

# Revisión de los carcinomas de senos paranasales

Juan Ramón Gras Cabrerizo<sup>a</sup>, Adolfo Sarandeses García<sup>b</sup>, Joan Ramón Montserrat i Gili<sup>a</sup> y Cesar Orús Dotú<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España.

Los carcinomas de senos paranasales presentan una incidencia baja, aproximadamente un caso al año cada 100.000 habitantes entre la población europea. La localización más frecuente es el seno maxilar, aunque en algunos países como España los carcinomas de etmoides son el grupo más numeroso. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso, y el adenocarcinoma es la variante histológica con mejor pronóstico.

En términos generales, la combinación de cirugía y radioterapia sigue siendo la modalidad terapéutica óptima. La inclusión del abordaje endonasal endoscópico en el tratamiento de estas lesiones debe considerarse en casos muy seleccionados. Actualmente, la mayoría de los autores acepta como indicaciones para llevar a cabo una exenteración orbitaria la invasión de la grasa, la musculatura y el ápex orbital y la infiltración de la conjuntiva y/o esclerótica. La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad es poco frecuente, lo que justificaría no tratar las cadenas ganglionares de manera profiláctica.

**Palabras clave:** Carcinoma. Adenocarcinoma. Senos paranasales. Cirugía endoscópica. Resección craneofacial. Radioterapia. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de fosas y senos paranasales son lesiones con unas características diferentes de las del resto de los tumores de cabeza y cuello. Son poco frecuentes, presentan una gran variabilidad histológica y generalmente están ya en estadios avanzados en el momento del diagnóstico. Todo ello dificulta la comparación de resultados y poder establecer protocolos de tratamiento estandarizados.

El objetivo del presente estudio es revisar los aspectos más novedosos en referencia a las principales características epidemiológicas y etiológicas de estos tumores, anali-

zar el pronóstico de los pacientes según la localización y el tipo histológico y, finalmente, valorar las diferentes modalidades terapéuticas y los resultados de tratamiento.

## Revision of Carcinomas in Paranasal Sinuses

The annual incidence rate for paranasal sinus cancer is quite low in Europe at approximately 1 case a year per 100 000 inhabitants. The most frequent site is the maxillary sinus; in some countries such as Spain, however, carcinomas of the ethmoidal sinus complex are more prevalent. Squamous cell carcinoma is the most frequent histological type and adenocarcinoma is the one with the best prognosis.

In general terms, the association of surgery and radiotherapy continues to be the optimal therapeutic option. The inclusion of an endoscopic endonasal approach for the treatment of these lesions must be considered in very selective cases. Most authors currently accept invasion of the fat and muscles of the orbital apex and infiltration of the conjunctiva and/or sclera as an absolute indication for orbital exenteration. Lymph node involvement at diagnosis or in the course of the disease is infrequent, so prophylactic lymph node treatment would therefore not be indicated.

**Key words:** Carcinoma. Adenocarcinoma. Paranasal sinuses. Endoscopic surgery. Craniofacial resection. Radiotherapy. Chemotherapy.

zar el pronóstico de los pacientes según la localización y el tipo histológico y, finalmente, valorar las diferentes modalidades terapéuticas y los resultados de tratamiento.

Se realizó una revisión de las series más destacadas publicadas en los últimos 20 años mediante búsqueda en PubMed, utilizando como palabras clave: *carcinoma, adenocarcinoma, paranasal sinus, endoscopic surgery, craniofacial resection, radiotherapy y chemotherapy*, con la finalidad de obtener un documento actualizado en el manejo de estas lesiones.

Se ha incluido únicamente los tipos histológicos aceptados por la actual clasificación de tumores malignos según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)<sup>1</sup>: carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico y carcinoma indiferenciado nasosinusal. Asimismo, siguiendo este sistema de clasificación, se ha incluido la localización maxilar y etmoidal. Los carcinomas del seno frontal y el seno esfenoidal son muy poco frecuentes y no se hallan reflejados en el sistema TNM. A su vez, se ha omitido los carcinomas del vestíbulo nasal, pues son tumores con un comportamiento más cercano al de los tumores de piel que al de los carcinomas de senos paranasales. Todas

Los autores no manifiestan ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. J.R. Gras Cabrerizo.  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
 Avda. Mas Casanovas, 90. 08041 Barcelona. España.  
 Correo electrónico: jgras@hsp.santpau.es

Recibido el 18-4-2007.

Aceptado para su publicación el 26-4-2007.

las series citadas están integradas por carcinomas o, en su defecto, éstos suponen más del 70 % de las histologías. En algunos apartados se ha incluido datos de una encuesta epidemiológica procedentes de los centros hospitalarios de España que nos aportaron sus resultados.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos de fosas y senos paranasales son poco frecuentes, con una incidencia aproximada de 0,8-1 casos/100.000 hab/año en la población masculina y de 0,4/100.000/año entre la población femenina<sup>24</sup>. En algunos países asiáticos como Japón se ha encontrado incidencias más altas (2,6/100.000 hab/año)<sup>5</sup>.

Estos tumores representan un 0,2-0,8 % del total de tumores malignos del organismo, y un 3-6 % de los tumores de cabeza y cuello<sup>6,7</sup>.

La mayoría es de origen epitelial y entre el 57 y el 68 % de ellos son carcinomas escamosos, indiferenciados o glandulares<sup>4,6,8,9</sup>.

La edad de presentación suele estar en la sexta o la séptima década de la vida, y se aprecia un predominio en varones, con una relación aproximada 2-4:1<sup>8-11</sup>. Esta proporción es menor que en el resto de los tumores de cabeza y cuello, lo que probablemente se deba a que en los senos paranasales los clásicos factores de riesgo, tabaco y alcohol (más frecuente en varones), no tienen un potencial carcinogénico tan elevado como ocurre en los carcinomas de laringe, orofaringe o hipofaringe, cuyo predominio en varones es > 90 %<sup>12,13</sup>.

## ETIOLOGÍA

No se conoce con exactitud el mecanismo etiopatogénico del cáncer rinosinusal. Se ha descrito diferentes carcinógenos ambientales, virus y agentes físicos, que pudieran estar implicados, así como la relación entre varios tipos histológicos y la exposición prolongada a diferentes sustancias laborales<sup>14,15</sup>.

El consumo de tabaco y alcohol<sup>16,17</sup> se ha relacionado con los carcinomas nasosinusales, si bien no presenta una relación epidemiológica tan evidente como en el resto de los tumores malignos de cabeza y cuello.

Según un reciente estudio, en el 40 % de los tumores nasosinusales destaca una relación con la exposición a diferentes factores ocupacionales entre la población masculina europea<sup>16</sup>.

Desde hace más de 30 años está bien documentada la estrecha relación entre la exposición de manera prolongada al polvo de madera y curtidos y el desarrollo de un carcinoma nasosinusal, en especial el adenocarcinoma<sup>18</sup>.

Los trabajadores expuestos a partículas de polvo procedente de maderas duras (roble y haya) están relacionados con el adenocarcinoma, mientras que el carcinoma escamoso se asocia con la exposición prolongada a partículas procedentes de las maderas blandas (abeto y pino)<sup>19-25</sup>.

Esta íntima vinculación ha supuesto que en algunos países se la considere una enfermedad de tipo profesional<sup>19</sup>.

En un reciente estudio<sup>15</sup> de casos y controles, desarrollado en diferentes países, se evidenció que existían también otras sustancias que podrían estar implicadas en la génesis de estos tumores. Concretamente, se evidenció un mayor riesgo en la aparición de un adenocarcinoma entre los pacientes expuestos de forma prolongada al formaldehído, el polvo textil o la sílice. Igualmente, se observó un aumento del riesgo de carcinoma escamoso con la exposición prolongada al asbesto.

