino en una relación de 3:1. El PF se observó predominantemente en pacientes con edades comprendidas entre los 18 a 36 años y fue mas frecuente en el sexo masculino en una relación de 5:1 y el PO en pacientes con edades de 60 a 70 años y fue observado solo en el sexo masculino. Las áreas de adhesión intraoperatoria de todos los PI y PO resecados, se localizaron en la pared lateral nasal, el receso Esfenoetmoidal y en el interior de todos los SPN, a diferencia de lo observado en los PF cuya área de adhesión característica fue el vestíbulo nasal y el septum nasal. La recidiva tumoral observada estuvo relacionada en el 31% de los casos con los PI, en el 11% de los casos con los PF y el 1% de los pacientes con PO. La malignidad histológica asociada encontrada fue del 3% y estuvo relacionada en todos los casos, con PI recurrentes. (Tabla 9)

Tipo papiloma	Frecuencia	Promedio Edad	Sexo	Origen anatómico	Recurrencia	Malignización
Papiloma Invertido	67% (n=69)	44.5 años	♂:♀	Pared lateral nasal, Receso Esfenoetmoidal y SPN	31%	3% (n=3)
		(9 a 80)	(3:1)		(n=29)	
Papiloma Fungiforme	30% (n=31)	27 años	♂:♀	Septum nasal anterior	11%	No
		(18 a 36)	(5:1)		(n=4)	
Papiloma Oncocítico	3% (n=3)	66 años	♂	Pared lateral nasal y SPN	1%	No
		(60 a 70)			(n=1)	

Tabla 9: Distribución de la frecuencia de los diferentes subtipos de PRS en los pacientes de este estudio La distribución por edad, sexo, origen anatómico del tumor, recurrencia y asociación de malignidad concomitante.

La incidencia de enfermedad recurrente observada fue del 33%. **(Gráfico**

13)

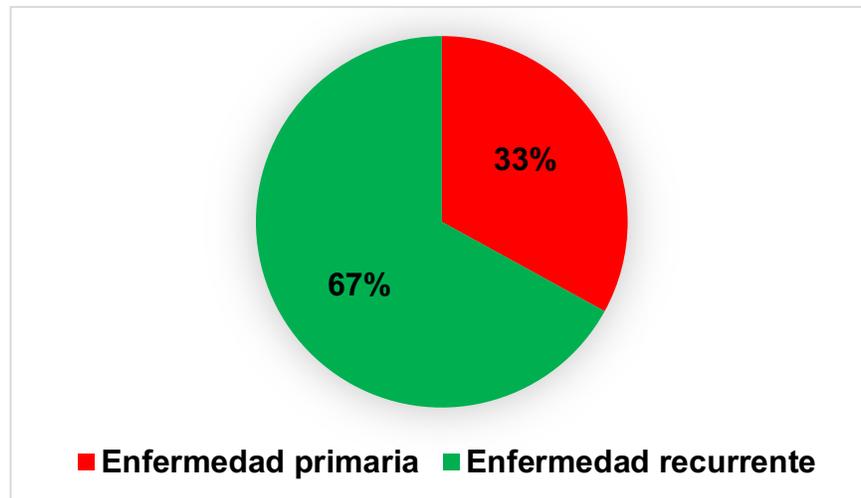


Gráfico 13: Incidencia porcentual observada de enfermedad recurrente observada en los PRS estudiados.

En referencia a este grupo de pacientes, cabe destacar, que cuando se solicitó una re-evaluación de los especímenes tumorales resecados en la cirugía realizada anteriormente, se observaron inconsistencias con el diagnóstico histopatológico previo en 8 de los casos y en el 3 de estos casos, no se pudo obtener ninguna información de estudio histopatológico previo, ni tampoco fue posible acceder, a ningún reporte o material de estudio histopatológico. **(Tabla**

10)

	Pacientes
Total Recurrencias observadas	32% (n=33)
Con histopatología previa errada	24% (n=8)
Sin histopatología previa documentada	9% (n=3)

Tabla 10: Distribución de la frecuencia de pacientes con enfermedad recurrente observada en los PRS estudiados y relación con los estudios histopatológicos previos, en el que se aprecia que hubo inconsistencias con el diagnóstico histopatológico anterior en 24% de los casos y en un 9% no hubo evidencia formal de estudio anatomopatológico de las lesiones resecaos en la cirugía previa.

De acuerdo a lo observado, se desprende que la incidencia de pacientes con PRS recurrentes, que presentaron reportes histopatológicos previos que no señalaban tal condición, expresada en la tasa de falsos negativos fue del 24%, en comparación al grupo de pacientes con enfermedad recurrente con reportes diagnósticos acertados, el cual fue del 67%. **(Gráfico 14)**

PRS recurrentes

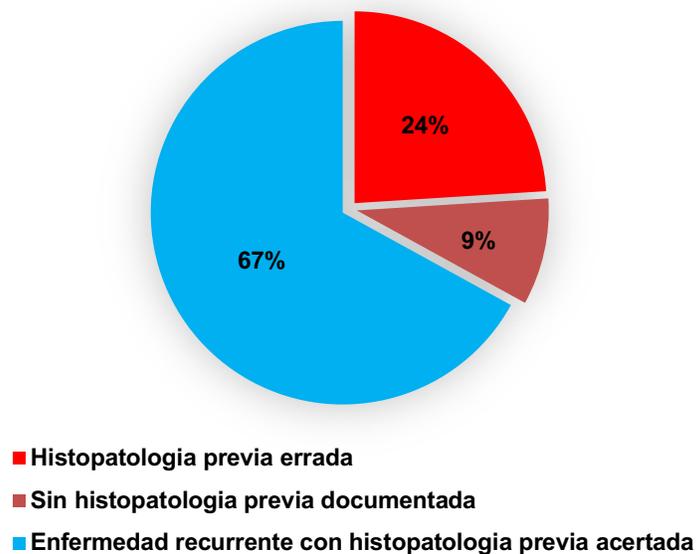


Gráfico 14: Tasa de falsos negativos [rojo] de pacientes con PRS recurrentes, registrada del 24%, demostrada en la re-evaluación de los especímenes tumorales resecaos en la cirugía previa en los pacientes con PRS. El porcentaje de reportes diagnósticos acertados (verdaderos positivos) en esta investigación, fue del 67%.

Después de lograda la confirmación diagnóstica de los PRS desde el punto de vista histopatológico, con el objeto de evaluar las incidencias observadas a través de los diferentes hallazgos endoscópicos e imagenológicos realizados previamente,

Se observa que los niveles de predicción, fiabilidad y concordancia estadística de cada uno de estos hallazgos y la finalidad de medir el grado de confianza en acertar con un diagnóstico de PRS a través de los estudios diagnósticos realizados, fue óptima en todos los pacientes con PRS con los hallazgos de una lesión polipoidea identificada endoscópicamente y de una opacificación tomográfica nasosinusal y los mismos niveles de valoración predictiva, significancia y concordancia estadística, revelan resultados buenos para el resto de los hallazgos imagenológicos de hiperostosis focal, erosión de paredes óseas y patrón contorneado cerebriforme. **(Tabla 11)**

Estudio	Hallazgo	Pacientes con hallazgo +	Pacientes con hallazgo -	Sensibilidad Especificidad	VP+ VP-	Índice Verdaderos -	Test Fisher (valor p) *	κ Cohen
Endoscópico	Masa de aspecto polipoideo lobulada (lesión precoz)	100% (n=103)	0% (n=0)	100%	100%	0	< 0.00001	1
Imagenológico (TC)	Opacificación o Velamiento	91% (n=91)	9% (n=9)	91%	91%	0	< 0.00001	1
	Hiperostosis focal	79% (n=81)	21% (n=22)	79%	79%	12%	< 0.00001	0.62
	Erosión de paredes óseas	84% (n=71 + 16)	16% (n=16)	84%	84%	16%	< 0.00001	0.67
Imagenológico (RMN)	Patrón cerebriforme	86% (n=89)	14% (n=14)	86%	86%	7%	< 0.00001	0.73

Tabla 11: Niveles de predicción, fiabilidad y concordancia estadística de cada uno de estos hallazgos endoscópicos e imagenológicos en pacientes con PRS. La valoración del grado de confianza en acertar con un diagnóstico de PRS a través de los estudios diagnósticos realizados, fue óptima en todos los pacientes con PRS que presentaron evidencia endoscópica de lesión polipoidea identificada endoscópicamente y de una opacificación tomográfica nasosinusal. De igual forma, los mismos niveles de valoración predictiva, significancia y concordancia estadística, revelan resultados buenos para el resto de los hallazgos imagenológicos de hiperostosis focal, erosión de paredes óseas y patrón contorneado cerebriforme.

El grado de exactitud diagnóstica de cada uno de los hallazgos identificados en los diferentes estudios diagnósticos realizados en los pacientes con PRS, basados en los niveles de sensibilidad y valores predictivos positivos registrados permitieron establecer una correlación ideal y firme, donde la media global promedio observada, se encuentra en un nivel del 90%. **(Gráfico 15)**

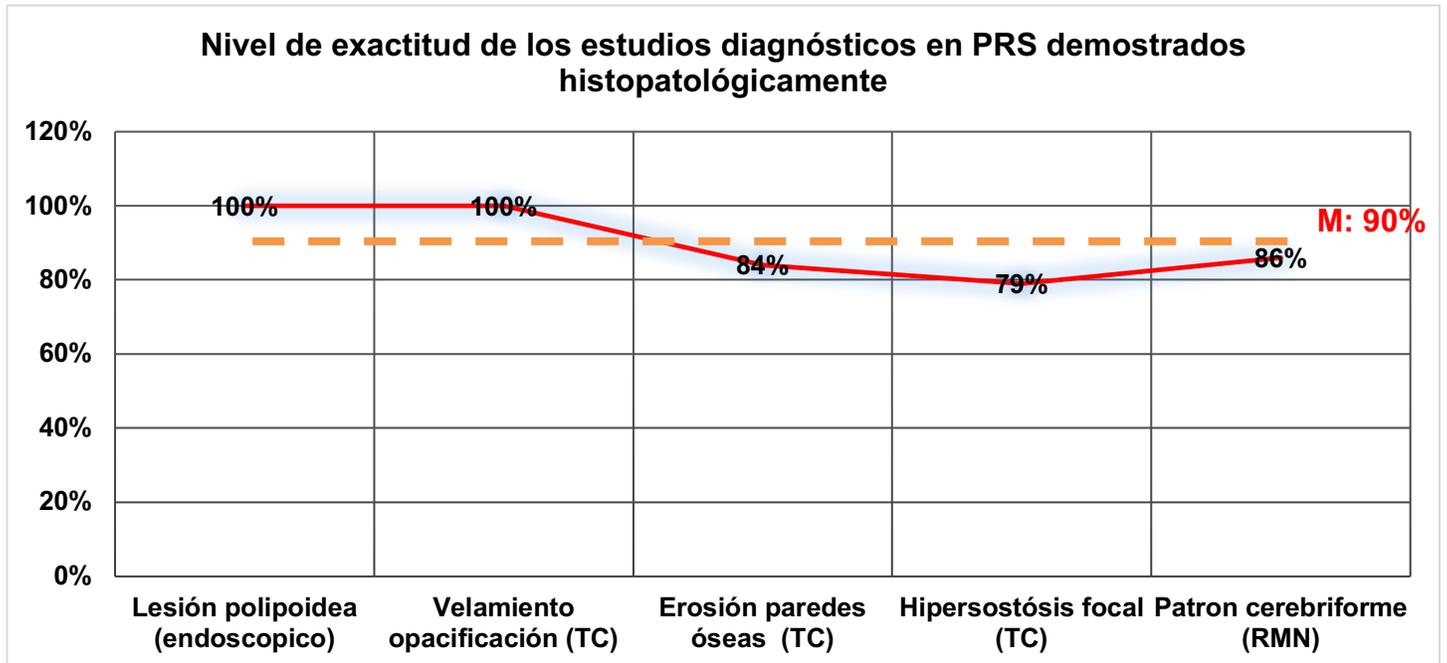


Gráfico 15: Valoración correlativa del grado de exactitud diagnóstica de cada uno de los hallazgos identificados a través de los estudios endoscópicos e imagenológicos realizados en pacientes con PRS estimados mediante de los niveles de sensibilidad y valores predictivos positivos registrados, los cuales permitieron establecer un grado de correspondencia ideal y firme, con un 90% (media global promedio) de precisión diagnóstica [línea punteada en verde].

