

FLAVIO AUGUSTO PASSARELLI PRADO

Avaliação por endoscopia de contato do papiloma invertido schneideriano e do carcinoma espinocelular nasossinusal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Prado, Flavio Augusto Passarelli

Avaliação por endoscopia de contato do papiloma invertido schneideriano e do carcinoma espinocelular nasossinusal / Flavio Augusto Passarelli Prado. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Richard Louis Voegels.

Descritores: 1.Papiloma invertido 2.Carcinoma de células escamosas 3.Endoscopia
4.Diagnóstico 5.Histologia

USP/FM/DBD-155/10

Dedico

*Aos meus pais, Ildefonso e Teresinha, por
toda educação, apoio e amor.*

*À minha esposa Patrícia, pelo amor
incondicional e companheirismo, e ao meu
filho Henrique, que acaba de chegar em
nossas vidas.*

*Aos meus irmãos, Marcos Vinicius e Mirian,
por todo amor e amizade.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Ao **Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento**, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, pela oportunidade de poder ingressar na especialidade e pelo exemplo de empreendedorismo e decisão.

Ao **Prof. Dr. Richard Louis Voegels**, Diretor de Rinologia do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e orientador desta tese, por despertar meu interesse na rinologia e cirurgia endoscópica nasossinusal, por sua disponibilidade em sempre me ajudar e sua amizade.

Ao **Prof. Dr. Ossamu Butugan**, pelo exemplo de sabedoria imensurável, humildade extrema e vocação para transmissão do conhecimento. Nossas conversas nos corredores do hospital marcarão para sempre a minha vida.

Ao **Prof. Dr. Luis Ubirajara Sennes**, Coordenador do programa de pós-graduação da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, pela oportunidade de conclusão desta etapa em minha carreira. Seu conhecimento e bom senso nos inspiram na prática diária de nossa profissão.

Ao **Dr. Fabrizio Ricci Romano**, idealizador da nossa linha de pesquisa, pelo incentivo e estímulo em nossa produção científica, desde meus tempos de acadêmico. Obrigado por sua amizade e toda sua ajuda.

Ao **Prof. Dr. Ivan Dieb Miziara**, responsável pelo meu primeiro contato com a pesquisa científica e com órgãos de fomento, orientador da minha iniciação científica e, pelas valiosas dicas e conselhos dados em meu exame de qualificação.

Aos **Drs. Michel B. Cahali e Francini G. de M. Pádua**, também pelas importantes observações e conselhos dados no exame de qualificação, que me ajudaram na publicação do artigo.

Ao **Dr. Christian Wiikmann**, médico preceptor em meu primeiro ano de residência, que se tornou amigo e padrinho. Obrigado por todas nossas longas conversas. Sua influência em minha vida e minha profissão é imensa, impossível de se agradecer em palavras.

Ao **Dr. Ali Mahmoud** e esposa, **Dra. Renata R. G. L. Mahmoud**, obrigado por toda a amizade e companheirismo em todo período de residência, preceptoria e até hoje. Serão nossos amigos e afilhados por toda a vida.

Ao **Dr. Raimar Weber**, colega de residência e pós-graduação, pela ajuda fundamental na organização dos dados e análise estatística deste trabalho.

Aos **Drs. Denise Pontes Raldi e Marcelo Sampaio**, por toda sua boa vontade e disponibilidade em nos ajudar na análise estatística e na elaboração das aulas de defesa e qualificação.

Aos **Drs. Marcus M. Lessa, Elder Y. Goto, Maura C. das Neves, Fabio de R. Pinna, Tatiana R.T. Abdo, Guilherme Constantino, Marcello Caniello, Renata Pilan, Daniel L. Dutra e Renata Lopes**, amigos do grupo de Rinologia, cuja ajuda para captação de pacientes e realização deste estudo foi fundamental.

Aos **Drs. Adriana Hachiya, Flavio A. Sakae, Felipe S. G. Fortes, Vivian Wiikmann, Fernando Sasaki e Clarissa L. Komatsu**, pelos anos intensos e inesquecíveis de residência médica. A amizade de vocês me acompanhará por muitos anos.

À **Profa. Barbara Rzycki** pelo grande auxílio na formatação e revisão gramatical e ortográfica deste trabalho.

À **Marileide, Marcia, Luci, Marcos, Rita e Claudecy**, e todos os funcionários da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP cuja a ajuda em todos os anos de residência, preceptoria, *fellowship* e pós-graduação foi de extrema importância.

A todos os residentes e ex-residentes da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

A todos os pacientes que participaram desse estudo de forma voluntária, em uma demonstração de solidariedade, mesmo que fragilizados por uma doença.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	ix
Lista de símbolos e siglas	x
Lista de figuras e gráficos	xi
Lista de tabelas	xiii
Resumo	xiv
<i>Abstract</i>	xv
<i>American Journal of Rhinology & Allergy - Instructions to authors</i>	xvi
Carta de aceitação do artigo	xx
Artigo	xxiv
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	06
3 REVISÃO DE LITERATURA	08
3.1 Endoscopia de contato	09
3.2 Papiloma invertido schneideriano	15
3.2.1 Epidemiologia	16
3.2.2 Histologia	16
3.2.3 Etiologia	17
3.2.4 Quadro clínico	18
3.2.5 Localização	19
3.2.6 Diagnóstico	19
3.2.7 Potencial de malignidade	21
3.3 Carcinoma espinocelular nasossinusal	22
3.3.1 Epidemiologia	22
3.3.2 Histologia	23
3.3.3 Etiologia	24
3.3.4 Quadro clínico	25