Se ha implicado a diversos agentes virales en la etiología de estos tumores. El virus del papiloma humano (VPH), fundamentalmente los tipos 16 y 18 y, en menor medida, el 6 y el 11, se ha aislado en diferentes carcinomas nasosinusales. Se intenta demostrar la implicación del VPH en la etiología de estos tumores basándose en dos líneas de investigación: la demostración de la transformación maligna del papiloma invertido (asociado al VPH) y la detección del ADN del VPH en los carcinomas mediante diferentes técnicas.

En general, el porcentaje de malignización de los papilomas invertidos, según diferentes series, se sitúa por debajo del 5 % y el porcentaje de infección por VPH en los carcinomas nasosinusales es bajo, alrededor del 20 %<sup>26</sup>. Kashima et al<sup>27</sup> detectaron un único caso de infección por VPH-18 en 24 carcinomas escamosos analizados, y Hoffman et al<sup>28</sup> sólo aislaron el VPH-16 en 4 pacientes de 20 con carcinomas escamosos.

El virus de Epstein-Barr (VEB) presenta una asociación importante con el carcinoma indiferenciado nasofaríngeo, pero su presencia en los carcinomas nasosinusales es anecdótica. Hwang et al<sup>29</sup> demostraron la presencia del VEB en únicamente 2 de 31 pacientes con carcinomas sinusales, mientras que estaba presente en el 100 % de las biopsias de carcinomas nasofaríngeos. Por todo ello, los virus pueden ser un factor etiológico, aunque con los conocimientos actuales no podemos confirmar esta teoría.

Los avances en biología molecular están ayudando a adquirir mejores conocimientos respecto a la carcinogénesis y el pronóstico de estas lesiones.

Gallo et al<sup>30</sup> describieron una relación entre la expresión de la oncoproteína c-erbB-2 y un peor pronóstico en los pacientes con un adenocarcinoma de tipo intestinal, que evidenciaron un mayor número de recidivas locorregionales y metástasis a distancia.

La mutación del gen que codifica la proteína p53 es una de las más estudiadas en los carcinomas de cabeza y cuello. Esta proteína participa en el control de los mecanismos de reparación del material genético, y se halla mutaciones en el 44 % de los adenocarcinomas de tipo intestinal<sup>31</sup>, en el 43 % de los carcinomas indiferenciados<sup>32</sup> y en el 60 % de los carcinomas en general (escamosos y adenocarcinomas)<sup>33</sup>.

Las células tumorales mutadas que no expresan p53 pueden tener alterada la respuesta a diferentes tratamientos. Licitra et al<sup>34</sup> demostraron peores porcentajes en la respuesta a la quimioterapia en los pacientes con mutaciones de la p53 en una serie de 30 adenocarcinomas de tipo intestinal. Actualmente, la investigación se desarrolla en el campo de la genética. Si existe alguna modalidad terapéutica que en un futuro pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes, ésta es, sin duda, la terapia génica.

**Tabla I.** Distribución en España, según la histología del carcinoma nasosinusal de etmoides y maxilar

Hospital	Carcinomas	Escamoso	Adenocarcinoma	Adenoide quístico	Indiferenciado
H. Juan Canalejo. A Coruña	60	35	16	4	5
H. Ramón y Cajal. Madrid	40	20	9	7	4
H.U. Río Hortega. Valladolid	44	31	7	1	5
H. General. Alicante	28	19	2	3	4
H. Gregorio Marañón. Madrid	29	25	3	0	1
H. de Sant Pau. Barcelona	45	26	11	3	5

## HISTOLOGÍA

El carcinoma escamoso es el tipo histológico más frecuente en ambas localizaciones, tanto en el seno maxilar como en el etmoides, si bien hay que considerar que el adenocarcinoma prácticamente es exclusivo del complejo etmoidal<sup>6,10,35-38</sup>. En la tabla I se ilustra la distribución por histologías según diversos centros hospitalarios españoles.

En general, la supervivencia a 5 años de todos los carcinomas en conjunto, con diferentes estadios y pautas de tratamiento, se sitúa en las series más actuales alrededor del 40-50 %<sup>4,6,39-41</sup>. Muchos autores consideran que el tipo histológico es un factor pronóstico importante, pues obtienen mejores resultados en los pacientes que presentaban un adenocarcinoma que en los pacientes afectos de un carcinoma escamoso. A su vez, ambos tipos histológicos presentan mejores resultados que los pacientes diagnosticados de un carcinoma indiferenciado nasosinusal, sin duda el tipo histológico con peor pronóstico.

Dulguerov et al<sup>6</sup> presentaron una supervivencia específica a 5 años del 78 % con adenocarcinomas, del 60 % con carcinomas escamosos y del 40 % con carcinomas indiferenciados en una serie de 220 carcinomas.

Los pacientes con un carcinoma escamoso o un carcinoma indiferenciado presentaron mayor número de recidivas locorregionales y a distancia que los pacientes con otras histologías, en un análisis multivariable desarrollado por Hoppe et al<sup>42</sup>.

Hay que analizar estos resultados con precaución, ya que pueden estar influidos por diversos factores pronósticos como el tamaño tumoral, la localización y el tratamiento empleado. Los mejores resultados terapéuticos que se registran en los adenocarcinomas probablemente puedan explicarse por presentar una distribución más favorable en la categoría T respecto al resto de las histologías. El diagnóstico precoz de estos carcinomas, que es poco habitual, es más frecuente en los del seno etmoidal que en los del seno maxilar.

En la serie de Dulguerov et al<sup>6</sup>, un 20 % de los carcinomas del seno maxilar fueron diagnosticados en estadios iniciales (T1-T2), mientras que en los mismos estadios precoces se diagnosticó el 48 % de los carcinomas nasoetmoidales (excluyendo el vestíbulo). En un reciente estudio epidemiológico<sup>9</sup> en el que se incluían 46 carcinomas de senos paranasales, tan sólo un paciente fue diagnosticado de carcinoma en estadio precoz en el seno maxilar. Por el contrario, 10 pacientes con un carcinoma de etmoides fueron clasificados como T2 en el momento del diagnóstico.

Sin embargo, estudios realizados únicamente en el complejo etmoidal siguen mostrando diferencias según la histología tumoral. Cantu et al<sup>43</sup> revisaron a 91 pacientes con tumores malignos del seno etmoidal, presentando los adenocarcinomas la mejor evolución. Uchida et al<sup>44</sup> publicaron peores resultados en los pacientes con un carcinoma escamoso o indiferenciado de etmoides que en aquellos que presentaban adenocarcinomas o carcinoma adenoide quístico.

A pesar de la posible influencia de diferentes factores en el análisis de estos resultados, se puede considerar el adenocarcinoma como el tipo histológico con mejor pronóstico entre los diversos carcinomas de senos paranasales.

El carcinoma adenoide quístico se localiza preferentemente en el seno maxilar y presenta característicamente un crecimiento lento, con capacidad de progresión perineural y una tasa importante de recidivas y metástasis a distancia muchos años después del primer tratamiento. Hay excelentes resultados de supervivencia en los primeros años de seguimiento<sup>45</sup>, que se igualan a los del carcinoma escamoso en seguimientos superiores a 5-10 años<sup>46</sup>. En muchas ocasiones, no son auténticas recidivas, sino persistencias tumorales que, debido a su evolución lenta y su crecimiento a través de las vainas nerviosas, se diagnosticó varios años después del tratamiento inicial. Existen 3 subtipos histológicos: tubular, cribiforme (el más frecuente) y sólido. Este último es el menos frecuente pero el de mayor afectación perineural y, por lo tanto, peor pronóstico<sup>47</sup>.