Adicionalmente, con el propósito de valorar la importancia del establecimiento de un alto índice de sospecha clínica cualitativa en el diagnóstico de los PRS ante la evidencia inicial de una lesión polipoidea endonasal, es pertinente hacer el análisis correlativo de este hallazgo, contrastado con cada uno de las variables imagenológicas identificadas en los pacientes con PRS, cuando se establece este alto índice de sospecha cualitativo, en el contexto de la tarea diagnóstica de este tipo de neoplasias.

La valoración pormenorizada de cada una de las comparaciones correlativas revela niveles de predicción, fiabilidad y el efecto en el nivel de influencia de probabilidad diagnóstica excelentes en todas asociaciones de contingencia planteadas. El nivel de influencia de probabilidad diagnóstica registrado en la primera comparación (lesión polipoidea y la opacificación tomográfica) a través del Test de Cohen d es de 0, debido a que los registros de hallazgos son iguales. Sin embargo, en el resto de las comparaciones correlativas planteadas, con coeficientes de Cohen d, que evidencian un alto efecto en el nivel de influencia de probabilidad diagnóstica. **(Tabla 12)**

Hallazgos endoscópicos e Imagenológico	Pacientes positivos	Pacientes negativos	Sensibilidad Especificidad	Tasa Verdaderos -	μ	σ	T Tests Cohen d	Tests Fisher (valor p) *
Lesión polipoidea (endoscopia)	103	0	100%	0%	51.1	72.83	0	< 0.00001
Opacificación/Velamiento (TC)	103	0			51.1	72.83		
Lesión polipoidea (endoscopia)	103	0	78.6%	21%	51.1	72.83	0.78	< 0.00001
Hiperostosis focal (TC)	81	22			92	15.556		
Lesión polipoidea (endoscopia)	103	0	84%	16%	51.1	72.83	0.84	< 0.00001
Erosión paredes óseas (TC)	87	16			95	11.313		
Lesión polipoidea (endoscopia)	103	0	86.4%	14%	51.1	72.83	0.86	< 0.00001
Patrón cerebriforme (RMN)	89	14			96	9.899		

Tabla 12: Niveles de predicción, fiabilidad y el efecto en el nivel de influencia de probabilidad diagnóstica en los pacientes con PRS cuando se establece un alto índice de sospecha cualitativo ante la evidencia inicial de una lesión polipoidea endonasal y esta es correlacionada con cada uno de los otros hallazgos imagenológicos observados en estos pacientes. La valoración correlativa pormenorizada de cada una de las comparaciones correlativas revela excelentes en todas asociaciones de contingencia planteadas. El nivel de influencia de probabilidad diagnóstica registrados todas las comparaciones correlativas arrojan coeficientes que evidencian un alto efecto en el nivel de influencia de eficiencia diagnóstica en los pacientes con PRS estudiados en esta investigación.

Los pacientes con PRS avanzados sin malignización histológica demostrada y con malignización concomitante, ameritan un análisis

independiente. Este grupo de pacientes representó el 19% del total de casos analizados, de los cuales 18% de los casos correspondieron a PI y un 1% a PO. En estos casos solo se registro un 3% de pacientes con malignización histológica asociada, por lo tanto, el 16% de los pacientes investigados en este grupo, no tuvieron malignidad histológica comprobada, a pesar del comportamiento clínico agresivo evidenciado. Todos estos pacientes recibieron además de la cirugía realizada, tratamiento coadyuvante con radioterapia. El 3% de los pacientes con PRS con malignización concomitante, solo un 2% recibieron tratamiento coadyuvante con RT y QT. Uno de estos pacientes rehusó a este tratamiento.

Los estudios diagnósticos realizados en todos los casos con enfermedad avanzada sin malignización concomitante, se pudo advertir un comportamiento biológico de la enfermedad agresivo y anatómicamente destructivo. Los subtipos histológicos relacionados en estas circunstancias correspondieron a papilomas del tipo PI y PO. La edad promedio de presentación clínica observada en estos casos fue de 67,5 años de edad y el sexo afectado fue el masculino en una proporción del 80 %.

La enfermedad recurrente en este tipo de lesiones avanzadas tuvo una incidencia del 94%, especialmente en los PI, particularmente en los PI, que fueron los PRS mas comunes en este grupo de pacientes.

Las áreas de adhesión y extensión extra-nasosinusal de estas neoplasias severas, afectaron la orbita en un 56% de los casos, la base del cráneo en un 38% de los pacientes y en un 1% el compromiso identificado fue bilateral con extensión orbitaria intracraneal y nasofacial. **(Tabla 13)**

Parámetro clínico	Incidencia total PRS	Papiloma Invertido	Papiloma Oncocítico
Frecuencia	15.5% (n=16)	15% (n=15)	6..25% (n=1)
Edad de aparición clínica	56 a 79 años	56 a 79 años	56 a 79 años
	(promedio: 67,5 años)	(promedio: 67,5 años)	66 años
Sexo	♂: 80 % (n=12)	♂: 80 % (n=12)	♂
	♀: 20 % (n=3)	♀: 20 % (n=3)	
Presentación clínica	Primaria: (no)	Primaria: (no)	Primaria: 6% (n=1)
	Recurrente: 94% (n=15)	Recurrente: 94% (n=15)	
Lado anatómico afectado de la enfermedad	Derecho: 56.25% (n=9)	Derecho: 56% (n=9)	
	Izquierdo: 37.5% (n=6)	Izquierdo: 31% (n=5)	Izquierdo: 6% (n=1)
	Bilateral = 6.25% (n=1)	Bilateral = 6% (n=1)	
Identificación intreoperatoria del área de adhesión anatómica de la neoplasia	Pared orbitaria: 56% (n=9)	Pared orbitaria: 44% (n=7)	Pared orbitaria: 6% (n=1)
	Pared craneal: 38% (n=6)	Pared craneal: 38% (n=6)	-
	Indeterminado: 6.25% (n=1)	Indeterminado: 6% (n=1)	-
Extensión anatómica intreoperatoria de la enfermedad	Intraorbitaria: 56% (n=9)	Intraorbitaria: 50% (n=8)	Intraorbitaria: 6% (n=1)
	Intracraneal = 38% (n=6)	Intracraneal = 38% (n=6)	-
	Bilateral = 6% (n=1)	Bilateral: 6% (n=1)	-

Tabla 13: Distribución de la frecuencia de pacientes con PRS avanzados sin malignización histológica demostrada y con malignización concomitante y sub tipo histológico relacionado, según sexo, edad de aparición clínica de la enfermedad, presentación clínica (enfermedad de primera aparición o recurrente), lado anatómico afectado, identificación intreoperatoria de las lesiones y área anatómica de extensión de la neoplasia.

La evolución y el pronóstico observado en todos los pacientes tratados fue estratificada de acuerdo a la extensión de la enfermedad neoplásica efectuada a través de estadificación de los PRS. En el 82% de los pacientes tratados con enfermedad delimitada, 22% de ellos tuvieron enfermedad recurrente. El periodo de seguimiento de control promedio en estos casos fue de 28 años, se pudo evidenciar un control absoluto de la enfermedad tumoral en el 72% de los casos y solo un 9% de estos casos, presentaron recidivas de la enfermedad ulteriores.

Por otra parte, del 18% de los pacientes tratados con enfermedad extensa, el 16% de ellos con enfermedad severa sin malignización asociada y el 3% con malignización histológica concomitante, se identificó un 10% de los casos de

enfermedad recurrente. En este subgrupo todos los pacientes con enfermedad severa sin malignización asociada, recibieron tratamiento coadyuvante con RT con técnicas emergentes (RTIM y RVAM) y cuyo periodo de seguimiento promedio fue de 15 años. Los pacientes de este subgrupo presentaron durante el periodo de tratamiento, complicaciones menores y reversibles, ocasionadas por la toxicidad por la Rt, como dermatitis y rinitis actínica, costras nasales, epífora, alopecia focal. En todos estos pacientes, el control de la enfermedad neoplásica fue del 100%, sin aparición de nuevas recurrencias.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad severa con malignización concomitante representó el 3% de los casos estudiados, todos a excepción de 1 paciente. recibieron tratamiento coadyuvante con RT con técnicas emergentes (RTIM y RVAM) y QT concurrente. El caso que no se sometió a este tratamiento, sus familiares rehusaron al mismo alegando la edad avanzada y las comorbilidades sistémicas del paciente. La mortalidad registrada fue del 3% y se observó en los pacientes que presentaron malignidad asociada. **(Tabla 14)**

	Tratamiento implementado	Pacientes	Enfermedad recurrente	Malignidad asociada	Rango seguimiento enfermedad (Promedio tiempo control)	Complicaciones post tratamiento	Aparición nuevas recurrencias	Control de enfermedad	Mortalidad
Enfermedad delimitada	Resección endoscópica completa	82% (n=84)	22% (n=23)	-	1993 -2021 (28 años)	-	9% (n=9)	72% (n=74)	-
Enfermedad avanzada	Resección endoscópica citoreductora (debulking)	16% (n=16)	15% (n=15)	-	2006-2021	Toxicidad por Rt (dermatitis y rinitis actínica, costras nasales, epífora, alopecia focal)	No	16% (n=16)	-
	Tratamiento coadyuvante (Rt y/o Qt)	2% (n=2) *	3% (n=3)	3% (n=3)	(15 años)		-		3% (n=3)

Tabla 14: Evolución y el pronóstico observado en todos los pacientes tratados de acuerdo a la categorización de la enfermedad efectuada a través de estadificación de los PRS.

- Un paciente rehusó al tratamiento

En virtud del análisis de los resultados obtenidos y orientado al esclarecimiento de la primera de las interrogantes planteadas en la hipótesis de mi investigación, surgió el diseño de un instrumento de valoración diagnóstica cuantitativa y aplicable, que he denominado EIS.

La formulación de esta escala, considera como criterios cada una de las evidencias endoscópicas e imagenológicas comúnmente observadas en los PRS y tienen una puntuación determinada.

Cada uno de los criterios diagnósticos considerados, tienen en su mayoría una puntuación individual de 1, a excepción del patrón contorneado cerebriforme que tiene 2 puntos, ya que este hallazgo solo es característico en la mayor parte de los PRS, inusual en otras neoplasias y esta ausente en todos los procesos inflamatorios rinosinusales. (Tabla 15)

Criterios diagnósticos por hallazgos endoscópico-imagenológicos	Puntaje
Poliposis lobulada nasal (endoscopia)	1
Opacificación nasosinusal (TC)	1
Hiperostosis focal (TC)	1
Remodelación/erosión pared ósea (TC)	1
Patrón contorneado cerebriforme (RM)	2

Tabla 15: Criterios diagnósticos endoscópicos e imagenológicos considerados y puntuación asignada en la formulación de la EIS para el diagnóstico de los PRS.

La sumatoria del puntaje de criterios resultantes, proporciona un grado de estimación diagnóstica de PRS, que advierte un valor cuantitativo predictivo indicativo de sospecha de estas lesiones, de acuerdo a los tres niveles de IS establecidos en esta escala (bajo, moderado o alto). (Tabla 16)

Grado	Índice Sospecha	Puntuación
I	Bajo	1 - 2
II	Moderado	3 - 4
III	Alto	5 - 6

Tabla 16: Niveles o grados de presunción diagnóstica de PRS y sus correspondientes rangos de puntuación.

Al realizar un muestreo probabilístico estratificado de todos los pacientes con PRS analizados en esta investigación, en relación al grado de IS en el que

fueron identificados durante el proceso diagnóstico (endoscópico e imagenológico), se valoraron los niveles de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y niveles de probabilidad de influencia y fiabilidad diagnóstica, observados en los pacientes con PRS diagnosticados de acuerdo a la EIS diseñada.

A través de esta EIS se detectó un 19% de los casos a con una puntuación de IS baja, Todos los pacientes con lesiones descubiertas en este nivel de IS fueron coincidentes con lesiones precoces. El 31% de los pacientes fueron descubiertos con IS moderado y el 50% de los pacientes fueron precisados con un IS alto.

A través de esta EIS se destaca que la sumatoria de pacientes identificados con IS bajo y moderado corresponden al 50% del total de pacientes evaluados.