3.3.5 Localização	26
3.3.6 Diagnóstico	27
4 MÉTODOS	29
4.1 Critérios de inclusão e exclusão	30
4.2 Exames	31
4.3 Endoscopia de contato	32
4.4 Análise estatística	34
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÃO	63
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
APÊNDICES	
APÊNDICE I - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa	
APÊNDICE II - Termo de consentimento pós-informação	

LISTA DE ABREVIATURAS

C	Citoplasma
Ca	Carcinoma
E	Especificidade
EC	Endoscopia de Contato
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPV	<i>Human papilloma virus</i>
IC	Intervalo de confiança
ISP	<i>Inverted schneiderian papilloma</i>
N	Núcleo
NPV	<i>Negative predictive value</i>
PPV	<i>Positive predictive value</i>
RM	Ressonância magnética
S	Sensibilidade
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i>
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal
TC	Tomografia Computadorizada
THH	Teleangectasia hemorrágica hereditária
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

hab.	habitantes
VA	Volt Ampère
W	Watt
x	vezes
%	porcento
°	grau
®	Marca registrada

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	Imagem de EC que mostra o epitélio respiratório. (magnificação de 60x)	10
Figura 2	Imagem de EC que mostra o epitélio escamoso. (magnificação de 150x)	10
Figura 3	Imagem de EC que mostra área de queratose (células com citoplasma corado em azul, sem núcleo visível). (magnificação de 60x)	11
Figura 4	Imagem de EC que mostra presença de vasos espiralados (seta) e capilares atípicos em tumor nasal maligno. (magnificação de 60x)	11
Figura 5	Imagem de EC que mostra: (A) metaplasia escamosa em rinofaringe; (B) Atipia celular actínica; (C) Tecido de granulação; (D) Carcinoma de nasofaringe com heterogeneidade celular, núcleos aumentados, hiperocrômicos e arredondados, e aumento da relação núcleo/citoplasma	13
Figura 6	Imagem de EC que mostra vasos calibrosos no papiloma. (magnificação de 60x)	14
Figura 7	Imagem de EC que mostra células vacuolizadas no papiloma invertido. (magnificação de 150x)	15
Figura 8	Presença de vasos atípicos em um carcinoma espinocelular, visibilizado por EC. (magnificação de 60x, tecido não corado)	42
Figura 9	Imagem de EC que mostra presença de vaso espiralado (seta) em carcinoma espinocelular em tecido corado. (magnificação de 150x)	42
Figura 10	Imagem de EC que mostra a presença de células vacuolizadas (setas) em papiloma invertido. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)	43

Figura 11	Imagem de EC que mostra área de queratose (presença de material amorfo, corado e sem núcleos, na área do círculo). Nota-se presença de vaso espiralado (seta). (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)	44
Figura 12	Imagem de EC que mostra a presença de mitoses (áreas assinaladas com círculos circuladas), algumas atípicas, no carcinoma espinocelular. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)	45
Figura 13	Imagem de EC que mostra o pleomorfismo nuclear (ponta das setas) no carcinoma espinocelular. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)	46
Gráfico 1	Frequências (em porcentagem) de alterações observadas por EC entre os grupos A e B que foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$)	40
Gráfico 2	Porcentagem de acerto de cada examinador, incluindo o exame anatomopatológico como <i>gold standart</i>	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição dos Grupos do estudo	37
Tabela 2	Diagnósticos histológicos nos pacientes do Grupo B	38
Tabela 3	Prevalência dos achados da EC de acordo com o grupo estudado	39
Tabela 4	Riscos relativos de cada achado da EC para diagnóstico do carcinoma espinocelular	41
Tabela 5	Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo para cada achado da EC em diagnóstico do carcinoma espinocelular.....	47
Tabela 6	Resultados dos diagnósticos firmados pelos examinadores.....	48

RESUMO

Prado FAP. Avaliação por endoscopia de contato do papiloma invertido schneideriano e do carcinoma espinocelular nasossinusal [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 125 págs.

Introdução: A endoscopia de contato (EC) foi um exame descrito inicialmente como método de análise da histologia uterina e das cordas vocais. Os primeiros estudos utilizando a EC nas cavidades nasais mostraram resultados promissores na diferenciação de lesões benignas, considerando que a biópsia tradicional pode trazer algumas complicações. **Objetivo:** Descrever e comparar os achados da EC no papiloma schneideriano invertido e no carcinoma espinocelular nasossinusal e testar a efetividade do exame como método não invasivo *in vivo* para diferenciação entre esses tumores. **Métodos:** Os pacientes inclusos no estudo foram divididos em grupo A, com diagnóstico de papiloma invertido e grupo B, com diagnóstico de carcinoma espinocelular. Os resultados da EC de cada lesão foram comparados entre si. As imagens gravadas dos exames foram apresentadas à examinadores sem experiência com a EC. **Resultados:** Um total de vinte e dois pacientes foram examinados, treze no grupo A e nove no grupo B. As principais diferenças nos achados da EC entre os dois grupos foram: presença de vasos espiralados, mitoses, queratinização e pleomorfismo nuclear no carcinoma e presença de células vacuolizadas no papiloma. Os examinadores, mesmo não habituados a este novo método, tiveram um bom índice de acerto no diagnóstico diferencial das duas lesões nasais, baseados apenas nas imagens da EC. **Conclusão:** A EC pode ser um exame não invasivo e *in vivo* útil para o diagnóstico diferencial entre o papiloma invertido e o carcinoma espinocelular nasossinusal, principalmente quando usado no planejamento pré-operatório do paciente.

Descritores: papiloma invertido, carcinoma de células escamosas, endoscopia, diagnóstico, histologia.