En 1986, Frierson et al<sup>48</sup> y Levine et al<sup>49</sup> describieron el carcinoma indiferenciado nasosinusal incluyendo una serie de características anatomo-patológicas que los diferenciaban de los demás tumores pobresmente diferenciados (carcinoma neuroendocrino, estesioneuroblastoma, carcinoma de células pequeñas).

Este tumor se caracteriza por un comportamiento localmente agresivo y crecimiento rápido, gran afeción ganglionar en el momento del diagnóstico en comparación con las demás histologías (10-30 %) y metástasis a distancia en el 25-30 % de los casos. Todo ello motiva que sea el carcinoma con peor pronóstico<sup>50</sup>.

## LOCALIZACIÓN

El seno maxilar es la localización más frecuente para la mayoría de los autores<sup>6,9,36-38,40,46</sup>. Sin embargo, en algunos países europeos como Francia<sup>51,52</sup>, esta diferencia disminuye

**Tabla II.** Distribución de los carcinomas de etmoides y maxilar en España

Hospital	Año	Etmoides	Maxilar	Total
H. Juan Canalejo. A Coruña	1990-2006	39	21	60
H.U. Río Hortega. Valladolid	1972-2006	23	21	44
H. General. Alicante	1975-2006	15	13	28
H. Gregorio Marañón. Madrid	1990-2004	7	27	34*
H. de Sant Pau. Barcelona	1984-2006	30	15	45

\*Número de carcinomas, 29.

**Tabla III.** Resultados de tratamiento según localización

Autores	n	Años	Localización	Supervivencia
Jiang et al <sup>56</sup>	34	1969-1993	Etmoides	63% <sup>a</sup>
Cantu et al <sup>43</sup>	91	1987-1994	Etmoides	47% <sup>b</sup>
Tiwari et al <sup>57</sup>	50		Etmoides	63% <sup>b</sup>
Bhattacharyya et al <sup>58</sup>	180	1988-1998	Etmoides	40% <sup>b</sup>
Claus et al <sup>59</sup>	47	1985-2001	Etmoides	60% <sup>b</sup>
Stoll et al <sup>60</sup>	76	1975-2000	Etmoides	80% <sup>b</sup>
Lietin et al <sup>61</sup>	60	1985-2005	Etmoides	47% <sup>b</sup>
St. Pierre et al <sup>62</sup>	66	1983	Maxilar	27% <sup>a</sup>
Jiang et al <sup>63</sup>	73	1969-1985	Maxilar	51% <sup>c</sup>
Waldron et al <sup>64</sup>	110	1976-1993	Maxilar	43% <sup>a</sup>
Paulino et al <sup>65</sup>	48	1969-1995	Maxilar	42% <sup>c</sup>
Le et al <sup>66</sup>	97	1959-1996	Maxilar	34% <sup>b</sup>
Qureshi et al <sup>67</sup>	62	1994-1999	Maxilar	35% <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Específica.

<sup>b</sup>Total.

<sup>c</sup>Libre de enfermedad por TNM.

ye e incluso se invierte. En la muestra de hospitales españoles que han aportado información se refleja esta tendencia más equitativa entre ambas localizaciones (tabla II).

Es un dato que no tiene una clara explicación epidemiológica y probablemente sea un problema de sesgo en la selección de pacientes según los diferentes países o regiones considerados.

En la mayoría de las series publicadas, los resultados de supervivencia para los tumores localizados en el complejo etmoidal son ligeramente superiores a los obtenidos en el seno maxilar. En un metaanálisis llevado a cabo en la década de los noventa, la supervivencia específica a 5 años fue del 45 % con carcinomas maxilares, frente a un 51 % con carcinomas localizados en el etmoides<sup>6</sup>.

En general, la supervivencia a 5 años con carcinomas de etmoides oscila, con algunas excepciones, entre el 40 y el 60%, mientras que con los del seno maxilar es algo inferior, un 30-50 %. En la tabla III se ilustran los valores de supervivencia a 5 años de las series más recientes según localización etmoidal y maxilar<sup>43,56-67</sup>.

Los porcentajes de supervivencia en el seno maxilar no han experimentado una notable mejora en las últimas décadas. No ocurre lo mismo en el seno etmoidal, donde la

resección craneofacial como vía de abordaje ha permitido tratar carcinomas de etmoides que hace años se consideraba irresecables. O'Malley et al<sup>53</sup> publicaron que en las últimas décadas se ha producido un incremento del 20 % en los valores de supervivencia en el tratamiento de carcinomas y sarcomas de senos paranasales. Dicho incremento es atribuible al desarrollo de la cirugía de la base del cráneo.

El grupo de Howard<sup>54,55</sup> estudió el tratamiento durante 10 años de diferentes tumores malignos de senos paranasales con afección de la base de cráneo, que en más de la mitad de los casos eran carcinomas localizados en el etmoides. En ese estudio encontraron un aumento del 15 % en los valores de supervivencia locorregional.

Por tanto, la resección craneofacial ha permitido una mejoría sustancial en el pronóstico de estos tumores, fundamentalmente los localizados en el complejo nasoetmoidal.

## ESTADIFICACIÓN

El primer intento de clasificación de estos tumores data del año 1906, cuando Sebileau<sup>68</sup> dividió el macizo facial en

3 segmentos (supraestructura, mesoestructura e infraestructura) y observó peor pronóstico a medida que el tumor alcanzaba una estructura superior.

En 1933, Ohgren<sup>69</sup> clasificó los tumores del seno maxilar basándose en una línea que discurría entre el canto interno del ojo y el ángulo de la mandíbula. A los tumores situados por delante de esta línea les correspondía un mejor pronóstico que a los localizados posteriormente. La primera vez que aparece la localización "senos paranasales" (concretamente seno maxilar) en una clasificación universalmente aceptada es en la cuarta edición del TNM UICC (revisada en 1982)<sup>70</sup>.

En 1997, se publicó la quinta edición<sup>71</sup>, donde se redefinie la localización referente al seno maxilar y aparece por primera vez la localización "seno etmoidal". Las aportaciones más destacadas de la sexta edición<sup>1</sup> son las clasificaciones independientes para la fosa nasal y el complejo etmoidal y la diferenciación en 2 subgrupos de los pacientes clasificados como T4: un primer subgrupo T4a, integrado por tumores localmente avanzados y considerados "reseables", y otro subgrupo T4b integrado por tumores localmente avanzados e "irresecables". Esta división permite diferenciar a una muestra de pacientes con una supervivencia baja (T4a), como corresponde a estos tumores avanzados, de un subgrupo también incluido en esta categoría T4, pero con una supervivencia peor (T4b).

Sin embargo, en la última edición resulta confusa la clasificación de los tumores en cuanto a su "resecabilidad". El concepto de resecabilidad es subjetivo y está expuesto a controversia según el centro o el equipo médico que trate al paciente.

O'Sullivan et al<sup>72</sup> intentan explicar este concepto, considerando pacientes "potencialmente curables" a aquellos que integran el grupo T4a (resecable) y "dudosamente curables" a los clasificados como T4b (irresecable). Finalmente, los tumores incurables (M1) estarían clasificados en el estadio IVC según esos autores.

Sin duda, estas definiciones mejorarán en sucesivas ediciones. Por el momento, nos parece útil desde el punto de vista pronóstico subdividir esta categoría T4 tan heterogénea en dos poblaciones diferentes.

En la tabla IV se describen las principales novedades aparecidas en la sexta edición del TNM.