Las estimaciones calculadas a través del test d de Cohen arrojaron coeficientes que señalan que un nivel de influencia de probabilidad diagnóstica que fortalece con claridad la EIS, en la medida que los niveles de IS van en aumento, arrojando un nivel de superioridad diagnóstica de bajo efecto en los casos con IS bajo y moderado y de mediano efecto en los pacientes con un IS alto.

Las medidas de fiabilidad registradas en las correlaciones de contingencia planteadas en los diferentes grados de EIS calculadas a través del test de Fisher, arrojan resultados estadísticamente significativos, que respaldan la confianza en este instrumento de valoración diagnóstica cuantitativa de los PRS. **(Tabla 17)**

Índice Sospecha	Pacientes +	Error Estándar	intervalo de confianza para 95%	intervalo de confianza para 99%	Sensibilidad VP+	Pacientes -	Test Fisher	Test Cohen d
							(valor p) *	
Grado I (IS bajo)	19% - (n=19)	0.03818	0.109 - 0.259	0.086 - 0.282	19%	82% - (n=84)	< 0.00001	0.2
Grado II (IS moderado)	31% - (n=32)	0.04561	0.222 - 0.4	0.194 - 0.428	31%	69% - (n=71)	< 0.00001	0.3
Grado III (IS alto)	50% - (n=52)	0.04926	0.408 - 0.602	0.378 - 0.632	51%	50% - (n=51)	< 0.00001	0.5

Tabla 17: Valoración de los niveles de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VP+) y niveles de probabilidad de influencia y fiabilidad diagnóstica de acuerdo al grado de IS de la EIS en el que fueron identificados durante el proceso de diagnóstico endoscópico e imagenológico. La suposición diagnóstica de la EIS permitió identificar un 19% de lesiones precoces (IS bajo), 31% de PRS en etapas poco desarrolladas (IS moderado) y 50% de lesiones mas desarrolladas (IS alto). Los grados de influencia de probabilidad diagnóstica fortalecen con claridad la EIS con coeficientes (test *d* de Cohen) que indican un nivel de superioridad diagnóstica de bajo efecto en los casos con IS bajo y de mediano efecto en los PRS identificados con IS moderado y alto. Las medidas de fiabilidad registradas en las correlaciones de contingencia planteadas en los diferentes grados de EIS, arrojaron resultados estadísticamente significativos (test de Fisher), que respaldan la confianza en este instrumento de valoración diagnóstica cuantitativa de los PRS.

De acuerdo a los niveles predictivos observados en los pacientes con PRS identificados a través de la EIS como verdaderos positivos, se perfila una curva con una tendencia progresivamente creciente, en la medida que los niveles de IS basados en la puntuación correlativa de criterios endoscópicos e imagenológicos va en aumento. **(Gráfico 16)**

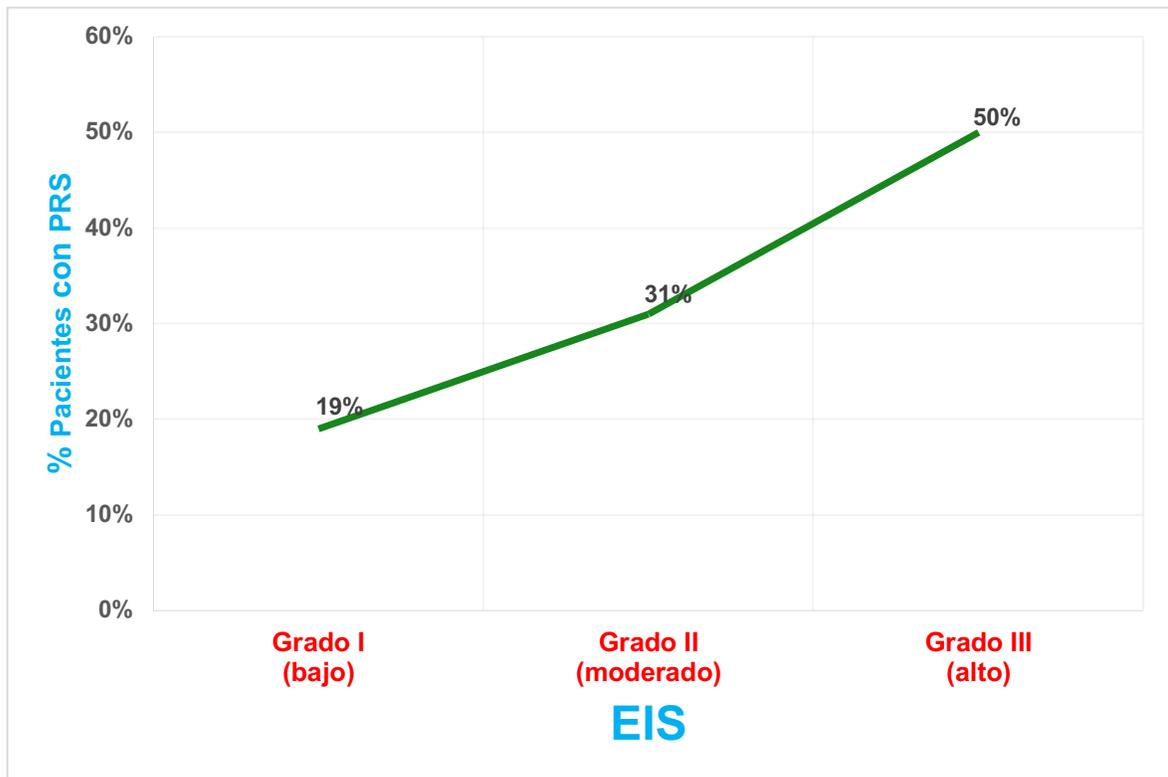


Gráfico 16: Curva de valoración predictiva observados en los pacientes con PRS identificados a través de la EIS como verdaderos positivos.

Al relacionar los grados de IS cuantitativos en relación a los diferentes sub tipos histológicos de PRS diagnosticados, observamos que la mayor parte de las lesiones diagnosticadas con IS bajo y moderados, fueron los PF y la mayor parte de los PI y PO fueron identificados con IS alto y moderado.

Basados en esta observación se deduce que el nivel predictivo de los PF de acuerdo a esta EIS es mas considerable para los IS bajo y moderado, en el orden del 17% y 13% de los casos estudiados respectivamente. La mayor parte de estos PF fueron diagnosticados en etapas precoces y poco desarrolladas y la enfermedad recurrente observada en este tipo de papilomas fue del 4%.

Por otra parte, la mayor parte de los PI fueron identificados principalmente en el grado de IS alto, en el orden de 50% de los casos, seguidos de un 17% de los casos precisados con un IS moderado y en un 1%, con un IS bajo. La

enfermedad recurrente observada en este tipo de papilomas fue de 28% de los pacientes.

Los PO, aunque fueron las lesiones los menos diagnosticadas, fueron descubiertas predominantemente en etapas con moderado y alto IS en un 2% y 1% respectivamente. La enfermedad recurrente observada en este tipo de papilomas recurrentes se presentó en un 1% de los casos. **(Tabla 18)**

EIS					
Tipo histológico	Grado I (IS bajo)	Grado II (IS moderado)	Grado III (IS alto)	Presentación clínica	Pacientes (%)
PF	17% (n=18)	13% (n=13)	-	Enfermedad primaria: 26% (n=27)	30% (n=31)
				Enfermedad recurrente: 4% (n=4)	
PI	1% (n=1)	17% (n=18)	50% (n=5)	Enfermedad primaria: 39% (n=40)	67% (n=69)
				Enfermedad recurrente: 28% (n=29)	
PO	-	2% (n=2)	1% (n=1)	Enfermedad primaria: 2 % (n=2)	3% (n=3)
				Enfermedad recurrente: 1% (n=1)	

Tabla 18: Valoración de los niveles de predicción diagnóstica de los pacientes con PRS de acuerdo al sub tipo histológico identificado de acuerdo a la EIS.

Atendiendo a primera interrogante planteada en la hipótesis planteada en mi investigación, referida a la factibilidad de establecer una correlación diagnóstica óptima en la identificación de PRS en etapas tempranas, queda claro que esta posibilidad es altamente potencial, basándonos en los niveles de valoración predictiva, significancia, concordancia e influencia de probabilidad

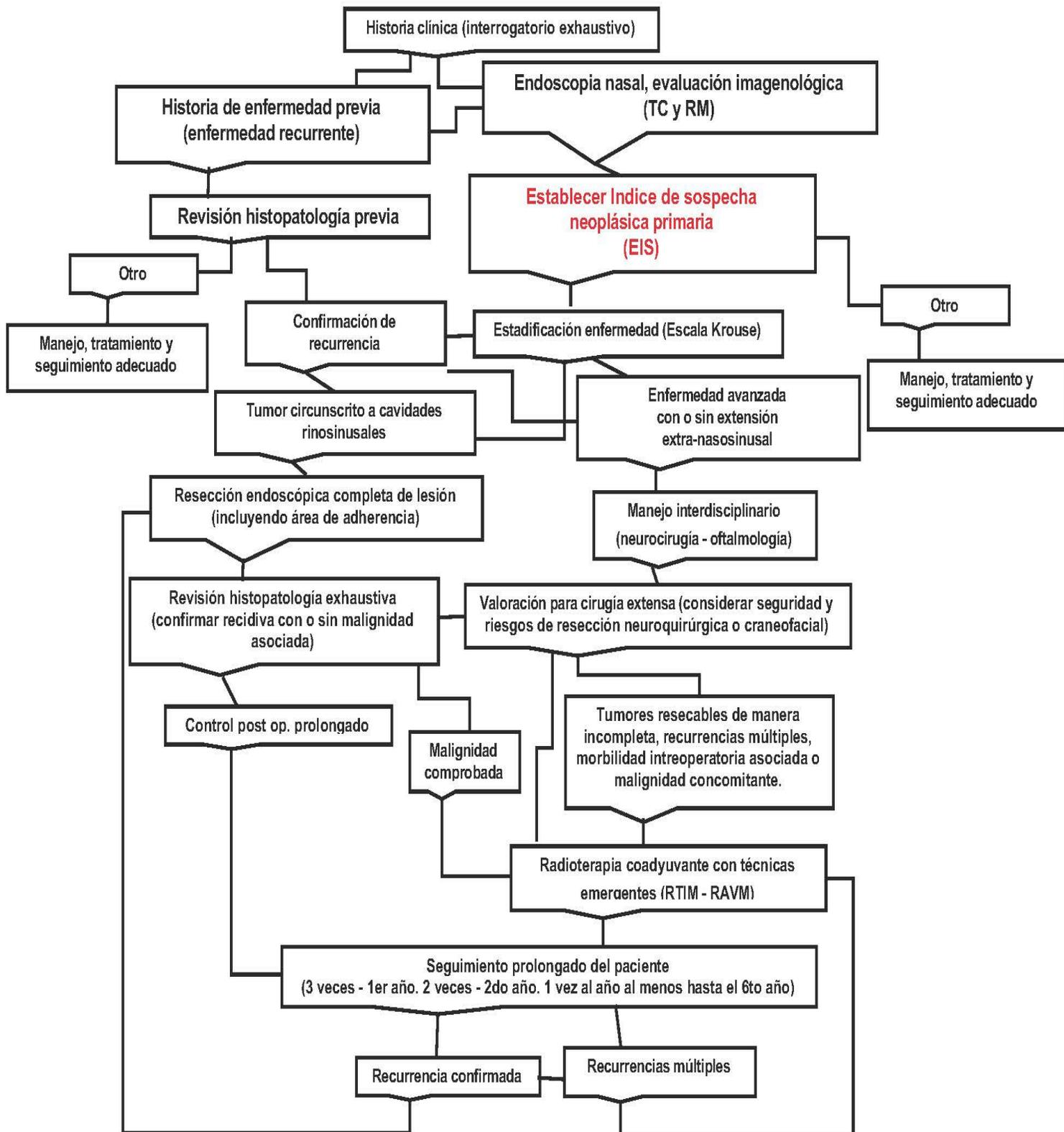
diagnostica y especialmente cuando nos apoyamos en el establecimiento un alto índice de sospecha en la valoración diagnostica de este tipo de neoplasias.