ABSTRACT

Prado FAP. Evaluation of inverted papilloma and squamous cell carcinoma by nasal contact endoscopy [thesis]. Sao Paulo: Medical School, University of Sao Paulo; 2010. 125 pp.

Background: Contact endoscopy (CE) was initially described as a method used in the analysis of uterine and vocal folds histology. The first nasal cavity CE studies achieved promising results regarding its use for the differentiation between benign and malignant lesions, considering that biopsy might cause some complications, especially bleeding. **Objective:** Describe and compare the findings of CE on inverted papilloma and nasosinusal squamous cell carcinoma and test the effectiveness of this exam as a noninvasive method for *in vivo* differentiation between these tumors. **Methods:** The patients included in this study were divided into Group A, whose diagnosis was inverted papilloma, and Group B, whose diagnosis was squamous cell carcinoma. CE results were compared amongst themselves. CE images were presented to examiners not experienced with the method. **Results:** Twenty-two patients were examined, thirteen in Group A and nine in Group B. The main relevant differences in CE findings between those two groups were: corkscrew vessels, presence of mitoses, keratinization and nuclear pleomorphism in carcinoma, and vacuolated cells in papilloma. The examiners were capable of defining the diagnosis of these nasal tumors only based on CE images. **Conclusion:** CE may be a useful noninvasive exam to be used in the *in vivo* diagnosis of inverted papilloma and nasosinusal squamous cell carcinoma, which may enable better preoperative planning.

Key words: Inverted papilloma, squamous cell carcinoma, endoscopy, diagnosis, histology.

American Journal of Rhinology & Allergy

Official Journal of the American Rhinologic Society and the International Rhinologic Society

OceanSide Publications · 95 Pitman Street · Providence, RI 02906

Phone: (401) 331-2510 · Fax: (401) 331-0223

E-mail: oceanside@oceansidepubl.com

Instructions to Authors

Editor-in-Chief

David W. Kennedy, M.D.

University of Pennsylvania Medical Center

Philadelphia, PA

[Click here for a printable version of this page \(pdf file\).](#)

American Journal of Rhinology & Allergy utilizes an online system of manuscript submission, editing and review. This system allows authors to submit their work online and check on the status of the review process. To access the electronic system, visit <http://ajr.msubmit.net>. This technology requires all manuscript files be uploaded separately as follows:

- 1.) cover letter
- 2.) manuscript (including title page, abstract, text, references and figure legends only) excluding table and figure files
- 3.) tables (can be consolidated into one "tables" file or uploaded separately)
- 4.) figures (preferably uploaded separately)

Copyright release forms and conflict of interest forms must be sent via mail or fax. Forms may be downloaded: Publishing Forms (pdf file). If figures are scanned, please also forward the original (glossy) figures to the editorial offices. These will produce a higher quality output in the printing process. Electronic submission is a four step process that is described step-by-step on the <http://ajr.msubmit.net> site. American Journal of Rhinology & Allergy will no longer accommodate the submission of paper manuscripts unless prior permission is granted via the editorial office. Please contact the editorial offices with any questions regarding the submission process.

MANUSCRIPT PREPARATION GUIDELINES:

Please note: Failure to follow these format instructions may result in the manuscript being returned to the author(s) for revision prior to review

SELECTING A MANUSCRIPT TYPE: when uploading your completed manuscript, you will be required to designate a manuscript type.

Please note: Failure to follow these format instructions may result in the manuscript being returned to the author(s) for revision prior to review SELECTING A MANUSCRIPT TYPE: when uploading your completed manuscript, you will be required to designate a manuscript type.

The following are guidelines for choosing:

Original manuscript: Provides the results of original laboratory and/or clinical research. Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (ie. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures)

Letters to the Editor: Letters to the editor will be reviewed by the Editor(s) and peer-reviewed. Letters to the editor are limited to 500 words and 5 references. As letters to the editor are indexed and cited like original articles, key words are also required.

Invited Review: Manuscript that provides a review of previously published literature. Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (ie. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures)

Case Reports: American Journal of Rhinology & Allergy normally does not accept any case reports. Occasional exceptions are made for truly unique cases or for case presentations with exceptional teaching value.

American Rhinologic Society Meeting paper: If the manuscript was written based upon a presentation for a scientific meeting of the American Rhinologic Society please select this manuscript type. Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (i.e. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures). The corresponding scientific meeting should be included on the title page in the format of the name of the meeting, city, state (or country), date of meeting. i.e. "Presented at the American Rhinologic Society Meeting, Los Angeles, California, May 15, 2009".

Note: if the presentation is a poster presentation, please note accordingly on the title page. (i.e. Presented as a poster presentation at the....") Additionally, If the manuscript was solicited to precede, accompany or follow a pre, mid or post-conference symposium presentation at a scientific meeting of the American Rhinologic Society, it should be noted on the title page in the format of the name of the meeting, city, state (or country), date of meeting. i.e. "Presented at the pre-conference symposium of the American Rhinologic Society, Naples, Florida, May 15, 2009" Symposium manuscripts are supported by unrestricted educational grants which must be disclosed on the title page of the manuscript. i.e. "Supported by an unrestricted educational grant from Z Pharmaceuticals" Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (ie. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures)

Title page:

Include full relevant and concise (no more than 15 words) title in sentence format (only capitalize proper nouns). Never include abbreviations in the title.

First name, middle initial, last name of each author with highest academic degrees included (do not include fellowships)

Name of Departments and Institutions to which work should be attributed; (see Conflict of Interest below)

Disclaimers (if any); and Acknowledgment of Financial Support/Funding.(see Conflict of Interest)

In studies involving human subjects, a statement describing approval by the Institutional Review Board is required.