**Tabla IV.** Principales novedades de la sexta edición respecto a la quinta según el sistema TNM-UICC

1. Inclusión de la localización *fosa nasal* independiente del *complejo etmoidal*. A su vez, la fosa nasal se divide en 4 sublocalizaciones: séptum, suelo, vestíbulo y pared lateral
2. Revisión de las categorías superiores T del complejo etmoidal. Los carcinomas que invaden la pared medial y el suelo de la órbita se clasifican como T3. Por otro lado, si afectan al contenido orbitario anterior o al ápex, se consideran T4a y T4b respectivamente. También aparece especificada la afección de la lámina cribosa como T3, mientras que en el seno maxilar esta invasión representaría los T4a
3. División de la categoría T4 en T4a y T4b tanto para el seno maxilar como para el seno etmoidal

## TRATAMIENTO

Actualmente es difícil alcanzar un consenso en el tratamiento óptimo de los carcinomas de senos paranasales por diferentes motivos: el reducido número de pacientes; la gran variedad histológica, que en ocasiones motiva que los resultados publicados incluyan diferentes tipos; la complejidad anatómica de la región, que dificulta delimitar con precisión el lugar de origen y, en consecuencia, el empleo de términos demasiado generales como tumores de fosas nasales o tumores etmoidomaxilares, y los recientes cambios introducidos en la última edición TNM que no favorecen la comparación de resultados con las series precedentes.

En términos generales, la asociación de cirugía y radioterapia sigue siendo la modalidad terapéutica óptima. Sin embargo, desde el punto de vista quirúrgico, en los últimos años han aparecido dos líneas de tratamiento conceptualmente diferentes. Una encaminada a realizar abordajes externos más amplios, fundamentalmente a nivel de la base del cráneo, con la finalidad de conseguir un mejor control de la lesión, y otra menos agresiva, como es la cirugía endoscópica, con la ventaja de una mínima morbilidad y una mejor calidad de vida del paciente, aunque únicamente factible en casos muy seleccionados.

El abordaje quirúrgico dependerá de la localización y la extensión del tumor, las posibilidades de reconstrucción y los riesgos y la morbilidad de cada caso.

### Abordajes externos

En los carcinomas de seno maxilar, el procedimiento quirúrgico empleado es la maxilectomía. Se ha descrito diferentes modalidades, lo que ha creado cierta confusión al no haber una nomenclatura estandarizada. Spiro et al<sup>73</sup> propusieron la siguiente distribución en tres grupos:

- Maxilectomía limitada: resección de una pared del seno maxilar. En la mayoría de los casos esa pared es la medial, por lo que en muchas ocasiones nos referiremos a este grupo como maxilectomías mediales.
- Maxilectomía subtotal: resección de al menos dos paredes del seno maxilar incluyendo siempre la pared inferior.
- Maxilectomía total: resección de todas las paredes del seno maxilar. En la mayoría de los casos este abordaje requerirá una exenteración orbitaria.

En nuestra experiencia, preferimos utilizar la siguiente clasificación:

- Maxilectomía radical: se realiza la exéresis de todas las paredes óseas del seno maxilar incluyendo las apófisis pterigoides y eventualmente el contenido de la fosa pterigoidea.
- Maxilectomía total: se realiza la exéresis de todas las paredes óseas del seno maxilar, preservando las apófisis pterigoides, el paquete vasculonervioso y la musculatura, a través de una osteotomía posterior a este nivel.
- Maxilectomía subtotal: a pesar de la confusión que puede generar el concepto de subtotal, parece razona-

ble aplicar esta maniobra a la resección de todas las paredes óseas con excepción del suelo de la órbita; eventualmente puede realizarse la exéresis de las apófisis pterigoideas o del contenido vasculonervioso de la fosa pterigoidea.

- Cualquier otra maniobra puede ser descrita como una maxilectomía limitada, y el cirujano debe especificar qué pared o paredes reseca. Es habitual la maxilectomía medial con resección de la pared internasinosusal en tumores etmoidales que no se extienden a la mesoestructura.

En tumores limitados a una pared, en los que se realiza una maxilectomía limitada, puede evitarse un abordaje externo y llevar a cabo este procedimiento por una incisión sublabial o un abordaje endonasal. En el resto de los casos, la vía de acceso será una incisión transfacial. La incisión de Weber-Ferguson es la incisión estándar que nos permite abordar la pared medial y el plano palatodentario además del etmoides si fuera necesario. Si el carcinoma requiere el abordaje del suelo de la órbita, la incisión se ampliará siguiendo el surco palpebral inferior, maniobra que habitualmente causa edema palpebral en el postoperatorio. En caso de abordar el seno frontal o realizar una exenteración orbitaria, se ampliará superiormente siguiendo el reborde orbital superior o el surco palpebral superior respectivamente.

La dificultad técnica en el abordaje de estos tumores radica en la afección de la pared posterior del seno maxilar e invasión de la fosa pterigomaxilar.

En estos casos una maxilectomía total pudiera no ser suficiente, al quedar restos tumorales en el margen posterosuperior del seno; en estos casos es recomendable efectuar una maxilectomía radical que incluya la resección de la apófisis pterigoideas y de los músculos pterigoideos. Este abordaje puede combinarse con un abordaje lateral para obtener una mejor visualización de la fosa pterigomaxilar y de la fosa infratemporal. Generalmente, se usa estas vías laterales en el tratamiento de tumores benignos. Clásicamente, se consideraba incurables las lesiones malignas que infiltraban esta región, por la extrema dificultad en obtener márgenes oncológicamente seguros y por las altas morbilidad y mortalidad asociadas a este abordaje quirúrgico. Actualmente, algunos centros tratan los tumores malignos que afectan a esta región a pesar del elevado riesgo de recidiva local. El número de pacientes tratados es bajo para poder hacer una valoración de los resultados. Por otro lado, la actual edición del TNM-UICC considera los carcinomas de maxilar y etmoides que invaden la fosa infratemporal o infiltran la apófisis pterigoideas como lesiones resecables y potencialmente curables (T4a)<sup>1</sup>.

Estos tumores pueden abordarse también a través de un despegamiento mediofacial (*midfacial degloving*) que permite una exposición similar a la de los abordajes transfaciales, con la posibilidad de efectuar una cirugía bilateral y la ausencia de cicatrices causadas por las incisiones faciales, aunque todo ello conlleve un tiempo quirúrgico ligeramente superior.

El *degloving* permite alcanzar el complejo nasomaxilar de forma bilateral, conseguir una amplia abertura del seno

maxilar, visualizar la apertura piriforme, el séptum, el etmoides anteroposterior, el esfenoides, el cárnam e incluso, en abordajes modificados, la base del cráneo anterior.

En caso de afección cutánea u orbitaria, la realización de este abordaje no sería útil. Las complicaciones más habituales son la anestesia o hipoestesia del nervio infraorbitario y la estenosis del vestíbulo nasal.

La mayoría de las series utilizan esta vía de abordaje en el tratamiento de tumores benignos, fundamentalmente papilomas invertidos y angiofibromas. Sin embargo, determinados centros también lo emplean en tumores malignos, aunque en casos muy seleccionados<sup>74,75</sup>.

En los carcinomas de etmoides se utilizan las mismas incisiones transfaciales para abordar el complejo etmoidal. Teniendo en cuenta el considerable porcentaje de carcinomas de etmoides que invaden la base de cráneo anterior, que es de aproximadamente un 40%<sup>76,77</sup>, la resección craneofacial se ha convertido en un elemento fundamental cuando hay una infiltración de la lámina cribosa o el techo del etmoides.