Reforzando la argumentación señalada, al calcular la Prueba de Hipótesis Estadística apoyado en los diferentes parámetros para este propósito, la Hipótesis Nula de mi investigación (en dos colas) para un nivel de significancia del 0.5% ($z = 0,02$) es un rechazada y aceptada la hipótesis alternativa planteada en mi investigación. **(Tabla 19)**

Índice Sospecha	Pacientes +	μ	σ	σ	\bar{x}	Pacientes -	μ	\bar{x}	Z Score
		Total Pacientes +	Pacientes +	Pacientes +	Pacientes +		Total Pacientes -	Total Pacientes -	Valor p
Grado I	19% - (n=19)		4.596			82% - (n=84)			-10.90
(IS bajo)									$p < 0.00001$
Grado II	31% - (n=32)	51.5	2.758	1.662	34,33	69% - (n=71)	82	69,67	10.89
(IS moderado)									$p < 0.00001$
Grado III	50% - (n=52)		0,70711			50% - (n=51)			10.89
(IS alto)									$p < 0.00001$

Tabla 19: Comprobación de Hipótesis Estadística apoyada en los diferentes parámetros para su cálculo que aceptan la hipótesis planteada en esta investigación, validando la Escala de Índice de Sospecha como una herramienta útil de estimación diagnostica predictiva de los PRS.

En consideración a la segunda interrogante expuesta en la Hipótesis planteada, como corolario de los resultados presentados, se deriva la construcción de un **Algoritmo de manejo clínico y terapéutico de los PRS**, basado en los diferentes escenarios posibles de presentación y evolución de la enfermedad, que facilite una mayor tasa de diagnóstico precoz y adviertan las decisiones y acciones apropiadas, que optimicen el tratamiento, evolución, pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con PRS. **(Esquema 1)**



Esquema 1: Algoritmo de manejo clínico y terapéutico de los PRS.

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

Los papilomas rinosinuales (PRS) representaron el 5% del total de pacientes que presentaron lesiones polipoideas descubiertas en la población investigada en esta investigación y el 0.4% del total de historias clínicas verificadas con diferentes patologías otorrinolaringológicas.

Nuestros datos epidemiológicos revelan resultados coincidentes con lo publicado en cuanto a la media de edad, sexo, manifestaciones clínicas de los pacientes con PRS.^{14,15,19,67} En este estudio se apreció que el sexo masculino fue el mas afectado en una proporción de 7:3 sobre el sexo femenino. Las edades de los pacientes afectados se ubicaron entre los 9 a 80 años, y el grupo etario mas afectado se ubico en el rango de los 51 a 60 años. A pesar de que es una enfermedad inusual en pacientes en edad pediátrica, se pudo identificar un caso en una niña de 9 años de edad.⁶

Desde el punto de vista diagnóstico es importante destacar que ante la presencia de una lesión polipoidea nasal, si no se establece un alto índice de sospecha, un PRS o cualquier otra neoplasia pueden pasar inadvertidos. El establecimiento de un alto índice de sospecha en este punto, suscita la realización de estudios diagnósticos complementarios, que pueden ser esclarecedores en el diagnostico de enfermedad tumoral.^{2,65}

En este sentido, es importante destacar el estudio realizado por Tritt et al.⁶⁵ en 301 pacientes con poliposis nasal que fueron resecaos endoscópicamente en su totalidad, el diagnostico histopatológico exhaustivo de las lesiones fueron coincidentes con procesos inflamatorios (rinosinusitis crónica y rinosinusitis alérgica fúngica) en un 73% y un 27% de los casos correspondieron a procesos

neoplásicos, de los cuales el PI se observó en un 16% de los especímenes de tejido analizados. Los PF, PO y otros tumores nasosinusales representaron el 6% de los casos. **(Gráfico 17)**

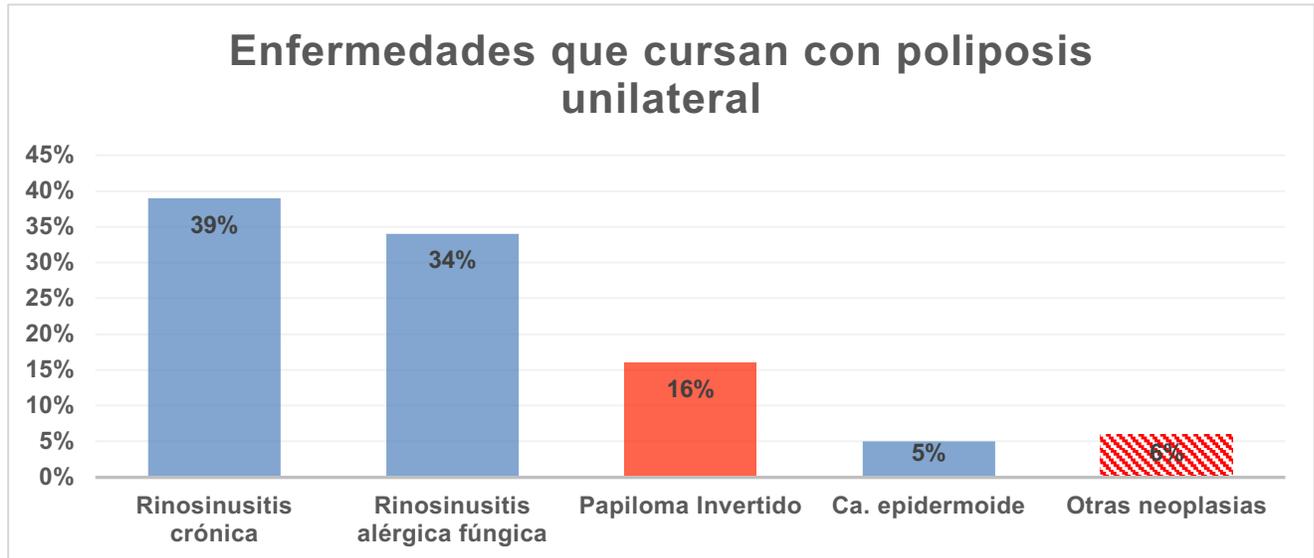


Gráfico 17: Distribución de pacientes con pólipos nasales resecaados endoscópicamente en su totalidad reportados por Tritt et al.⁶⁵ en 301 pacientes. El examen histopatológico exhaustivo reportó un 73% de las lesiones coincidentes con procesos inflamatorios (rinosinusitis crónica y rinosinusitis alérgica fúngica) y un 27% de los casos correspondieron a procesos neoplásicos, de los cuales el PI se observó en un 16% de los especímenes de tejido analizados. Los PF, PO y otros tumores nasosinusales representaron el 6% de los casos.

Partiendo del establecimiento de un alto índice de sospecha, el plan de trabajo diagnóstico contempla la realización de estudios radiológicos a través de un enfoque bimodal de diagnóstico imagenológico, conformado por TC y RMN con contraste. Estos estudios permiten identificar de manera individualizada y correlativa, evidencias y signos comúnmente presentes en los PRS, que van a ser claves en el diagnóstico oportuno de estas lesiones y en la implementación de una conducta terapéutica diligente y eficiente.

La incidencia de los diferentes hallazgos diagnósticos endoscópicos e imagenológicos observados en nuestra investigación, son coincidentes con lo descrito por diferentes autores.^{14,16,17,22,27,50-62} Sin embargo, hay que destacar

que la mayor parte de la literatura publicada, valoran las características e implicaciones de cada uno de estos hallazgos de manera individualizada.

Es importante subrayar, que los PRS y la enfermedad inflamatoria nasosinusal pueden a menudo revelar signos en estudios de TC que pueden ser comunes y por lo tanto, no concluyentes para asegurar el diagnóstico de los PRS, especialmente en los casos de enfermedad precoz o poco avanzada. En estos casos, el rol de la RMN con contraste en la valoración diagnóstica de los PRS es altamente esclarecedor, porque revelan señales distintivas de los PRS, inusuales en otras neoplasias y ausentes en los procesos inflamatorios severos. Adicionalmente, los estudios de RMN también ponen de manifiesto la presencia de indicios de progresión y extensión neoplásica extra-nasosinusal. En tal sentido la valoración radiológica de los PRS debe ser investigada a través de una estrategia bimodal de diagnóstico imagenológico con TC y RMN con contraste.^{55,57,58,60,62}

Los estudios endoscópicos e imagenológicos permiten estadificar los PRS, de acuerdo a la ubicación anatómica y extensión de las lesiones identificadas en cada uno de los pacientes. Para la estadificación en nuestro estudio se empleó la Escala de Krouse⁷² que es un instrumento cuantitativo objetivo ampliamente utilizado para este propósito, que clasifica los PRS en cuatro estadios. La estadificación de la enfermedad, permite categorizar si la PRS, anatómicamente está delimitada a las cavidades nasosinuales o si compromete estructuras colindantes como las cavidades orbitarias o craneal. Partiendo de esta condición, el tratamiento realizado en los casos de lesiones delimitadas, es la Resección endoscópica completa y en los casos de lesiones voluminosas y avanzada, la resección endoscópica combinada con un abordaje externo.

En el caso de PRS muy avanzados, la resección endoscópica completa puede conllevar a serios riesgos de complicaciones intraoperatorias. En estos casos, esta indicada la extirpación citorreductora de la mayor parte de la lesión tumoral (debulking tumoral) asociada a tratamientos coadyuvantes con RT y QT, en los casos con malignización concomitante y con RT en los casos de enfermedad severa sin malignización.

De acuerdo a esta escala, se observó que la identificación de neoplasias precoces y poco avanzadas fue mayor en nuestro estudio cuando comparamos la frecuencia de lesiones estadificadas por diferentes autores.^{55,74,75,77,80,81,83,90} En una investigación multicéntrica realizada por Attlmayr et al.⁸⁸ se reportó que de la revisión de 18 estudios publicados en el que el autor de esta tesis esta incluido, la mayor parte de los PRS fueron identificados en Estadios III y II de acuerdo a la escala de Krouse⁷² Los resultados comparativos informados en este estudio resaltan que lo reportado en el estudio realizado en nuestro país en 94 pacientes en el 2017, el 33% de los pacientes con estas fueron identificados en Estadio I (lesiones precoces y poco desarrolladas)². (**Tabla 20**)

Estudio	País	Lapso estudio	Pacientes	Estadio I	Estadio II	Estadi0 III	Estadio IV
Sciarretta et al. 2014	Italia	1994-2012	110	8	45	56	1
Kim et al. 2012	Corea del sur	1998-2007	578	42	240	272	24
Lombardi et al. 2011	Italia	1991-2009	212	16	78	104	14
Gras-Cabrerizo et al.	España	1978-2008	79	8	31	35	5
Durucu et al. 2009	Turquia	1994-2008	56	6	16	25	9
Mackle et al. 2008	Francia	1992-2004	55	8	26	18	3
Woodworth et al. 2007	USA	1992-2006	114	12	33	53	16
Minovi et al. 2006	Alemania	1989-2004	87	11	37	37	2
Wolfe et al. 2004	USA	1992-2001	50	8	12	25	5
Pasquini et al. 2004	Italia	1980-2001	86	9	55	17	5
Xiao-Ting et al. 2013	China	1998-2008	156	26	33	94	3
Kim et al. 2008	Corea del sur	1986-2006	136	23	71	41	1
Sautter et al. 2007	USA	1983-2005	68	19	18	23	8
De Sousa el al.	Venezuela	1993-2015	94	31	26	21	16
Total			1881	227	721	821	112

Tabla 20: Distribución de la frecuencia porcentual de pacientes clasificados por la Escala de Estadificación de Krouse⁷² con PRS, en una investigación multicéntrica realizada por Attlmayr et al.⁸⁸ basada en la revisión de 18 estudios publicados, la mayor parte de los PRS fueron identificados en Estadios III y II de acuerdo a la escala mencionada. Los resultados comparativos reportados en este estudio resaltan que lo reportado en el estudio realizado en nuestro país en 94 pacientes en el 2017, el 61% de los pacientes con estas fueron identificados en Estadio I y II (lesiones precoces y poco desarrolladas).