Key Words (10 key words are mandatory) Selecting appropriate key words is essential to your research being discovered by others.

Include date of presentation at scientific meeting (if any)

Include corresponding author's telephone number, FAX number and e-mail address

Abstract: All manuscript types with the exception of the Letters to the Editors must include a structured abstract, no longer than 300 words, to precede article. Only include acronyms or abbreviations if the phrase appears more than three times in the abstract. Divided abstract into the following sections:

Background - Describe the problem that prompted the study
Objective - Describe the purpose of the study
Methods - Describe how the study was conducted
Results - Describe the most important findings
Conclusion - Describe the most important conclusion drawn from the study

Text: unspecified length for all manuscript types excluding Letters to the Editor. Manuscript should be typed double-spaced in a standard font such as Times New Roman, Arial, Courier, or Helvetica, in size 12. Manuscript text pages should be numbered. Text should be written in clear and concise English. Authors whose primary language is not English should obtain assistance with writing to avoid grammatical problems. Several independent services for authors in the Science, Technical and Medical fields are available online and include:

US based - www.biomeditor.com
www.biosciencewriters.com
www.bostonbioedit.com
www.academicword.com
www.writescienceright.com
www.journalexperts.com
UK based - www.internationalscienceediting.com
Asia Pacific based - India: www.asiascienceediting.com
Japan: www.edanzediting.nl
Australia: www.oleng.com.au
Philippine: www.prof-editing.com

Please note: These few sites are only listed as a convenience and are not an endorsement of their products. They are in no way affiliated with the journal and use of their services will not guarantee acceptance of a manuscript.

Acknowledgment: General acknowledgments for consultations, statistical analysis and such should be listed at the end of the text before the References. Include full names of individuals. Any and all acknowledgments of funding must be included on the title page.

References: References in the text should be superscript numbers in order of appearance. Manuscripts in preparation, personal communications, websites, or other unpublished information should not be cited in the reference list but may be mentioned in the text in parentheses. References with more than three authors should be presented as the first three authors followed by et al. Please follow format below, e.g.:

1. Meltzer EO. Intranasal anticholinergic therapy of rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:1055-1064.
2. Benson S, Olnes S, Phil A, et al. On the mechanism of protein synthesis inhibition by abrin and ricin. *Eur J Biochem* 1975; 59:573-588.
3. Swift DL, and Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In *Respiratory Defense Mechanisms*. Brain JD, Proctor DF, and Reid LM (Eds). New York: Marcel Dekker, 1977; 21-40.

Tables: Tables may be placed within the manuscript or uploaded as separate files (in .doc or .wpd format). If table is included in manuscript file, place after the References section, one table per page. Any abbreviations included in the table should be defined at the bottom of the table. If the table is being republished with permission, proof of permission must be faxed to the editorial office.

Figure legends: Figure legends should be typewritten, double-spaced and listed (numbered) on a separate page after the tables. They should not appear on the figures. Include figure titles at the beginning of the legend.

Figures, and illustrations: Illustrations included in manuscripts must be submitted in electronic format along with the rest of the manuscript. Each figure should be submitted as a separate electronic file - not imbedded in the manuscript text file. See Cadmus guidelines for submitting digital art at <http://cpc.cadmus.com/da/guidelines.asp>. Figure file preference is .tif, .jpeg, .eps. Proof of permission must be faxed to the editorial office for any figures being republished with permission. Proof of informed consent (signed releases) must be faxed to the editorial office for any and all photographs of identifiable persons.

A note about color figures: If your manuscript is accepted for publication and it includes color figures, you will have an option of printing your figures in color or black and white. Due to the high cost of color, please be aware that if you choose to print in color, the cost to you will be \$800. There is no cost to print the figures in black and white. Figures submitted in color but printed in black and white will appear at no cost, in color on the online version of the journal.

Copyright release form: MANUSCRIPTS WILL NOT BE REVIEWED UNLESS ACCOMPANIED BY A COPYRIGHT RELEASE FORM SIGNED BY EACH AND EVERY AUTHOR which states "The undersigned author(s) transfer all copyright ownership, including electronic, of the manuscript (title of article) to OceanSide Publications, Inc in the event the work is published. The undersigned warrant(s) that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. The author(s) confirm that they have reviewed and approved the final version of the manuscript." Items are accepted for publication on the understanding that they are contributed solely to American Journal of Rhinology & Allergy and have not been or will not be published elsewhere in any format except in abstract form. Blank Copyright Release forms may be downloaded: Publishing Forms (pdf file).

Conflict of Interest form: American Journal of Rhinology & Allergy requires all authors listed on the title page of the manuscript to make the following disclosures: On the title page of the manuscript, authors must acknowledge:

- a. all funding sources that supported their work and
- b. all institutional or corporate affiliations of each author

Also, All authors must submit a separate form (one for each author) stating specifically whether any of the following commercial associations that might pose a conflict of interest exists: consultant arrangements, stock or other equity ownership, patent licensing arrangements, or payments for conducting or publicizing the study. Contact American Journal of Rhinology & Allergy for blank Conflict of Interest forms or download them Publishing Forms (pdf file). Disclosures will be held in strict confidence during the review process and will not influence any editorial decisions. However, if the paper is accepted for publication, the Editor will determine how any conflict of interest should be disclosed.