En el contexto de la resección craneofacial, la técnica de elección es el abordaje subfrontal de Raveh. A través de una incisión bicoronal, que permite extraer el diploe anterior del frontal junto a la bóveda ósea de la pirámide nasal, se puede acceder a la fosa nasal, etmoides, esfenoides y toda la base del cráneo. Con ello se obtiene un buen control de la lesión tumoral y de los territorios adyacentes. Permite una buena reparación de las estructuras de la base del cráneo y se minimiza la tracción del lóbulo frontal durante el acto operatorio, todo ello relacionado con menor defecto estético. Al final de la intervención se repone el segmento óseo frontonasal que se extrajo previamente.

La mortalidad peroperatoria, según una reciente revisión multicéntrica<sup>78</sup> en la que se analizaron diferentes tipos histológicos de tumores malignos, fue del 4,7%, con una tasa de complicaciones del 36%. La infección de la herida quirúrgica, las fistulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), la meningitis y el neumoencéfalo fueron las más frecuentes. Estas complicaciones se produjeron principalmente en territorios previamente irradiados y en lesiones que afectaban a la duramadre y/o el contenido cerebral.

### Abordaje endoscópico

En los últimos años ha aumentado el número de publicaciones sobre la resección de tumores malignos utilizando el abordaje endoscópico endonasal<sup>79-82</sup>.

Evidentemente, proporciona al paciente una menor morbilidad quirúrgica y una mejor calidad de vida postoperatoria que las que proporcionan los abordajes externos. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados publicados por algunos centros, similares en ocasiones a los abordajes externos, debemos ser muy cautos en las indicaciones y en la selección de estos pacientes.

Sin duda, el mayor problema reside en la extrema dificultad para conseguir una resección en bloque con márgenes oncológicos satisfactorios. Los abordajes externos proporcionan una mejor visualización y control del campo operatorio, con una mayor accesibilidad a la base del cráneo, vía lagrimal, seno frontal y órbita.

Stammberger et al<sup>83</sup> entienden que no debe considerarse la afección de la duramadre una contraindicación para el abordaje endoscópico y realizan resecciones de hasta un tamaño máximo de 1 cm<sup>2</sup> en superficie. Pacientes sometidos a resecciones más amplias o con invasión del contenido cerebral son candidatos a un abordaje craneofacial siempre que el tumor sea resecable.

La indicación de este abordaje dependerá en muchos casos del centro y la experiencia del cirujano, pero en general suele aplicarse a los carcinomas del complejo nasoetmoidal sin afección de la lámina cribosa y el techo del etmoides (T1-T2) y como tratamiento paliativo de tumores irresecables. Pueden ser ampliadas a carcinomas más extensos. Lund et al<sup>82</sup> realizaron tanto resecciones del hueso a nivel de la base del cráneo, incluyendo la duramadre cuando el tumor estaba próximo a ella, como resecciones de la periórbita a nivel del complejo orbitario, con excelentes resultados oncológicos. Publicaron una supervivencia libre a los 5 años del 72 % en 15 adenocarcinomas (T1-T3) intervenidos con control endoscópico. Sin embargo, necesitamos series más amplias para poder definir bien las indicaciones absolutas de esta técnica en el tratamiento de los carcinomas nasosinusales.

Las localizaciones que en general se asume como inaccesibles para un abordaje endoscópico en el tratamiento de estos carcinomas son<sup>80,82</sup>: la afección del seno frontal, especialmente si la pared lateral y/o la pared posterior están afectadas; la necesidad de exenteración orbitaria; la afección bilateral masiva, y la infiltración de los tejidos blandos del plano facial.

Algunos autores consideran ciertos tipos histológicos, como el carcinoma adenoide quístico, una situación desfavorable para la realización de un abordaje endoscópico debido a su crecimiento perineural<sup>82</sup>.

Otro elemento importante que considerar es la precariedad en el sellado y la reconstrucción de la base del cráneo en el abordaje endonasal respecto a los abordajes transfraciales cuando los defectos son importantes.

## RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Prácticamente todos los carcinomas reciben radioterapia como tratamiento complementario al quirúrgico debido a la dificultad de realizar extirpaciones en bloque y de conseguir márgenes de resección seguros debido a la proximidad de la órbita y de la base del cráneo anterior. Con algunas excepciones, los resultados obtenidos con radioterapia como única maniobra de tratamiento son pobres<sup>84,85</sup>. La mayoría de los centros emplean la radioterapia como tratamiento posquirúrgico, pero se puede usarla también de forma primaria para reservar la cirugía como maniobra de rescate. Los resultados publicados son similares a los obtenidos con la radioterapia postoperatoria, si bien la dificultad es mayor por trabajar sobre un campo irradiado.

Waldron et al<sup>86</sup> publicaron porcentajes de supervivencia específica a los 5 años del 58 % en 29 carcinomas de etmoides empleando esta secuencia terapéutica. Los mismos autores confirmaron sus buenos resultados en una amplia serie de 110 carcinomas localizados en el maxilar, con una supervivencia del 43 %<sup>64</sup>.

Algunos autores<sup>87</sup> han empleado la radioterapia preoperatoria como una opción terapéutica útil en la preservación de la órbita, al disminuir el tamaño tumoral y, en consecuencia, la extensión quirúrgica.

La introducción de nuevas técnicas de radioterapia (estereotáctica, hiperfraccionada, de intensidad modulada) ha permitido la irradiación de zonas más complejas con aplicación de bajas dosis en los tejidos sanos circundantes. Ello ha mejorado los efectos de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores en combinación con las demás terapias.

Tradicionalmente la quimioterapia ha sido utilizada como tratamiento paliativo. Sin embargo, hay evidencia, según recientes publicaciones<sup>88</sup>, de que el empleo de quimioterapia y radioterapia concomitantes en los protocolos de tratamiento puede mejorar los resultados. Es un hecho constatado que el empleo de quimiorradioterapia es mejor que la quimioterapia neoadyuvante y la radioterapia en el tratamiento de los carcinomas avanzados en diferentes localizaciones de cabeza y cuello<sup>89</sup>.

Desafortunadamente, los carcinomas de senos paranasales en estos metaanálisis representan un porcentaje poco importante para poder extrapolar los resultados a esta localización. En estudios más pequeños, Lee et al<sup>90</sup> demostraron unos excelentes resultados en el control local y en la supervivencia a carcinomas de senos paranasales localmente avanzados (mayoritariamente estadios IV), tratados con quimioterapia seguida de cirugía y quimioterapia concomitante postoperatoria, con unos valores de supervivencia del 56 % a los 10 años. Samant et al<sup>91</sup> emplearon como tratamiento curativo radioquimioterapia seguida de cirugía en 19 pacientes con diferentes carcinomas de senos paranasales, con una supervivencia total a los 5 años por encima del 50 %. En algunas histologías como el carcinoma nasosinusal indiferenciado se ha demostrado buena respuesta a la quimioterapia, con resultados prometedores empleando quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia en algunas series<sup>92</sup>.

También se ha constatado que la utilización de quimioterapia de inducción reduce el volumen tumoral, limita la cirugía y consigue la preservación del contenido orbital en altos porcentajes. En este sentido, Papadimitrakopoulou et al<sup>40</sup> obtuvieron una supervivencia de 2 años libre de enfermedad del 61 %, y se preservó el contenido orbital en el 88 % de los 23 carcinomas en estadios avanzados tratados con cisplatino intraarterial y paclitaxel-ifosfamida intravenosos.

En el futuro, la publicación de resultados con mayor número de pacientes podrá confirmar estos resultados esperanzadores con terapias no quirúrgicas.

## RESULTADOS SEGÚN EL TRATAMIENTO REALIZADO

Los mejores resultados tanto en el etmoides como en el maxilar que se han publicado son de series que emplean el tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia postoperatoria.