A este respecto se debe insistir en el hecho de que los PRS endoscópicamente tienen un aspecto polipoideo solido y de morfología lobulada y a simple vista pueden ser interpretadas como pólipos nasales inflamatorios. A menudo, la presencia de lesiones polipoideas precoces no se acompañan de síntomas y pueden ser identificadas de manera fortuita. Cuando ante la presencia de este hallazgo de enfermedad neoplásica una posible lesión precoz o poco desarrollada, puede fácilmente pasar inadvertida. La incidencia advertida de neoplasias nasosinusales en pacientes con pólipos unilaterales reportada por

algunos autores es del 26%, de los cuales papilomas 16% correspondieron solo a papilomas del tipo invertido.^{63-66,}

Por este motivo, la utilidad de la biopsia incisional realizada en la consulta es cuestionada por diferentes autores que advierten un sensible riesgo de falsos positivos reportados, que oscila entre el 15 y el 28%.⁶³⁻⁶⁶

Por otra parte, la toma de biopsias en el consultorio de una lesión nasal, a pesar de que es un procedimiento sencillo cuando se realiza endoscópicamente, requiere una buena anestesia local, la cooperación del paciente y la recolección de una muestra representativa de tejido para un óptimo de muestreo de tejido, lo cual puede acarrear ocasiona sangramiento significativo.^{66,89-94} En nuestra experiencia particular hemos optado por la valoración imagenológica no invasiva de estas lesiones y su posterior resección en un escenario quirúrgico seguro, para su estudio histopatológico exhaustivo.

La eficiencia diagnóstica de lesiones precoces y poco avanzadas en nuestra investigación, estuvo altamente influenciada por el alto índice de sospecha fijado en el plan de trabajo diagnóstico y la indicación oportuna de los estudios complementarios de imagenología y su correspondiente interpretación correlativa.

Llevada a cabo la estadificación de las neoplasias, los pacientes fueron tratados quirúrgicamente y las lesiones resecaadas deben ser remitidas en su totalidad por el estudio histopatológico correspondiente.

En nuestro análisis, intraoperatoriamente se apreció un nivel de coincidencia congruente entre el área de adhesión tumoral y la presencia de hiperostosis focal en los estudios de TC según lo reportado por diferentes autores que señalan que la presencia de este hallazgo tomográfico es un signo

altamente predictivo del sitio de adhesión tumoral y del origen anatómico del PRS.^{50,-52}

Después de efectuada la resección de las lesiones procede el estudio histopatológico del espécimen tumoral. Desde el punto de vista histopatológico hay que destacar los siguientes puntos. Este estudio y su subsecuente reporte diagnóstico es labor exclusiva del anatomopatólogo y la interpretación diagnóstica de este especialista puede estar sujeta a imprecisiones y errores.

Como ya se señaló, los PRS pueden coexistir histopatológicamente con pólipos inflamatorios y cuando el muestreo del espécimen tumoral no es exhaustivamente examinado, el diagnóstico histológico puede ser interpretado erróneamente como “pólipos fibroinflamatorios”.^{90-92,96} Por lo tanto, la comunicación interdisciplinaria entre el cirujano y el anatomopatólogo tratantes, debe ser estrecha y este último debe estar debidamente informado sobre las características de la neoplasia reseçada, sus áreas de adhesión anatómica y las zonas macroscópicamente dudosas, las cuales deben ser referidas y marcadas, en el espécimen tumoral remitido para su estudio y el muestreo histológico de la lesión debe ser minucioso.

En referencia a los diferentes subtipos histológicos de PRS reportados en nuestra investigación, los resultados observados señalan que los PI, fueron predominantemente las lesiones más notificadas, seguidas por los PF. La mayor parte de lo informado por otros autores, señalan que la mayor incidencia registrada fue para los PI y PF.^{14,16-19,64,67-69} (**Tabla 21**)

Autor	Total	Papiloma Invertido	Papiloma Fungiforme	Papiloma Oncocítico
Hyams	315	50% (n=156)	47% (n=149)	3% (n=10)
Michaels et al.	191	19% (n=36)	73% (n=139)	8% (n=16)
Buchwald et al.	82	23% (n=19)	71% (n=58)	6% (n=5)
Sarkar et al.	35	6% (n=2)	69% (n=24)	26% (n=9)
Weiner et al.	105	78% (n=82)	2% (n=2)	20% (n=21)
De Sousa et al.	94	62% (n=58)	37% (n=35)	1% (n=1)
Total	822	43% (353)	50% (409)	62 (8%)

Tabla 21: Incidencia de los diferentes subtipos histológicos de PRS reportados por diferentes autores.

En nuestra investigación se registro un 33% de casos con enfermedad recidivante. En este grupo de pacientes cuando se realizó una re-evaluación de los especímenes tumorales resecados en la cirugía realizada anteriormente, se observaron inconsistencias con el diagnostico histopatológico previo con una significativa tasa de Falsos negativos reportada entre el 17% al 24%.^{94,95,97}

El muestreo histológico insuficiente de los especímenes tumorales, es una de las causas mas señaladas de inconsistencias diagnosticas, tomando en consideración que, en la periferia de estas neoplasias, los PRS pueden coexistir histológicamente con poliposis inflamatoria y debido a ello, existe una cerrada controversia entre diferentes autores^{89-93,96} que cuestionan la efectividad diagnostica precisa de las biopsias incisionales de lesiones de este tipo realizadas en el consultorio o en ambientes no quirúrgicos y el análisis histopatológico de la totalidad de la masa de tejido patológico resecado de manera amplia. En referencia a este punto, también es importante tomar en consideración un estudio multicéntrico realizado por Peng et al.⁹⁸ los reportes de PRS recurrentes oscilan entre el 2% y 77%, con una media porcentual promedio del 24% y los informes de malignización asociada de ubican entre el 0% y 13%. En este estudio, fue considerado un trabajo realizado por el autor de esta

investigación.² (Tabla 22)

Autor y año	N° Pacientes	% Recidiva	% Malignización
Cummings et al. (1970)	29	77%	-
Hymas et al. (1971)	149	45%	13%
Lawson et al. (1983)	31	3%	5%
Weissler et al. (1986)	223	47%	5%
Waitz et al. (1992)	51	18%	4%
Vrabec et al. (1994)	101	2%	8%
Mc. Cary et al. (1994)	24	21%	-
Lund et al. (2000)	37	16%	-
Sanderson et al. (1999)	78	10%	4%
Bertrand et al. (2000)	85	18%	4%
Klimek et al. (2000)	55	18%	5%
Schlosser et al. (2001)	21	4%	-
Han et al. (2001)	31	10%	10%
Thorp et al. (2001)	53	28%	9%
Henríquez et al. (2003)	10	30%	10%
De Sousa et al. (2017)	94	33%	3%
	1.041	24%	5%

Tabla 22: Incidencia de enfermedad recurrente y malignización asociada en PRS reportada en un estudio multicéntrico realizado por Peng et al.¹¹⁹ los reportes de lesiones recurrentes oscilan entre el 2% y 77%, con una media porcentual promedio del 24% y de malignización asociada ubicada entre el 0% y 13%.

Completada la información diagnóstica de los PRS desde el punto de vista histopatológico, es pertinente destacar que los niveles de precisión y exactitud diagnóstica observados en la correlación de los estudios endoscópicos e imagenológicos realizados, revelaron un alto nivel de confiabilidad en el momento de verificar la sospecha de este tipo de neoplasias, mas aún cuando los hallazgos iniciales de este tipo de lesiones, como lo es la presencia de un pólipo nasosinusal, se relaciona en gran medida, a enfermedades inflamatorias que presentan una mayor prevalencia e incidencia en la población. A pesar de la baja prevalencia que presentan los PRS, el establecimiento de un alto índice de sospecha y los niveles de precisión y exactitud de cada estudio diagnóstico indicado, son correlativamente complementarios, en el proceso de validación y fiabilidad diagnóstica de este tipo de tumores y en especial, de la detección de

lesiones precoces, las cuales tienden a ser asintomáticas y según diferentes autores se detectan incidentalmente en menos del 1% de los casos.⁹⁹⁻¹⁰⁰

La enfermedad avanzada con extensión extra-nasosinusal observada en el 18% de los casos estudiados recibieron tratamientos adicionales. El 3% de estos casos de este grupo, presentaron malignización histológica comprobada (Ca epidermoide), todos ellos relacionados con PI recibieron a excepción de uno de los pacientes tratamiento coadyuvante con RT y QT y el 16% de casos restantes tuvieron enfermedad biológicamente agresiva sin malignización asociada, acompañada de extensión tumoral extra-nasosinusal. Este grupo de pacientes recibieron tratamientos coadyuvantes con RT con técnicas de emergentes (RTIM o RVAM). **(Figura 28 y 29).**

La eficacia de la radioterapia como tratamiento adyuvante para los PI y PO biológicamente agresivo sin malignización asociada ha sido reportada por varios autores.¹⁰¹⁻¹¹¹ La RT con técnicas emergentes (RTIM Y RVAM) son procedimientos de tratamiento basadas en la administración de la radiación de manera adaptada a la geometría de la lesión, pudiendo proporcionar mayores cantidades de dosis a las zonas con mayor actividad tumoral y protegiendo de modo más eficiente los órganos de riesgo circundantes a la lesión. El desarrollo de esta modalidad de RT satisface el desafío de administrar una dosis de radiación tumoricida en un volumen relativamente grande en las inmediaciones de órganos críticos radiosensibles (nervios ópticos, ojos, quiasma óptico y cerebro), proporcionando una conformidad de dosis superior en comparación con la radioterapia convencional asociada con una alta toxicidad (catarata radical, síndrome del ojo seco causado por la pérdida de la función de la glándula lagrimal, retinopatía o incluso ceguera causada por la irradiación de la apertura

óptica (nervio óptico y quiasma). La RVAM, administra la radiación con modulación de intensidad rotacional y posee ventajas sobre la técnica de RTIM, al disminuir el tiempo de tratamiento y el número de unidades de monitorización de radiación.

La experiencia y la utilidad del tratamiento combinado con resección endoscópica y RT con técnicas de emergentes, en pacientes con PI y PO avanzados sin malignización concomitante, ha sido documentada en algunas publicaciones por el autor de la presente investigación, que han descrito la eficiencia en el control del comportamiento agresivo de estas lesiones y el pronóstico de los pacientes con PRS en estadio avanzado.²⁻⁵

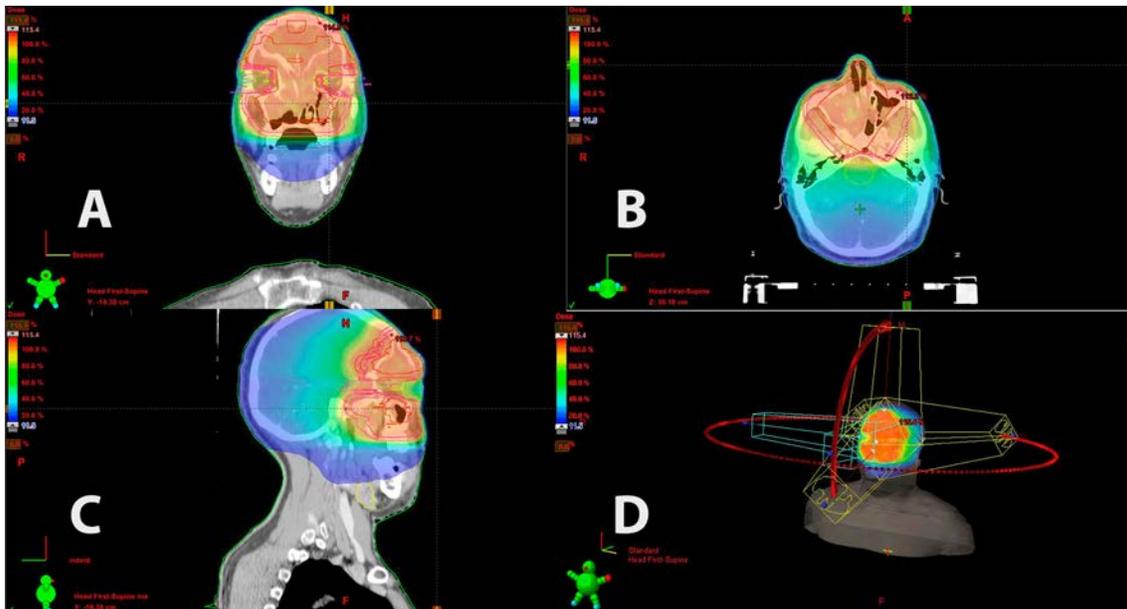


Figura 28: Reconstrucción anatómica en 3D de un estudio de TC para planificación dosimétrica de RT con técnicas emergentes (RAVM) en un paciente con un PI con extensión orbitaria del lado derecho. El uso de la de imagen guiada 3D proporciona la planificación del tratamiento sobre el área tumoral que recibirá la correcta administración de la radiación (resaltada en rojo) y en la que además se advierten, los márgenes de seguridad que recibirán menos cantidad de radiación (demarcadas en anaranjado) y los órganos críticos entre tumor y tejido sano que no deben recibir radiación (en verde y azul).