[Click here for a printable version of this page \(pdf file\).](#)

----- Original Message -----

From: susancolucci@oceansidepubl.com

To: faprado@gmail.com

Sent: Friday, January 29, 2010 1:21 PM

Subject: AJRA259-09R Decision Letter

Dr. Flavio Augusto Passarelli Prado
Sao Paulo University Medical School
Otolaryngology
Av Senador Casimiro da Rocha 834
Sao Paulo, SP 04047-001
Brazil

January 29, 2010

Dear Dr. Prado,

I am pleased to inform you that your manuscript, AJRA259-09R, entitled "Evaluation of inverted papilloma and squamous cell carcinoma by nasal contact endoscopy" has been accepted for publication in the American Journal of Rhinology and Allergy.

Arrangements will be made for your paper to be published in an upcoming issue of the Journal. Although the online version of the American Journal of Rhinology and Allergy is the official version of record, your manuscript may also be selected for full text inclusion in the print version of the journal. Titles of all online manuscripts will be published in the table of contents of the print version of the journal. Additionally, the abstracts and full author listings of all online published manuscripts will be included in the print version of the journal, in association with a website link to the full manuscript text. The online version of your manuscript will be found at the Journal's IngentaConnect website, www.ingentaconnect.com/content/ocean/ajra. Upon publication, your manuscript data will also be forwarded to NLM/PubMed for indexing.

In order to compete with the expanding variety of publication options offered by other publishers, the AJRA offers four selections to meet your needs:

- 1) "Standard" publication option. This is the default option. If you do not select any of the options below, your manuscript will automatically be placed in queue for publication. Expect to receive page proofs, by email, approximately 6 to 8 weeks prior to publication.
- 2) "Fast Track" publication option: This is a fee required, rapid electronic publication option, which is well suited for authors who seek immediate "prepublication" of their manuscript online (before it is assigned to a specific issue). Upon epublication, "Fast Track" manuscripts are assigned a digital object identifier (DOI) which allows the paper to be immediately citable in the literature. The manuscript data is also forwarded to NLM/Pubmed for their indexing. The date of website posting becomes the official publication date. Following "prepublication", the manuscript will be eventually assigned to a specific issue, at which time page numbers will be assigned. If you select this option, you can expect to receive your page proofs, by email, as soon as 1 to 2 weeks from now.
- 3) "Exclusive online" publication option, also referred to as the "e-Fast" publication option. This is a free, rapid electronic publication option, which assigns your manuscript to the very

next online issue to be published. Unlike the "Fast Track" option, the "e-Fast" option does not provide e-publication before the manuscript is assigned to a specific issue; however publication will occur faster than the standard option, because the paper does not have to wait, in queue, to be assigned to an issue. Your paper will be online published only. This option is well suited for authors who seek both a relatively fast, yet an economical time table to publication. Although, e-Fast Publication articles are published exclusively online, they receive recognition in the print version of the journal, where their complete titles are published in the table of contents. The full abstract and author listings will appear in the print version as well, in association with a website link to the full text of the manuscript. Upon epublication, manuscript data is forwarded to NLM/Pubmed for indexing. Clicking on the IngentaConnect link, which shall be tagged to your abstract at the Pub Med website, connects readers to the full text of your manuscript. Expect to receive your page proofs, by email, as soon as 1 to 2 weeks from now.

4) "Online Open Access" publication option: This fee required, option combines the rapid publication of the "Fast Track" with the widest possible dissemination of your published work. With this option, all Internet users will be able to view the full text of your manuscript, regardless of whether they subscribe to the Journal. Online Open Access provides free, full text, online electronic viewing, which is normally a feature limited to Journal subscribers. The full text manuscript can also be downloaded and single copies printed. The selection of this publication option will also automatically reserve space in the print version of the journal for the full text of your manuscript. Expect to receive your page proofs, by email, as soon as 1 to 2 weeks from now.

More information regarding these publication options, including order forms, can be found at www.ajra.com. Please forward your requests or questions to susancolucci@oceansidepubl.com.

Sincerely,

Alexander Chiu, MD
American Journal of Rhinology and Allergy

David W. Kennedy, M.D.
Editor-in-Chief,
American Journal of Rhinology and Allergy

American Journal of Rhinology & Allergy

[Manuscript Home](#)
 [Author Instructions](#)
 [Reviewer Instructions](#)
 [Help Tips](#)
 [Logout](#)
 [Journal Home](#)

Manuscript #	AJRA259-09R
Current Revision #	1
Other Version	AJRA259-09
Submission Date	2009-12-20 00:00:00
Current Stage	Manuscript Sent to Production
Title	Evaluation of inverted papilloma and squamous cell carcinoma by nasal contact endoscopy
Running Title	Evaluation of papilloma and squamous carcinoma by nasal contact endoscopy
Manuscript Type	Original Article
Special Section	Not Applicable - no special section
Category	Otolaryngology
Corresponding Author	Flavio Prado (Sao Paulo University Medical School)
Contributing Author	N/A
Abstract	<p>Background: Contact endoscopy (CE) was initially described as a method used in the analysis of uterine and vocal folds histology. The first nasal cavity CE studies achieved promising results regarding its use for the differentiation between benign and malignant lesions, considering that biopsy might cause some complications, especially bleeding. Objective: Describe and compare the findings of CE on inverted papilloma and nasosinusoidal squamous cell carcinoma and test the effectiveness of this exam as a noninvasive method for in vivo differentiation between these tumors. Methods: The patients included in this study were divided into Group A, whose diagnosis was inverted papilloma, and Group B, whose diagnosis was squamous cell carcinoma. CE results were compared amongst themselves. CE images were presented to examiners not experienced with the method. Results: Twenty-two patients were examined, thirteen in Group A and nine in Group B. The main relevant differences in CE findings between those two groups were: corkscrew vessels, presence of mitoses, keratinization and nuclear pleomorphism in carcinoma, and vacuolated cells in papilloma. The examiners were capable of defining the diagnosis of these nasal tumors only based on CE images. Conclusion: CE may be a useful noninvasive exam to be used in the in vivo diagnosis of inverted papilloma and nasosinusoidal squamous cell carcinoma, which may enable better preoperative planning.</p>
Associate Editor	Assigned