Tiwari et al<sup>93</sup> demostraron porcentajes de supervivencia más altos en el grupo quirúrgico que en el grupo de pacientes tratados con quimiorradioterapia con intención cu-

rativa en 35 pacientes con carcinomas de seno maxilar (el 64 y el 37%). Paulino et al<sup>65</sup> obtuvieron un mejor control local de la enfermedad (59%) en el grupo quirúrgico que en el grupo que recibió radioterapia (23%) en 48 pacientes con carcinomas localizados en el maxilar.

Lee et al compararon a 35 pacientes tratados con radioterapia y 61 pacientes tratados con cirugía y radioterapia posquirúrgica, y obtuvieron una supervivencia a 5 años del 0% del primer grupo y un 38% del segundo.

Conclusiones similares obtuvieron Lee et al<sup>94</sup> en un análisis multivariable de supervivencia, en el que demostraron que el tratamiento inicial es un factor pronóstico importante e independiente a favor de la cirugía más radioterapia (riesgo relativo [RR] = 0,52) respecto a la radioterapia como única maniobra terapéutica.

Otros estudios<sup>6,39</sup> analizan el papel de la cirugía como único tratamiento en el manejo de estos pacientes. Comparan los resultados obtenidos en la utilización del tratamiento quirúrgico con el resto de las modalidades terapéuticas y obtienen mejores valores de supervivencia con la cirugía, sin evidencia de mejor control local con el empleo de radioterapia postoperatoria<sup>95</sup>.

Todos estos resultados deben ser valorados con precaución, fundamentalmente por el importante sesgo en la selección de pacientes. Estas publicaciones no comparan grupos de tratamiento de forma aleatoria, sino que son estudios retrospectivos donde, generalmente, los tumores tratados con cirugía son tumores con mejores expectativas de radicalidad que los que no incluyen el tratamiento quirúrgico en su secuencia terapéutica. Los pacientes tratados únicamente con cirugía sin radioterapia posquirúrgica presentan, en su mayoría, lesiones en estadios iniciales, y es razonable que obtengan mejores resultados que el resto.

En conclusión, el tratamiento de los carcinomas de senos paranasales debería incluir el tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia en la gran mayoría de los pacientes. En el caso de que se diagnostique alguna de estas lesiones en fases precoces, en especial carcinomas clasificados como T1, se podría valorar la utilización de cirugía como única terapia. Desafortunadamente, ésta es una situación poco habitual en los carcinomas de senos paranasales.

## MANEJO DE LA ÓRBITA

La afección de la órbita es una posibilidad en la evolución de los carcinomas etmoidales y los carcinomas maxilares. El porcentaje de invasión orbitaria es muy variable según las diferentes series, principalmente por el espectro tan amplio que abarca la expresión "invasión orbitaria", que va desde la mínima erosión de la lámina papirácea hasta la afección del propio globo ocular.

Ianneti et al<sup>96</sup> analizaron la invasión orbitaria en una serie de 29 tumores malignos de etmoides. El 82% tenía invasión de la órbita; en un 24%, infiltrando únicamente la pared medial y en el 58% restante, invadiendo la grasa, la musculatura o el cono orbitalio.

Carrau et al<sup>97</sup> encuentran que el 36% de los carcinomas escamosos localizados en los senos paranasales traspasan

el plano óseo con o sin invasión del contenido orbitario anterior.

Blanch et al<sup>95</sup> observaron en una serie de 125 tumores malignos, en su mayoría carcinomas de senos paranasales, un 25% de afección orbitaria en el momento del diagnóstico, y el 7% tenía invasión del globo ocular. Las indicaciones de la exenteración orbitaria han evolucionado notablemente en las últimas décadas. Actualmente, la mayoría de los autores aceptan como indicaciones absolutas para llevar a cabo esta exéresis las siguientes situaciones: la afección de la grasa o la musculatura orbitaria, la invasión del cono orbitalio y la infiltración de la conjuntiva o la esclerótica.

Más controvertida es la maniobra quirúrgica que emplear cuando la periórbita está infiltrada. La periórbita, igual que la duramadre en la base del cráneo, es una barrera eficaz contra la invasión del carcinoma hacia el contenido orbitario. Sin embargo, Scott-McCary et al<sup>87</sup> demostraron que el periostio orbitalio no es la última barrera anatómica, pues hay otra delgada fascia alrededor de la grasa periocular diferente a la periórbita. Confirmaron en sus estudios que si esta fascia periocular no estaba infiltrada, se justificaba la preservación orbitaria a pesar de estar afectada la periórbita.

Imola et al<sup>98</sup> demostraron en 66 pacientes con carcinomas nasosinusales que el grupo de pacientes que presentaba una infiltración de la periórbita y cuyo contenido orbitario se preservaba no tenía más recurrencias que el grupo al que se realizaba una exenteración por afección de la grasa o la musculatura orbitarias (el 30 y el 33%); únicamente tuvieron un 1% de ojos no funcionales a consecuencia de la cirugía o del tratamiento con radioterapia coadyuvante. Diferentes autores confirman en sus series estos resultados<sup>97,99</sup>.

A pesar de la evidente mejora en las técnicas radiodiagnósticas, éstas todavía tienen limitaciones a la hora de precisar si el carcinoma infiltra la periórbita o simplemente está en contacto con ella. Ello conlleva que a menudo la decisión deba llevarse a cabo en quirófano tras la confirmación intraoperatoria.

## MANEJO GANGLIONAR

La presencia de adenopatías en el momento del diagnóstico es baja, un 2-12%<sup>6,9,93,100,101</sup>, y ocurre generalmente en los carcinomas escamosos o carcinomas indiferenciados localizados en el seno maxilar. La recurrencia regional también es baja y oscila en un 5-15%<sup>6,101-104</sup>.

Por lo tanto, atendiendo a estos datos, la mayoría de los centros no realizan tratamiento profiláctico de las cadenas ganglionares. Sin embargo, de algunas series de pacientes con carcinomas escamosos o indiferenciados del seno maxilar, se han publicado porcentajes claramente más altos<sup>63,105</sup>. Refieren entre un 29 y un 38% de recidivas ganglionares en pacientes N0 no tratados, y recomiendan, en consecuencia, el tratamiento ganglionar profiláctico, en especial en determinadas circunstancias como la afección alveolar, la infiltración de los tejidos blandos de la mejilla o en los tumores histológicamente mal diferenciados que invaden la nasofaringe<sup>103</sup>.

Aun siendo poco frecuente la afección ganglionar, su aparición conlleva un importante empeoramiento del pronóstico. La mayoría de las series presenta valores de supervivencia locoregional por debajo del 15 % a los 5 años si hay afección ganglionar en el momento del diagnóstico. Le et al<sup>100</sup> observaron, en el análisis de 97 pacientes con carcinomas localizados en el maxilar, una supervivencia total del 40 % a los 5 años en el grupo de pacientes con control regional, frente al 8 % del grupo con afección ganglionar en el momento del diagnóstico o tras una recidiva ganglionar.

En conclusión, la afección ganglionar en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad es, en la gran mayoría de las series publicadas, poco frecuente, lo que justifica no tratar las cadenas ganglionares de manera profiláctica.