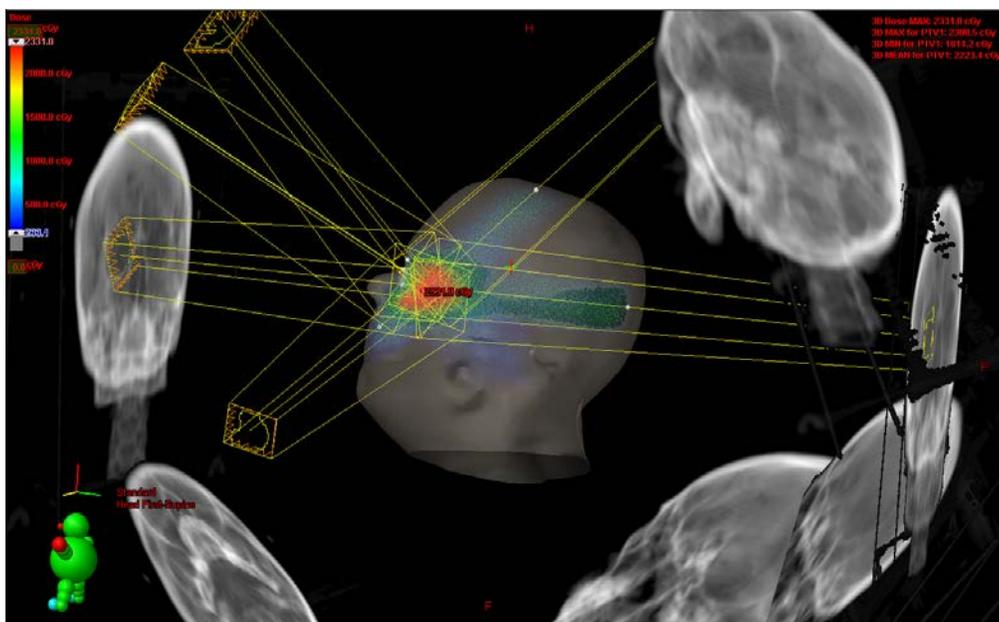


Figura 29: Imágenes de TC coronal (A), axial (B) y sagital (C) de planificación dosimétrica de tratamiento con RT con técnicas emergentes en un paciente con un PI recurrente bilateral sin malignización asociada, con extensión intracraneal, orbitaria y cráneo-facial. En las imágenes de TC planificación para el tratamiento radiante, las diferentes proyecciones radiológicas están demarcadas por el equipo de radioterapeutas y físicos nucleares, el área tumoral objetivo (en rojo), los márgenes de seguridad que recibirán menos cantidad de radiación (anaranjado), los órganos críticos entre tumor y órganos críticos entre tumor y tejido sano que no deben recibir radiación (verde y azul) con las respectivas unidades de monitorización de radiación. (D) Reconstrucción anatómica en 3D con Múltiples haces de radiación con modulación de intensidad rotacional no coplanar (RVAM) que señalan los vectores de entrada y salida de la radiación. Con esta configuración de tratamiento se preserva de los órganos circundantes fue posible gracias a esta configuración.

La evolución clínica y el pronóstico de los pacientes tratados con enfermedad delimitada, a través de un periodo de seguimiento promedio de 28 años fue muy aceptable, con una incidencia del 9% nuevas recidivas de la enfermedad.

Por otra parte, el 16% de ellos con enfermedad severa sin malignización asociada, pero con un comportamiento biológico agresivo de la enfermedad, que recibieron tratamiento coadyuvante con técnicas emergentes de RT, demostraron durante el periodo de seguimiento promedio de 15 años una evolución óptima, en la enfermedad neoplásica fue controlada en todos los pacientes, sin la aparición de nuevas recurrencias. La mejoría observada en este grupo de pacientes fue ostensible, incluso en algunos casos con enfermedad

neoplásica preocupante.^{1,3,4} (Figuras 30 y 31)

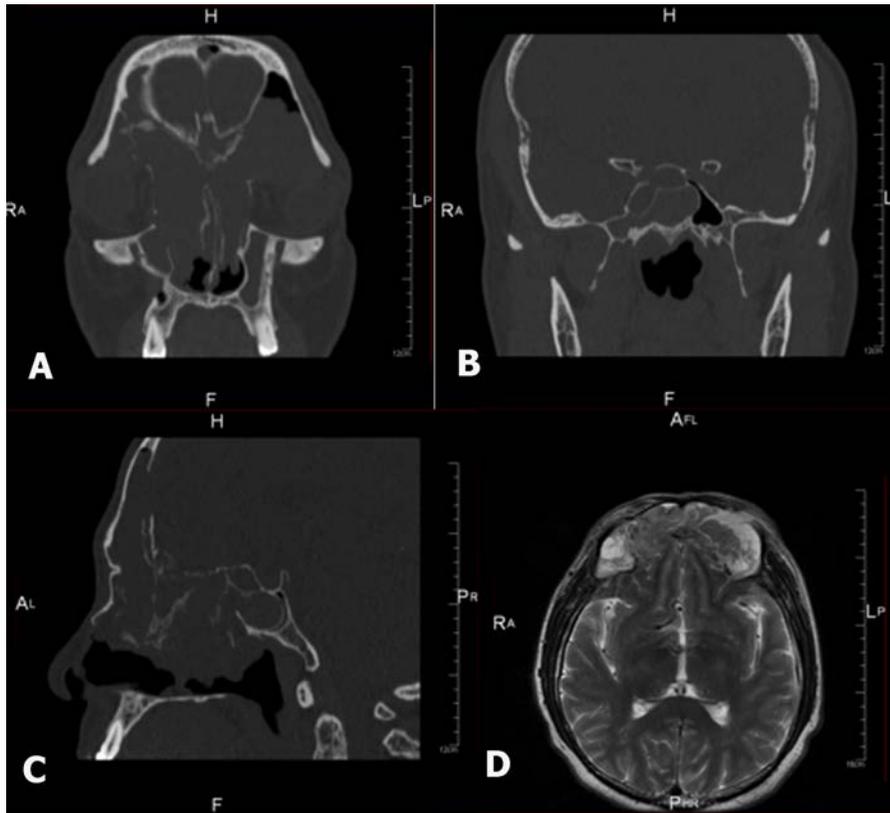


Figura 30: Correlación de imágenes de TC y RM de los SPN previas del paciente descrito en la Figura 29. (A) TC coronal en la que se aprecia un importante velamiento en todos los senos paranasales, ocasionado por una masa que se expande hacia la base del cráneo y las paredes orbitarias, ocasionando una seria alteración de la arquitectura rinosinusal, con desplazamiento lateral de las paredes mediales de ambas orbitas. Son evidentes las áreas de borramiento y engrosamiento óseo focal (hiperostosis) en las paredes orbitarias de ambos lados y en la base anterior del cráneo. Igualmente se observa una invasión evidente de la lesión desde el seno frontal izquierdo, hacia la cavidad orbitaria, la cual ocasiona un notable desplazamiento hacia afuera y hacia abajo del globo ocular correspondiente. (B) TC coronal en el que se aprecia un velamiento significativo del seno Esfenoidal, con borramiento de la pared latero superior. (C) TC sagital en el que se aprecia una opacificación completa del seno frontal, las celdillas Etmoidales y el seno Esfenoidal, siendo notorio un extenso defecto de la pared posterior del seno Frontal, con una marcada distorsión y áreas de engrosamiento de la pared ósea (hiperostosis focal) del área naso frontal. (D) RM axial T2, en el que se aprecia una masa sólida en el seno Frontal, con extensión intracraneal, que ejerce efecto de masa en ambos lóbulos frontales cerebrales, sin infiltrarlo, evidenciándose en el interior de dicha masa, cambios de señal hipointensas e hiperintensas de aspecto en el interior de la masa neoplásica (patrón contorneado cerebriforme).

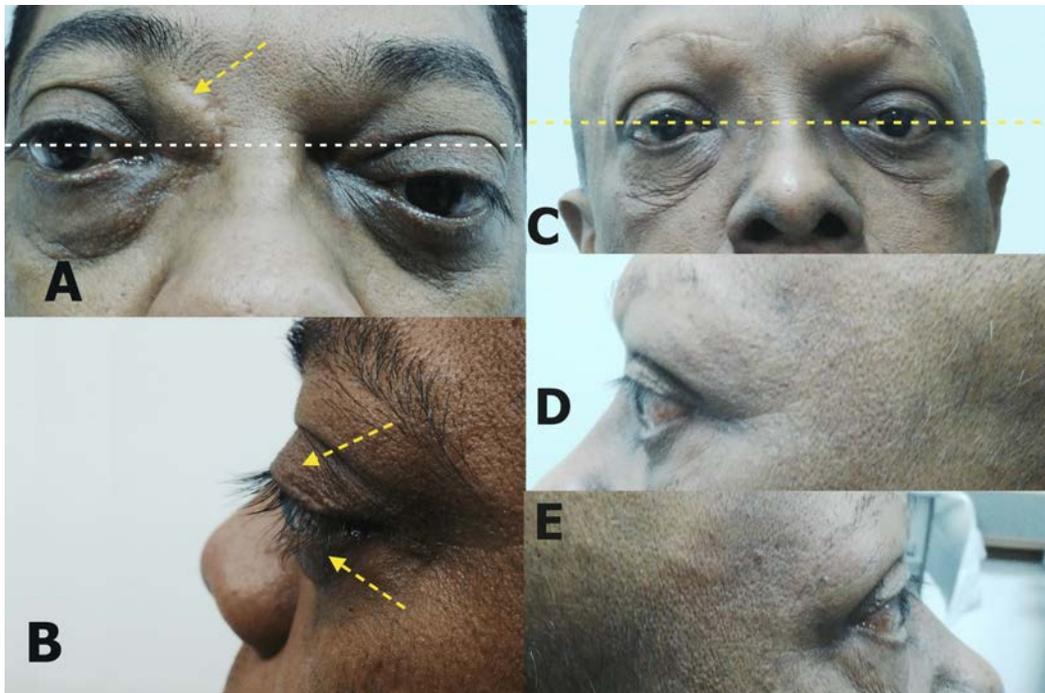


Figura 31: Imágenes del 1/3 medio facial correspondientes al paciente señalado en la Figuras 29 y 30, antes y después del tratamiento quirúrgico y coadyuvante con RT. (A y B) Imágenes frontal y lateral respectivamente del 1/3 medio facial del paciente previas al tratamiento, en la que se aprecian alteraciones faciales evidentes ocasionadas por la extensión de la tumoración a partes blandas en la región naso-facial, con hipertelorismo, aumento de volumen fluctuante en la región orbito frontal derecha, acompañadas de hipotropía, exotropía y protrusión o exoftalmos del globo ocular, el cual estaba más acentuado del lado izquierdo. (C, D y E) Imágenes frontal, lateral izq. y lateral derecha del mismo paciente después del 6^{to} mes del tratamiento con RT. La disminución de las alteraciones naso-faciales y oculares disminuyeron significativamente, constatándose desde el punto de vista endoscópico un manifiesto control del tumor nasosinusal.

La mortalidad observada en nuestra investigación fue del 3% y correspondió a aquellos pacientes con PRS con malignización asociada, los cuales habían recibido tratamiento coadyuvante con RT y QT.

En virtud del análisis de los resultados obtenidos y del esclarecimiento de la primera de las interrogantes planteadas en la hipótesis de la investigación realizada, surgió el diseño de un instrumento de valoración diagnóstica cuantitativa y práctica, que he denominado Escala de Índice De Sospecha (EIS), basada en los criterios diagnósticos endoscópicos e imagenológicos y la relevancia predictiva de cada uno de estos parámetros.