Key Words	Inverted papilloma, histology, squamous cell carcinoma, preoperative planning, contact endoscopy, diagnosis, nasal tumors
Issue	2010-05-01
Word Count	1973

Stage	Start Date
Manuscript Sent to Production	2010-03-09 00:03:03
Manuscript Ready for Publication	2010-01-29 11:21:14
Decision Sent to Author	2010-01-29 11:21:14
Decision Processing	2010-01-27 10:25:19
Under Review	2010-01-07 10:27:36
Manuscript Received	2010-01-07 10:27:34
Preliminary Manuscript Data Submitted	2009-12-20 14:26:32



Copyright © Ocean Side Publications, Inc.
[Manuscript Home](#) [Author Instructions](#) [Reviewer](#)
[Instructions](#) [Help](#) [Logout](#) [Journal Home](#)
[Terms of Service](#)

Evaluation of inverted papilloma and squamous cell carcinoma by nasal contact endoscopy

Flavio A. P. Prado ¹
Raimar Weber ¹
Fabrizio R. Romano ²
Prof. Dr. Richard L. Voegels ³

1 – Physician, Ph.D. student, Division of Otorhinolaryngology, Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo.

2 – Physician, Ph.D., Division of Otorhinolaryngology, Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo

3 – Professor, Ph.D., Division of Otorhinolaryngology, Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo.

Division of Otorhinolaryngology, University of São Paulo - Medical School

Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 255, sala 6021, ZIP 05403-000, São Paulo - SP, Brazil

Key words: Inverted papilloma, squamous cell carcinoma, contact endoscopy, diagnosis, nasal tumors, histology, preoperative planning.

Corresponding author:

Flavio Augusto Passarelli Prado

Av. Senador Casimiro da Rocha, 834

São Paulo – SP – Brazil

Zip 04047-001– tel/fax 5511-25771864

E-mail – fapprado@gmail.com

ABSTRACT

Background: Contact endoscopy (CE) was initially described as a method used in the analysis of uterine and vocal folds histology. The first nasal cavity CE studies achieved promising results regarding its use for the differentiation between benign and malignant lesions, considering that biopsy might cause some complications, especially bleeding. **Objective:** Describe and compare the findings of CE on inverted papilloma and nasosinusal squamous cell carcinoma and test the effectiveness of this exam as a noninvasive method for *in vivo* differentiation between these tumors. **Methods:** The patients included in this study were divided into Group A, whose diagnosis was inverted papilloma, and Group B, whose diagnosis was squamous cell carcinoma. CE results were compared amongst themselves. CE images were presented to examiners not experienced with the method. **Results:** Twenty-two patients were examined, thirteen in Group A and nine in Group B. The main relevant differences in CE findings between those two groups were: corkscrew vessels, presence of mitoses, keratinization and nuclear pleomorphism in carcinoma, and vacuolated cells in papilloma. The examiners were capable of defining the diagnosis of these nasal tumors only based on CE images. **Conclusion:** CE may be a useful noninvasive exam to be used in the *in vivo* diagnosis of inverted papilloma and nasosinusal squamous cell carcinoma, which may enable better preoperative planning.

BACKGROUND

The first description of contact endoscopy (CE) was made in 1979 by Hamou, in order to study uterine epithelial cells ¹. In 1994, Andrea and Dias used CE in laryngeal microsurgeries to assess benign, premalignant and malignant vocal fold lesions ^{2,4}. In 1997, these authors published their experience with CE in the nasal cavity to assess characteristics of nasal epithelial cells, vascular formations and mucous movement ³.

CE is a test of major sensitivity for early diagnosis of persistent and recurrent undifferentiated carcinoma of the rhinopharynx. In a study of 64 patients there was good correlation between CE and histopathological exam when analyzed by the same pathologist ⁵. Xiaoming et al. had already demonstrated CE could assess the nuclei and cell arrangement of the rhinopharynx mucosa, enabling the diagnosis of premalignant rhinopharyngeal lesions ⁶.

Recently, Romano et al. demonstrated that it is possible to have *in vivo* differentiation of inverted schneiderian papilloma (ISP) and inflammatory polyp through outpatient CE ⁷.

Although it amounts to 0.5% to 4% of nasal tumors⁸, ISP is one of the most common benign epithelial tumors of nasal fossa and paranasal sinuses ⁹. It is a widely studied tumor owing to its uncertainty etiology¹⁰, its high level of recurrence and its high association with squamous cell carcinoma (SCC), which may range from 5% to 17% of the cases studied in the literature.

SCC is the most frequent nasal fossa and paranasal sinuses malignant neoplasm and the most common sites of origin are the maxillary sinus and the lateral

nasal wall, similarly to ISP^{11,12}.

The main objective of this study was, firstly, to assess the findings of CE for ISP and SCC, so as to determine the accuracy of the method for correct differential diagnosis between both lesions. Secondly, was to check the reproducibility of CE as a possible exam to differentiate ISP from SCC through the analyses of CE images by examiners not used to this method.

METHODS

We prospectively assessed the outpatients from the Division of Clinical Otorhinolaryngology, Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo, between November 2005 and January 2008.

The inclusion criteria were: patients over 18 years old; unilateral nasal obstruction with or without rhinorrhea, epistaxis or pain on ipsilateral maxillary region; nasal endoscopy showing unilateral nasal tumor; paranasal sinuses computed tomography scan (CT scan) showing soft part density lesions on the lateral nasal wall, maxillary sinus or ethmoid sinus, with ethmoid infundibulum enlargement; indication of histological study to confirm tumor diagnosis using incisional or excisional biopsy due to a suspicion of ISP or SCC.