### Agradecimiento

Quisiera agradecer la colaboración de: Hospital Juan Canalejo de A Coruña, Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Hospital Universitario Río Ortega de Valladolid, Hospital General de Alicante y Hospital Gregorio Marañón de Madrid por apoyarnos sus datos epidemiológicos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Sabin LH, Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.
- Gotte K, Hormann K. Sinonasal malignancy: what's new? ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2004;66:85-97.
- Barbieri PG, Lombardi S, Candela A, Festa R, Miligi L. Epithelial naso-sinus cancer incidence and the role of work in 100 cases diagnosed in the Province of Brescia (northern Italy), in the period 1978-2002. Med Lav. 2005;96:42-51.
- Svane-Knudsen V, Jorgensen KE, Hansen O, Lindgren A, Marker P. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. Rhinology. 1998;36:12-4.
- Muir CS, Nectoux J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1980;5:195-211.
- Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. Cancer. 2001;92:3012-29.
- Osguthorpe JD. Sinus neoplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;120:19-25.
- Porceddu S, Martin J, Shanker G, Weih L, Russell C, Rischin D, et al. Paranasal sinus tumors: Peter MacCallum Cancer Institute experience. Head Neck. 2004;26:322-30.
- Gras Cabrerizo JR, Orús Dotú C, Montserrat Gilí JR, Fabra Llopis JM, Leon Vintro X, De Juan Beltrán J. Epidemiologic analysis of 72 carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Acta Otorrinolaringol Esp. 2006;57:359-63.
- Norlander T, Frodin JE, Silfversward C, Anggard A. Decreasing incidence of malignant tumors of the paranasal sinuses in Sweden. An analysis of 141 consecutive cases at Karolinska Hospital from 1960 to 1980. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112:236-41.
- Alvarez I, Suárez C, Rodrigo JP, Núñez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. J Otolaryngol. 1995;16:109-14.
- Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Analysis of 2,500 squamous cell carcinoma of the head and neck. Acta Otorrinolaringol Esp. 2001;52:201-5.
- Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:951-62.
- Holt GR. Sinonasal neoplasms and inhaled air toxics. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111:12-4.
- Luce D, Leclerc A, Begin D, Demers PA, Gerin M, Orlowski E, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. Cancer Causes Control. 2002;13:147-57.
- 't Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Begin D, Bolm-Audorff U, et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. Am J Ind Med. 1999;36:101-7.
- Zheng W, McLaughlin JK, Chow WH, Chien HT, Blot WJ. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. Am J Epidemiol. 1993;138:965-72.
- Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. Br Med J. 1968;2:587-96.
- Wolf J, Schmezer P, Fengel D, Schroeder HG, Scheithauer H, Woeste P. The role of combination effects on the etiology of malignant nasal tumours in the wood-working industry. Acta Otolaryngol Suppl. 1998;535:1-16.
- Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gerin M, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. Am J Ind Med. 1995;28:151-66.
- Vaughan TL, Davis S. Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract. Am J Epidemiol. 1991;133:560-4.
- Voss R, Stenersen T, Roald Oppedal B, Boysen M. Sinonasal cancer and exposure to softwood. Acta Otolaryngol. 1985;99:172-8.
- Viladot J, Alejo M, Droguet M, García P, Esteller E, Leon J. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses. Presentation of 3 cases. Acta Otorrinolaringol Esp. 1990;41:405-8.
- Morales Angulo C, Megía López R, Del Valle Zapico A, Acinas O, Rama J. Nasal sinus adenocarcinoma in patients exposed to wood dust in the Community of Cantabria, Spain. Acta Otorrinolaringol Esp. 1997;48:620-4.
- Klintenberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. Cancer. 1984;54:482-8.
- Syrjanen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. J Clin Pathol. 2003;56:174-81.
- Kashima HK, Kessiss T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 1992;102:973-6.
- Hoffmann M, Klose N, Gottschlich S, Gorogh T, Fazel A, Lohrey C, et al. Detection of human papillomavirus DNA in benign and malignant sinonasal neoplasms. Cancer Lett. 2006;239:64-70.
- Hwang TZ, Jin YT, Tsai ST. EBER in situ hybridization differentiates carcinomas originating from the sinonasal region and the nasopharynx. Anticancer Res. 1998;18:4581-4.
- Gallo O, Franchi A, Fini-Storchi I, Cilento G, Boddi V, Boccauzzi S, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 oncogene expression in intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract. Head Neck. 1998;20:224-31.
- Perrone F, Oggioni M, Birindelli S, Suardi S, Tabano S, Romano R, et al. TP53, p14ARF, p16INK4a and H-ras gene molecular analysis in intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Int J Cancer. 2003;105:196-203.
- Shinokuma A, Hirakawa N, Tamiya S, Oda Y, Komiyama S, Tsuneyoshi M. Evaluation of Epstein-Barr virus infection in sinonasal small round cell tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;126:12-8.
- Fang SY, Yan JJ, Ohryama M. Immunohistochemistry of p53 in sinonasal inverted papilloma and associated squamous cell carcinoma. Am J Rhinol. 1998;12:119-24.
- Licitra L, Suardi S, Bossi P, Locati LD, Mariani L, Quattrone P, et al. Prediction of TP53 status for primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:4901-6.
- Menaches Guardiola MI, Sancho Mestre M, Burgos Sanchez A, Gras Albert JR, Aranda I. Twenty years of retrospective study of malignant paranasal sinus tumors. Acta Otorrinolaringol Esp. 1998;49:289-92.
- Myers LL, Nussenbaum B, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM, Wolf GT. Paranasal sinus malignancies: an 18-year single institution experience. Laryngoscope. 2002;112:1964-9.
- Tufano RP, Mokadam NA, Montone KT, Weinstein GS, Chalian AA, Wolf PF, et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990-1997. Am J Rhinol. 1999;13:117-23.
- Grøn C, Jakobsen MH, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wedervang K, Larsen SK, et al. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991—a nationwide survey. Acta Oncol. 2001;40:19-23.
- Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, Semrau R, Eckel HE, Mueller RP. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: A single institution experience of 229 patients. Eur J Surg Oncol. 2007;33:222-8.
- Papadimitrakopoulou VA, Ginsberg LE, Garden AS, Kies MS, Glisson BS, Diaz EM Jr, et al. Intraarterial cisplatin with intravenous paclitaxel and ifosfamide as an organ-preservation approach in patients with paranasal sinus carcinoma. Cancer. 2003;98:2214-23.
- Sisson GA Sr, Toriumi DM, Atiyah RA. Paranasal sinus malignancy: a comprehensive update. Laryngoscope. 1989;99:143-50.
- Hoppé BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:691-702.
- Cantu G, Solero CL, Mariani L, Salvatori P, Mattavelli F, Pizzi N, et al. Anterior craniotomy resection for malignant ethmoid tumors—a series of 91 patients. Head Neck. 1999;21:185-91.
- Uchida D, Shirato H, Onimaru R, Endou H, Aoyama H, Tsuchiya K, et al. Long-term results of ethmoid squamous cell or undifferentiated carcinoma treated with radiotherapy with or without surgery. Cancer J. 2005;11:152-6.
- Harbo G, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrond O, Sogaard H, et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 277 patients. Acta Oncol. 1997;36:45-50.