A través de este aporte inédito, fue posible verificar objetivamente en

nuestra investigación, el nivel confiabilidad diagnóstica atribuible a esta EIS, en la identificación de una significativa tasa de pacientes con lesiones precoces que se ubicó en el 19% de los casos analizados, seguidas de un 31% de pacientes detectados con un índice de sospecha con una puntuación intermedia y un 50% de pacientes con índice de sospecha con una puntuación alta.

Adicionalmente a través de esta misma EIS se logró apreciar que la mayor proporción de pacientes con PF en nuestra investigación fueron diagnosticados en etapas de la enfermedad precoces y poco avanzadas y la mayor cantidad de pacientes con PI y PO fueron identificados en etapas más y moderadamente avanzadas.

Finalmente, de acuerdo a todas las consideraciones teóricas revisadas y a los resultados presentados, se derivó la formulación de un Algoritmo de manejo clínico y terapéutico de los PRS inédito, basado en los diferentes escenarios posibles de presentación y evolución de la enfermedad, el cual puede facilitar una mayor tasa de diagnóstico precoz cuando partimos del establecimiento de un alto IS de enfermedad neoplásica, contemplando en las diferentes etapas de manejo clínico de los PRS, decisiones y acciones apropiadas que optimizaran el tratamiento, la evolución, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

A diferencia de los escasos algoritmos publicados por otros autores, referidos al diagnóstico de la enfermedad unilateral de los SPN¹¹² y al manejo quirúrgico del PI en el seno frontal¹¹³, el algoritmo de manejo clínico y terapéutico de los PRS planteado en esta investigación, provee un enfoque más completo y exhaustivo, de los diferentes escenarios de presentación clínica de esta enfermedad neoplásica compleja y desafiante.

CONCLUSIONES

En respuesta a la hipótesis y el objetivo general planteados en esta investigación se establece lo siguiente:

- a. Las lesiones neoplásicas de la nariz y los SPN representan una de las afecciones otorrinolaringológicas más desafiantes.
- b. La dificultad en el diagnóstico temprano se debe a que las lesiones neoplásicas nasosinuales se desarrollan en un espacio anatómico cerrado, que usualmente no causan síntomas en sus etapas iniciales de desarrollo y sus síntomas se manifiestan en etapas tardías.
- c. La presencia de un pólipos nasal debe suscitar un alto índice de sospecha de una neoplasia nasosinusal, en los que los PRS están incluidos.
- d. La factibilidad de identificar PRS en etapas tempranas es potencialmente probable, cuando se establece un alto índice de sospecha y se propician otros estudios complementarios.
- e. La estrecha correlación de los estudios endoscópico, imagenológicos e histopatológico son determinantes para el diagnóstico oportuno de los PRS y su tratamiento apropiado.
- f. La estadificación de los PRS es clave en la planificación de la conducta terapéutica que se va a implementar.
- g. El tratamiento oportuno y la resección completa de las lesiones controlan sustancialmente el progreso y pronóstico de la enfermedad.
- h. Los PRS avanzados con comportamiento biológicamente agresivos y destructivos, incluso sin la coexistencia de malignización histológica concomitante, responden exitosamente al tratamiento combinado de cirugía y RT y controlan sustancialmente la evolución de la enfermedad y

la aparición de nuevas recurrencias.

- i. Algorítmicamente es factible orientar de manera pormenorizada y secuencial, la conducta apropiada que posibilite esclarecer el diagnóstico de un PRS y recomiende las posibilidades de tratamiento adecuado de manera oportuna, de acuerdo a los diferentes escenarios de evolución clínica de esta enfermedad y optimizar, la respuesta frente al tratamiento aplicado, su evolución y pronóstico de los pacientes.

APORTES DE LA INVESTIGACIÓN

Las contribuciones alcanzadas con el desarrollo de esta investigación fueron fundamentalmente:

- a). Determinación con óptimos resultados, los niveles de predicción, probabilidad de influencia y fiabilidad diagnóstica correlativa de los hallazgos endoscópicos, imagenológicos e histopatológicos para esta enfermedad.
- b). Formulación de una escala cuantitativa, práctica y aplicable de **IS** que facilita la labor diagnóstica oportuna de estas neoplasias, la cual surgió como producto de la investigación realizada.
- c). Elaboración de un algoritmo confiable e idóneo, que contempla todos los escenarios claves de manejo clínico y terapéutico de los PRS.

REFERENCIAS

1. De Sousa A, Kennedy, Levine H, Lim R, Mizra N, Zinreich J, Aygun N, Palmer J, Hockstein NG, Schipo I, Chiu A, Orlandi R, Kingdom T, Herrera A, Villegas T. Cirugía endoscopia de nariz, senos paranasales y base de cráneo. Editorial Mc Graw Hill – Latinoamérica. 2008. ISBN: 978-970-10-6959-2.
2. Sousa A, Sandrea M, Urdaneta-Lafée N, Abreu PA, Quintana LE, De Sousa AC. Sinonasal papillomas in a private referral otorhinolaryngology centre: Review of 22 years experience. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68(5):251-61.
3. De Sousa A, Urdaneta-Lafeé N, Quintana LH, Abreu PA: Papiloma invertido rinosinusal recurrente bilateral, con extensión intracraneal e intraorbitaria Reporte de un caso. *Iatreia.* 2016;29:367-72.
4. De Sousa A, Sandrea M, Urdaneta-Lafeé N, Abreu PA, Quintana LH, Romero JA, De Sousa AC: Tratamiento combinado del papiloma nasosinusal avanzado, con resección endoscópica y técnicas emergentes de radioterapia. *Gac Méd Caracas* 2017;125(4):1-17.
5. De Sousa A., Urdaneta-Lafée, N., Abreu PA, Rodríguez H: Tratamiento del papiloma oncocítico nasosinusal avanzado sin malignización asociada, con resección endoscópica y radioterapia en arcos de volumen modulado (RAVM). Reporte de un caso. *Iatreia,* 2017;30(4), 448-54.
6. De Sousa A, Sandrea M, De Sousa AC: Papiloma invertido rinosinusal en una niña de nueve años Inverted rhinosinusal papilloma in a 9-year-old girl. *Pediatría.* 2016;49(3).95-9.
7. De Sousa A, Álvarez M, Zamora MJ: Polimorfismo vacuolar y nuclear en el tejido epitelial rinosinusal con diagnóstico de Papiloma Invertido: Un análisis morfométrico. (Vacuolar and nuclear polymorphism in rhinosinusal epithelial tissue with diagnosis of Inverted Papilloma: A morphometric analysis.). *Revista de la Facultad de Medicina. UCV.* 2021;44(3):22-32.
8. Ward N. A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London. *London Hosp Lancet.* 1854;(2):480-2.
9. Billroth T: *Über Den Bau Der Schleimhautpolypen.* Berlin, Germany: G Reimer; 1855;11-4.
10. Hopmann CM: Die papillaren Geschwulste der Nasenschleimhaut. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1883(93):213-58.

11. Kramer R, Som ML: True papilloma of the nasal cavity. Arch Otolaryngol., 1935; 22 (1):22-43.
12. Ringertz N: *Pathology of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla*. Acta Otolaryngol Suppl 1938;27:31-42.
13. Berendes J: El papiloma clínicamente maligno de los senos paranasales. (The clinical malignant papilloma of the paranasal Sinuses). Acta Otorinolaryngol Iber Am. 1966;17(4):422-6.
14. Hyams VJ: Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1971;80(2):192-206.
15. Shanmugaratnam K, Sobin LH: The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. Cancer. 1993;71(8):2689-97.
16. Ridolfi RL, Lieberman PH, Erlandson RA, Moore OS: Schneiderian papillomas: A clinicopathologic study of 30 cases. Am J Surg Pathol. 1977;1(1):43-53.
17. Christensen WN, Smith RR: Schneiderian papillomas: a clinicopathologic study of 67 cases. Hum Pathol. 1986;17(4):393-400.
18. Vrabec DP: The inverted schneiderian papilloma: a 25- year study. Laryngoscope. 1994;104(5):582-605.
19. Batsakis JG, Suarez P: Schneiderian papillomas and carcinomas: a review. Adv Anat Pathol. 2001;8(2):53-64.
20. Stammberger H. Zum invertierten Papillom der Nasenschleimhaut [The inverting papilloma of the nose (author's transl)]. HNO. 1981;29(4):128-33.
21. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 1992;102(9):973-6.
22. Michaels L. Benign mucosal tumors of the nose and paranasal sinuses. Semin Diagn Pathol. 1996;13(2):113-7.
23. Eggers G, Eggers H, Sander N, Kössling F, Chilla R. Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262(4):263-8.

24. Mendenhall WM, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB, Mendenhall NP: Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(5):560-3.
25. Anari S, Carrie S: Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *J Laryngol Otol*. 2010;124(7):705-15.
26. Eggers G, Mühling J, Hassfeld S: Inverted papilloma of paranasal sinuses. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007;35(1):21-29.
27. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope*. 1995;105(1):72-9.
28. Outzen KE, Grøntvold A, Jørgensen K, Clausen PP, Ladefoged C. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology*. 1996;34(2):114-8.
29. R.J. Stanley, J.A. Kelly, I.I. Matta, J. Falkenberg, Inverted papilloma in a 10-year-old boy, *Arch. Otolaryngol*. 1984;110:813-15.
30. R.D. Eavey, Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses in childhood and adolescence, *Laryngoscope*. 1985;95:17-23.
31. A.J. D'Angelo Jr., A. Marlowe, F.I. Marlowe, M. McFarland, Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses in children, *Ear Nose Throat J*. 1992;71:264-6.
32. Ozcan C, Görür K, Talas D. Recurrent inverted papilloma of a pediatric patient: Clinico-radiological considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(6):861-4.
33. Respler DS, Jahn A, Pater A, Pater MM. Isolation and characterization of papillomavirus DNA from nasal inverting (schneiderian) papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96(2 Pt 1):170-3.
34. Weiner JS, Sherris D, Kasperbauer J, Lewis J, Li H, Persing D: Relationship of human papillomavirus to Schneiderian papillomas. *Laryngoscope*. 1999;109(1):21-6.
35. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M: The Role of the Human Papillomavirus in the Pathogenesis of Schneiderian Inverted Papillomas: An

- Analytic Overview of the Evidence. *Head and Neck Pathology*. 2008;2(2):49-59.
36. Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016;3(1):54-8.
 37. Syrjänen K, Syrjänen S: Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):181-92.
 38. Justice JM, Davis KM, Saenz DA, Lanza DC: Evidence that human papillomavirus causes inverted papilloma is sparse. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(12):995-1001.
 39. Stoddard DG, Keeney MG, Gao G, Smith DI, García JJ, O'Brien EK: Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by in situ hybridization for E6/E7 mRNA. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(4):752-8.
 40. Ogura H, Fuzlwara T, Hamaya K, Salto R (1995) Detection of human papillomavirus type 57 in a case of inverted nasal papillomatosis in Japan. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252(8):513-5.
 41. 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.
 42. Xiao-Ting W, Peng L, Xiu-Qing W, Hai-Bo W, Wen-Hui P, Bing L, Er-Peng Z, Guang-Gang S. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1349-53.
 43. Hong SL, Kim BH, Lee JH, Cho KS, Roh HJ. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1087-91.
 44. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Beatrice F.: Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2013;70(10):703-8.
 45. 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.
 46. Papon JF, Lechapt-Zalcman E, Abina M, Abd-al-Sama I, Peynègre R,

- Escudier E, Coste A: Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in sinonasal inverted papilloma. *Rhinology*. 2006;44(3):211-5.
47. Yuan L, Lou W, Sang J: Expression and significances of FSCN1 and HGF in nasal inverted papilloma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012;26(8):339-42.
48. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapipat P, Larbcharoensub N: Co-expression of hepatocyte growth factor and c-met in epithelial odontogenic tumors. *Acta Histochem*. 2012;114(4):400-5.
49. Schindele A, Holm A, Nylander K, Allard A, Olofsson K. Low Epstein-Barr virus count in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(5):413-7.
50. Bhalla RK, Wright ED: Predicting the site of attachment of sinonasal inverted papilloma. *Rhinology*. 2009;47(4):345-8.
51. 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):618-21.
52. Head CS, Sercarz JA, Luu Q, Collins J, Blackwell KE: Radiographic assessment of inverted papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(5):515-20.
53. Jeon TY, Kim HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Yim YJ, Kim ST, Jeon P, Kim KH: Sinonasal Inverted Papilloma: Value of Convoluted Cerebriform Pattern on MR Imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2008;29: 1556-60.
54. Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K: Potentially distinctive features of sinonasal inverted papilloma on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:465-68.
55. Oikawa K, Furuta Y, Oridate N, Nagahashi T, Homma A, Ryu T, Fukuda S: Preoperative staging of sinonasal inverted papilloma by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope* 2003;113:1983-87.
56. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Lombardi D, Tomenzoli D, Nicolai P: Magnetic resonance imaging findings of inverted papilloma: differential diagnosis with malignant sinonasal tumors. *Am J Rhinol* 2004;18:305-10.
57. Som PM, Dillon WP, Sze G, Lidov M, Biller HF, Lawson W: Sinonasal tumours and inflammatory tissues: differentiation with MRI. *Radiology*. 1988;172:763-6.