Each patient had undergone CE before the clinical pathology exam. Patients who had either past history of blood dyscrasia or did not collaborate in the exam and had later diagnosis different from ISP or SCC, were excluded from the sample.

Participation in the study was voluntary and required signature of the free informed consent term, approved by the Research Project Ethics Committee (No 714/05), Hospital das Clinicas, Medical School, University of Sao Paulo.

The exam was performed in an outpatient setting, without sedation. Patients were seated and had their head supported on the back. The examiner was positioned in front of patient and his hands were placed on a Mayo table to minimize arm movement.

Topical anesthesia with lidocaine 2% was used. The exam was started by visualizing the submucous vascular structures by touching the tip of the endoscope against the surface of the lesion, going over the whole surface of the lesion that could be reached by the device. After this procedure, the lesion was topically stained by using disposable cotton swab soaked in methylene blue 1%. The exam was repeated for *in vivo* visualization of the cytological and histological structures of the examined epithelium, including 60x and 150x magnification. In order to perform CE, contact endoscope (Mario Andrea-Karl Storz, 4mm, 23 cm, model 7215AA) 0° or 30° degrees was used. Image capture and recording were obtained by a microcamera coupled to the endoscope, followed by image digitalization.

After the clinical pathology analysis, out of 34 initial patients, 12 were excluded because they had clinical pathology conclusion different from ISP and SCC diagnosis. Thus, the remaining 22 patients were separated into two groups, according to the clinical pathology diagnosis: Group A, 13 patients with ISP, and Group B, 9 patients with diagnosis of SCC. In Group B, clinical pathology showed well differentiated tumors in 3 patients, moderately differentiated tumor in one, poorly differentiated in 3, and non-differentiated in 2. Table 1 presents the distribution between genders and the mean ages according to the studied group. There were no statistically significant differences between the groups.

Later on, the analysis of images was made with a pathologist and the

findings of CE from each patient were compiled according to presence or absence of the following characteristics: atypical vessels, characterized by thick or tortuous walls; corkscrew vessels; vacuolated cells; cell heterogeneity; cell clusters; keratosis; respiratory epithelium, hyperchromasia; anisokaryosis, frequent mitoses; nuclear pleomorphism; abnormalities in the relation between size of cytoplasm and cell nucleus.

After plotting these results, frequency of each abnormality in cases of ISP and SCC were determined. Accuracy of CE to diagnose ISP and SCC was defined by calculating sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and presence of different findings using the clinical pathology under optical microscopy as gold standard.

The prevalence of each finding of CE was compared between groups using chi-square test and Fisher's exact test. The strength of association between each finding of CE and the diagnosis of SCC was assessed using the Woolf's method.

To assess the reproducibility of CE as an *in vivo* differential diagnosis method to ISP and SCC, recorded exams were presented independently to five otorhinolaryngologists who were not familiar to the method. Firstly, figures of CE findings that differentiate ISP exam from SCC exam findings were shown them. These figures were previously determined by statistical analysis of presence of each finding. After the initial presentation, eleven CE videos were randomly shown them, without presenting previous history or patient data. Therefore, each examiner had to identify the CE findings and to try making the diagnosis of the tumor based only on CE, without any help.

RESULTS

Contact endoscopies were satisfactorily performed in all 22 patients. The mean duration of each exam was approximately three minutes, depending on patient's collaboration.

Four patients (44%) in Group B and two patients (15%) in Group A presented mild and self-limited bleeding during CE but did not prevent test completion and dispensed other forms of bleeding contention. No patient had discomfort level that required termination of the exam.

After digital capture, CE videos were analyzed and the prevalence of CE findings was determined, as presented in Table 2 (Graph 1). Relative risks (and corresponding 95% confidence intervals) of the association of each CE finding with SCC are presented in Table 3.

The prevalence of corkscrew vessels (Figure 1), keratosis (Figure 2), anisokaryosis, mitoses and nuclear pleomorphism (Figure 3) was higher in Group B. The presence of vacuolated cells (Figure 4) and respiratory epithelium was more prevalent in Group A.

The CE statistically different findings between the groups were the following: presence of corkscrew vessels in 0% of the patients in Group A and in 77.8% of the patients in Group B ($p < 0.001$); presence of vacuolated cells in 69.2% of the patients in Group A and in 11.1% in group B ($p = 0.01$); presence of keratosis in 15.4% of the patients in Group A and in 66.7% in Group B; presence of mitoses figures (Figure 5) in 15.4% of the patients in Group A and in 15.4% of the patients in Group A, and in 66.7% of the patients in Group B ($p=0.03$); presence of nuclear pleomorphism in 46.2% of the patients in Group A and in 100% of the patients in

Group B ($p = 0.02$).

The analysis of accuracy of presence of each CE finding as predictor of SCC is presented in Table 4 and the results of diagnoses of each examiner are described in Table 5.

DISCUSSION

The relatively small number of 22 patients included in the sample is justified by the small incidence of those two studied lesions^{13,14}, even in a reference center, which has a large volume of visits every month.

Even though not statistically significant different, the atypical vessels in group B were thicker and had more tortuous walls than in group A, following a disorganized pattern of distribution and growth (Figure 6), as observed using CE in nasal malignant tumors¹⁵.

The presence of corkscrew vessels in patients in Group B showed statistically significant difference and the relative risk was 81 for diagnosis of SCC, with significant confidence interval and specificity of 100%. This type of atypical non-branched vascular formation had already been described as “corkscrew vessel”, which is a frequent and characteristic finding in patients with cervical SCC that undergo cervical CE and colposcopy¹⁶.