46. Waldron J, Witterick I. Paranasal Sinus Cancer: Caveats and Controversies. *World J Surg.* 2003;27:849-55.
47. Rhee CS, Won TB, Lee CH, Min YG, Sung MW, Kim KH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: treatment results. *Laryngoscope.* 2006;116:982-6.
48. Frierson HF Jr, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol.* 1986;10:771-9.
49. Levine PA, Frierson HF Jr, Stewart FM, Mills SE, Fechner RE, Cantrell RW. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a distinctive and highly aggressive neoplasm. *Laryngoscope.* 1987;97:905-8.
50. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE Jr, Villaret DB, Mendenhall NP. Sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:27-31.
51. Knegt PP, De Jong PC, Van Andel JG, De Boer MF, Eykenboom W, Van der Schans E. Carcinoma of the paranasal sinuses. Results of a prospective pilot study. *Cancer.* 1985;1:56:57-62.
52. Simon C, Toussaint B, Coffinet L. Tumeurs malignes des cavites nasales et paranasales. *Encyclopédie Med Chirur.* 1997;405:A10.
53. O'Malley BW Jr, Janecka IP. Evolution of outcomes in cranial base surgery. *Semin Surg Oncol.* 1995;11:221-7.
54. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck.* 2006;28:867-73.
55. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, Cheesman AD. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses—a 17-year experience. *Head Neck.* 1998;20:97-105.
56. Jiang GL, Morrison WH, Garden AS, Geara F, Callender D, Goepfert H, et al. Ethmoid sinus carcinomas: natural history and treatment results. *Radiother Oncol.* 1998;49:21-7.
57. Tiwari R, Hardillo JA, Tobi H, Mehta D, Karim AB, Snow G. Carcinoma of the ethmoid: results of treatment with conventional surgery and post-operative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:401-5.
58. Bhattacharya N. Factors predicting survival for cancer of the ethmoid sinus. *Am J Rhinol.* 2002;16:281-6.
59. Claus F, Boterberg T, Ost P, Huys J, Vermeersch H, Braems S, et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1089-94.
60. Stoll D, Bebear JP, Truillle Y, Darrouzet V, David N. Ethmoid adenocarcinomas: retrospective study of 76 patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2001;122:21-9.
61. Lietin B, Mom T, Avan P, Llompart X, Kemeny JL, Chazal J, et al. Adenocarcinomas of the ethmoid sinus: retrospective analysis of prognostic factors. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006;123:211-20.
62. St-Pierre S, Baker SR. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: analysis of 66 cases. *Head Neck Surg.* 1983;5:508-13.
63. Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1991;21:193-200.
64. Waldron JN, O'Sullivan B, Gullane P, Witterick IJ, Liu FF, Payne D, et al. Carcinoma of the maxillary antrum: a retrospective analysis of 110 cases. *Radiother Oncol.* 2000;57:167-73.
65. Paulino AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. *Cancer.* 1998;83: 457-65.
66. Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment of maxillary sinus carcinoma: a comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. *Cancer.* 1999;86:1700-11.
67. Qureshi SS, Chauhan DA, Talole SD, D'Cruz AK. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a Tata Memorial Hospital experience. *Indian J Cancer.* 2006;43:26-9.
68. Sebileau P. Les formes cliniques du cancer du sinus maxillaire. *Ann Maladies d'Oreille Larynx Pharynx.* 1906;32:430-50.
69. Spiessl B. TNW Atlas. 3rd ed. Nueva York: Springer; 1992.
70. Hermanek P, Sobin LH, editores. TNM classification of malignant tumours, 4th ed [Revised 1992]. New York: Springer-Verlag; 1987.
71. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors, 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
72. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. *Semin Surg Oncol.* 2003;21:30-42.
73. Spiro RH, Strong EW, Shah JP. Maxillectomy and its classification. *Head Neck.* 1997;19:309-14.
74. Howard DJ, Lund VJ. The role of midfacial degloving in modern rhinological practice. *J Laryngol Otol.* 1999;113:885-7.
75. Eze NN, Wyatt ME, Bray D, Bailey CM, Hartley BE. The midfacial degloving approach to sinonasal tumours in children. *Rhinology.* 2006;44: 36-8.
76. Knecht PP, Ah-See KW, Van der Velden LA, Kerrebijn J. Adenocarcinoma of the ethmoidal sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be the optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:141-6.
77. Nuñez F, Suarez C, Alvarez I, Losa JL, Barthe P, Fresno M. Sino-nasal adenocarcinoma: epidemiological and clinico-pathological study of 34 cases. *J Otolaryngol.* 1993;22:86-90.
78. Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. Complications of craniofacial resection for malignant tumors of the skull base: report of an International Collaborative Study. *Head Neck.* 2005;27: 445-51.
79. Roh HJ, Batra PS, Citardi MJ, Lee J, Bolger WE, Lanza DC. Endoscopic resection of sinonasal malignancies: a preliminary report. *Am J Rhinol.* 2004;18:239-46.
80. Shipchandler TZ, Batra PS, Citardi MJ, Bolger WE, Lanza DC. Outcomes for endoscopic resection of sinonasal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2005;115:1983-7.
81. Castelnovo PG, Belli E, Bignami M, Battaglia P, Sberzelli F, Tomei G. Endoscopic nasal and anterior craniotomy resection for malignant nasoethmoid tumors involving the anterior skull base. *Skull Base.* 2006;16: 15-8.
82. Lund V, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol.* 2007;21:89-94.
83. Stammberger H, Anderhuber W, Walch C, Papaeftymiou G. Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1999;53:199-205.
84. Dulguerov P, Allal AS. Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress? *Head Neck Surg.* 2006;14:67-72.
85. Maghami E, Kraus DH. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:411-24.
86. Waldron JN, O'Sullivan B, Warde P, Gullane P, Lui FF, Payne D, et al. Ethmoid sinus cancer: twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:361-9.
87. McCary WS, Levine PA, Cantrell RW. Preservation of the eye in the treatment of sinonasal malignant neoplasms with orbital involvement. A confirmation of the original treatise. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:657-9.
88. Bernier J, Pfister DG, Cooper JS. Adjuvant chemo- and radiotherapy for poor prognosis head and neck squamous cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:353-64.
89. Pignon JP, Bourhis J, Domége C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355:949-55.
90. Lee MM, Vokes EE, Rosen A, Witt ME, Weichselbaum RR, Haraf DJ. Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: superior long-term results. *Cancer J Sci Am.* 1999;5:219-23.
91. Samant S, Robbins KT, Vang M, Wan J, Robertson J. Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130: 948-55.
92. Rischin D, Porceddu S, Peters L, Martin J, Corry J, Weih L. Promising results with chemoradiation in patients with sinonasal undifferentiated carcinoma. *Head Neck.* 2004;26:435-41.
93. Tiwari R, Hardillo JA, Mehta D, Slotman B, Tobi H, Croonenburg E, et al. Squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Head Neck.* 2000;22:164-9.
94. Lee F, Ogura JH. Maxillary sinus carcinoma. *Laryngoscope.* 1981;91:133-9.
95. Blanch JL, Ruiz AM, Alos L, Traserra-Coderch J, Bernal-Sprekelsen M. Treatment of 125 sinonasal tumors: prognostic factors, outcome, and follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:973-6.
96. Iannetti G, Valentini V, Rinna C, Ventucci E, Marianetti TM. Ethmoido-orbital tumors: our experience. *Craniofac Surg.* 2005;16:1085-91.
97. Carrau RL, Segas J, Nuss DW, Snyderman CH, Janecka IP, Myers EN, et al. Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading the orbit. *Laryngoscope.* 1999;109:230-5.
98. Imola MJ, Schramm VL Jr. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy. *Laryngoscope.* 2002;112:1357-65.
99. Suárez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, Maseda E, Lopez A. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck.* 2004;26:136-44.
100. Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:541-9.
101. Kim GE, Chung EJ, Lim JJ, Keum KC, Lee SW, Cho JH, et al. Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol.* 1999;20:383-90.
102. Logue JP, Slevin NJ. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: an analysis of radical radiotherapy. *Clin Oncol.* 1991;3:84-9.
103. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck.* 2002;24:821-9.
104. Giri SP, Reddy EK, Gemer LS, Krishnan L, Smalley SR, Evans RG. Management of advanced squamous cell carcinomas of the maxillary sinus. *Cancer.* 1992;69:657-61.
105. Paulino AC, Fisher SG, Marks JE. Is prophylactic neck irradiation indicated in patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:283-9.