58. Gomaa MA, Hammad MS, Abdelmoghny A, Elsherif AM, Tawfik HM: Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography and Different Imaging Modalities in Evaluation of Sinonasal Neoplasms Diagnosed by Histopathology. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2013;26(6):9-15.
59. Lloyd GAS, Lund VJ, Phelps PD, Howard DJ: Magnetic resonance imaging in the evaluation of nose and paranasal sinus disease. *Br J Radiology*. 1987;60:957-68.
60. Lanzieri CF, Shah M, Krauss D, Lavertu P: Use of gadolinium-enhanced MR imaging for differentiating mucoceles from neoplasm in the paranasal sinuses. *Radiology*. 1991;178:425-8.
61. Yousem DM, Fellows DW, Kennedy DW, Bolger WE, Kashima H, Zinreich SJ: Inverted papilloma: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1992;185(2):501-5.
62. Karkos PD, Khoo LC, Leong SC, Lewis-Jones H, Swift AC: Computed tomography and/or magnetic resonance imaging for pre-operative planning for inverted nasal papilloma: review of evidence. *J Laryngol Otol*. 2009;123(7):705-9.
63. Lombardi, D., Tomenzoli, D., Buttà, L., Bizzoni, A., Farina, D., Sberze, F., Karligkiotis, A., Castelnuovo, P. and Nicolai, P. (2011), Limitations and complications of endoscopic surgery for treatment for sinonasal inverted papilloma: A reassessment after 212 cases. *Head Neck*. 2011;33(8):1154-61.
64. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: from diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(5): 337-41.
65. Tritt S, McMains K, Kountakis SE. Unilateral nasal polyposis: clinical presentation and pathology. *Amer Jour Otolar*. 2008;29(4):230-2.
66. Han MW, Lee BJ, Jang YJ, Chung YS. Clinical value of office-based endoscopic incisional biopsy in diagnosis of nasal cavity masses. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010;143:341-47.
67. Kaufman M, Brandwein MS, Lawson W: Sinonasal papillomas: Clinicopathologic review of 40 patients with inverted and oncocytic schneiderian papillomas. *Laryngoscope*. 2002;112(8):1372-7.

68. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB: Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):287-92.
69. Saha S, Ghosh A, Sen S, Chandra S, Biswas D: Inverted papilloma: a clinico-pathological dilemma with special reference to recurrence and malignant transformation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;62(4):354-9.
70. Barnes L, Bedetti C: Oncocytic Schneiderian papiloma. A reappraisal of cylindrical cell papilloma of the sinonasal tract. *Hum Pathol Hum Pathol*. 1984;15(4):344-51.
71. Weber RS, Shillitoe EJ, Robbins KT, Luna MA, Batsakis JG, Donovan DT, Adler-Storthz K: Prevalence of human papillomavirus in inverted nasal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(1):23-6.
72. Krouse JH: Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000; 110: 965-8.
73. Larget I, Bastier PL, De Gabory L: External versus endoscopic approach in the management of 131 sinonasal inverted papillomas. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2015;136(1):3-7.
74. Karkos PD, Fyrmpas G, Carrie SC, Swift AC: Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(6):499-503.
75. Kadapa NPB, Reddy LS, Reddy V, Kumuda P, Reddy MVV, Rao LM: Nasal Endoscope: An Armamentarium in the Management of Sinonasal Inverted Papilloma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(2):200-4.
76. Reh DD, Lane AP: The role of endoscopic sinus surgery in the management of sinonasal inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(1):6-10.
77. Karkos PD, Fyrmpas G, Carrie SC, Swift AC: Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(6):499-503.
78. Minovi A, Kollert M, Draf W, Bockmuhl U: Inverted papilloma: Feasibility of endonasal surgery and long-term results of 87 cases. *Rhinology*. 2006;44:205-10.

79. Lane AP, Bolger WE: Endoscopic management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(1):14-8.
80. Busquets JM1, Hwang PH: Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):476-82.
81. Kraft M, Simmen D, Kaufmann T, Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. *Laryngoscope.* 2003;113:1541-7.
82. Prud'homme C, Espinoza S, Badoual C, Laccourreye O, Bonfils P, Malinvaud D. Late recurrence or secondary location? Towards a better understanding of the physiopathology of inverted papilloma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(5):289-91.
83. Pitak-Arnnop P, Bertolini J, Dhanuthai K, Hendricks J, Hemprich A, Pausch NC. Intracranial extension of Schneiderian inverted papilloma: a case report and literature review. *GMS German Medical Science.* 2012;10:Doc12.
84. Vural E, Suen JY, Hanna E: Intracranial extension of inverted papilloma: An unusual and potentially fatal complication. *Head Neck.* 1999;21(8):703–706.
85. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ: Iatrogenic bilateral inverted papilloma: case report and literature review. *J Otolaryngol.* 2007;36(1):72-5.
86. Acevedo-Henao CM, Talagas M, Marianowski R, Pradier O: Recurrent inverted papilloma with intracranial and temporal fossa involvement: A case report and review of the literature. *Cancer Radiother.* 2010;14(3):202-5.
87. Mabery TE, Devine KD, Harrison EG: The problem of malignant transformation in a nasal papilloma: report of a case. *Arch Otolaryngol.* 1965;82:296-300.
88. Attlmayr B., Derbyshire S.G., Kasbekar A.V., Swift A.C. Management of inverted papilloma: Review. *J. Laryngol. Otol.* 2017;131:284-9.
89. Tabae A, Hsu AK, Kacker A. Indications, technique, safety, and accuracy of office-based nasal endoscopy with biopsy for sinonasal neoplasm *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:225-8.
90. Mariño F, De los Santos G, Giribet A, Aguirre A, Alonso J, Wansley D, Cobeta I. Incidental Histopathologic Finding of Sinonasal Inverted Papilloma

Among Surgically Excised Polyps Increases the Risk of Tumor Recurrence. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 71(Suppl 3):1910-17.

91. Llorente, JL, Suárez, C, Moro, M Diagnostic biopsy with paranasal sinus endoscopy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998; 49:129-32.
92. Diamantopoulos, II, Jones, NS, Lowe, J. All nasal polyps need histological examination: an audit based appraisal of clinical practice. *J Laryngol Otol* 2001; 114:755-9.
93. Ridder, GJ, Behringer, S, Kayser, G Malignancies arising in sinonasal inverted papillomas. *Laryngorhinootologie* 2008; 87:783-90.
94. Lee, JY. Unilateral paranasal sinus diseases: analysis of the clinical characteristics, diagnosis, pathology, and computed tomography findings. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:621-6.
95. Akkari M, Lassave J, Mura T, Gascou G, Pierre G, Cartier C, Garrel R, Crampette L. Atypical presentations of sinonasal inverted papilloma: surgical management and influence on the recurrence rate. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):149–54.
96. Gao X, Hou L, Feng N, Ma R. Clinical analysis of nasal inverted papilloma complicated with nasal polyp. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012;26(17):781-2.
97. Klimek T, Atai E, Schubert M, Glanz H. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical data, surgical strategy and recurrence rates. *Acta Otolaryngol (Stockh),* 2000;120,267-72.
98. Peng R, Thamboo A, Choby G, Ma Y, Zhou B, Hwang PH. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Jun;9(6):573-581.
99. Zagólski O, Kulisiewicz J, Drazek R, "Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses," *Otolaryngologia Polska,* 1999;53(4)413-15.
100. Zabolotnyi D, Zabolotna D, Zinchenko D, Tsvirinko I, Kizim Y. Diagnosis and treatment of patients with sinonasal inverted papilloma. *Georgian Med News.* 2020;306:31-37.

101. Beale FA, Molony TJ.: The role of radiotherapy in benign and malignant disease of the maxillary antrum. *Otolaryngol Clin North Am.* 1976;9(1):269-89.
102. Suh KW, Facer GW, Devine KD, Weiland LH, Zujko RD. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope.* 1977;87:35-46.
103. Woodson GE, Robbins KT, Michaels L. Inverted papilloma: considerations in treatment. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:806-11.
104. Levendag PC, Annyas AA, Escajadillo JR, Elema JD.: Radiotherapy for inverted papilloma: a case report. *Radiother Oncol.* 1984;2(1):13-7.
105. Peterson I M, Heim C. Inverted squamous papilloma with neuro-ophthalmic features. *J Clin Neuroophthalmol.* 1991;11(1):35–38.
106. Guedea F, Mendenhall W M, Parsons J T, Million R R. The role of radiation therapy in inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(4):777–780.
107. Lyons B M, Donald P J, Sykes J M, Boggan J E. Craniofacial resection for intracranial inverting papilloma and frontal sinus mucocele. *Skull Base Surg.* 1992;2(2):92-7
108. Hug EB, Wang CC, Montgomery WW, Goodman ML. Management of inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: importance of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:67-72.
109. Gomez JA, Mendenhall WM, Tannehill SP, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiation therapy in inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Otolaryngol.* 2000;21:174-8.
110. Wright EJ, Chernichenko N, Ocal E, Moliterno J, Bulsara KR, Judson BL. Benign Inverted Papilloma with Intracranial Extension: Prognostic Factors and Outcomes. *Skull Base Reports.* 2011;1(2):145-50.
111. Wassef SN, Batra PS, Barnett S. Skull Base Inverted Papilloma: A Comprehensive Review. *ISRN Surgery.*2012;1-34.
112. Paz Silva M, Pinto JM, Corey JP, Mhoon EE, Baroody FM, Naclerio RM. Diagnostic algorithm for unilateral sinus disease: a 15-year retrospective review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(7):590-6.
113. Pietrobon G, Karligkiotis A, Turri-Zanoni M, Fazio E, Battaglia P, Bignami M, Castelnuovo P. Surgical management of inverted papilloma involving the

frontal sinus: a practical algorithm for treatment planning. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(1):28-39.

AGRADECIMIENTOS

Llevar a cabo y finalizar esta tesis ha supuesto un esfuerzo enorme. Sin embargo, el materializar esta labor a sido producto del apoyo y la colaboración de todos los que me han acompañado a lo largo de mi trayectoria.

Agradezco en primer lugar a todos aquellos profesores de mi alma mater, que me guiaron en mi carrera médica.

Agradezco a cada uno de mis pacientes que han sido el objeto de mi labor profesional y especialmente a aquellos que prestaron su consentimiento para participar en esta investigación. Su confianza y su disposición en permitir los seguimientos de sus enfermedades han sido claves en este trabajo.

Agradezco a la institución que me dio la oportunidad de desarrollar mi trabajo profesional y académico al frente de la Unidad de Otorrinolaringoendoscopia durante 29 años.

Agradezco a mis colegas que han formado equipo un maravilloso equipo interdisciplinario, especialmente a aquellos que directamente me acompañaron en el manejo clínico de los pacientes de esta investigación.

Agradezco el apoyo prestado en jornada de doctorando, a mi admirado Tutor, Prof. Dr. Nicolás Bianco Colmenares y a mis asesores académicos Profesores Dr. Marco Antonio Álvarez Ochoa y Dr. Saturnino José Fernández Bermúdez, los cuales me brindaron su tiempo, ideas y consejos para planear, realizar y pulir el contenido de esta tesis. A todos quiero agradecerles el apoyo prestado en coronar esta meta académica.

Y finalmente agradezco a mi esposa, mis hijas y mis padres, que han sido la luz de la estrella polar de mi vida, por el apoyo moral y el estímulo para materializar el mas importante nivel de estudios que confiere la Facultad de Medicina, de la Universidad Central de Venezuela.