By using topical methylene blue, it was possible to observe the presence of vacuolated cells in ISP, as described in a previous study with CE⁷.

The presence of cell heterogeneity showed no statistical difference. This finding was probably due to inflammatory infiltrate and metaplasia areas in both lesions. The presence of cell clusters had also no statistical difference and, in ISP,

may correspond to mucous producing cells ¹⁷ and disorganized replication of undifferentiated squamous cells in SCC ¹⁸. The presence of anisokaryosis and cells with large nucleus was not different either. The assessment of these last two findings was difficult, even with 150x magnification.

Despite the fact that there was no respiratory or transitional epithelium observed in any patient in Group B, the difference between the groups was not significant. However, the absence of this finding presented sensitivity and positive predictive value of 100% for the diagnosis of SCC.

The presence of keratosis in group B was statistically different and identification of keratosis presented relative risk of 3.5 for diagnosis of SCC. Keratosis areas presented by CE as images of cells with cytoplasm stained with methylene blue, but without visible nuclei ³. The presence of mitoses was statistically different and had 84,6% of specificity for SCC diagnosis once 15.4% of the ISP also showed mitotic figures, although in smaller number. We should also consider that mitotic figures are more easily observed in poorly differentiated SCC ¹⁹. Nuclear pleomorphism was observed in all patients in Group B, which differed statistically from patients in Group A. Similarly to anisokaryosis, the presence of pleomorphism in SCC was due to the difference in nuclear activity of cells of the same line and the presence of other cell types, such as inflammatory cells ¹⁸.

In our analysis, detection rate of the examiners should be valued for future validation of CE as a method to have *in vivo* differentiation of ISP and SCC. After a brief explanation and image demonstration, the examiners were able to perform differential diagnosis of the lesions only with the exams videos, in a mean higher than eighty per cent.

CONCLUSION

The most frequent CE findings in ISP were: presence of cell hyperchromasia, cell heterogeneity and vacuolated cells and in SCC, presence of cell heterogeneity, cell hyperchromasia, anisokaryosis, nuclear pleomorphism, mitoses, keratosis and presence of atypical vessels or corkscrew vessels. The presence of vacuolated cells in ISP and presence of corkscrew vessels, keratoses, mitoses and nuclear pleomorphism in SCC were statistically different between the groups. Despite no statistical differences, absence of respiratory epithelium and presence of anisokaryosis had strong value in association with SCC.

The correct diagnosis made by examiners only with CE images lead us believe in the CE potential as a routine preoperative exam for noninvasive differential diagnoses between ISP and SCC. On the other hand, the real accuracy of CE in general otolaryngologist hands still has to be determined by new studies and more cases.

REFERENCES

1. Hamou JE. Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy, text and Atlas. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1991.
2. Andrea M, Dias O, Paço J. Endoscopic anatomy of the larynx. *Curr Opin Otol Head Neck Surg* 1994; 2: 271-5.
3. Andrea M, Dias O, Macor C, et al. Contact endoscopy of the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 307-311
4. Wardrop PJC, Sim S, McLaren K. Contact endoscopic of the larynx: a quantitative study. *J Laryngol Otol* June 2000; 114: 437-440.
5. Pak MW, To KF, Leung SF, et al. In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy. *Laryngoscope* 2002;112(8 Pt 1):1459-66
6. Xiaoming H, Haiqiang M, Manquan D, et al. Examination of nasopharyngeal epithelium with contact endoscopy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2001; 121(1):98-102,
7. Romano FR, Voegels RL, Goto EY, et al. Nasal contact endoscopy for the in vivo diagnosis of inverted schneiderian papilloma and unilateral inflammatory nasal polyps. *Am J Rhinol* 2007;21(2):137-44.
8. Batsakis JG. Nasal (Schneiderian) papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:190-1.
9. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):476-82.
10. Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian Papillomas and Carcinomas: A Review. *Adv Anat Pathol* 2001;8(2):53-64.
11. Kenady DE. Cancer of the paranasal sinuses. *Surg Clin North Am.* 1986; 66(1):119-31.
12. von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15(2):95-8.
13. Skolnick EM, Loewry A, Friedman JE. Inverted papilloma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol* 1966; 84: 61-67.
14. Götte K, Hörmann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66(2):85-97.
15. Andrea, M., Dias, O. Atlas of Rigid and Contact. Endoscopy in Microlaryngeal Surgery. Lippincott-Raven. Publishers, Philadelphia. 1995;68-72.
16. Hamou JE. Microhysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26(2):285-301.
17. Watanabe K, Ogura G, Tasaki K, et al. Fine needle aspiration cytology of inverted sinonasal papilloma. *Acta Cytol* 2003;47:99-101
18. Rubin E, Rubin R, Strayer DS, editors. Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 1269-75
19. Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005;12(3):134-43.

TABLES

Table 1 – Description of the studied groups

	Group A Papilloma (n = 13)	Group B Carcinoma (n = 9)	P	Total (n = 22)
Gender				
Male	11 (84.6 %)	8 (88.9 %)		19 (86.4 %)
Female	2 (15.4 %)	1 (11.1 %)	1.0	3 (13.6 %)
Age	58.1 ± 11.4	66.4 ± 16.2	0.17	61.5 ± 13.8

Data presented as mean ± standard deviation and n (%)
n = number of patients

Table 2 - Prevalence of findings of CE according to the studied group

EC Findings	Group A	Group B	P	Total (n = 22)
	Inverted Papilloma (n = 13)	Squamous Cell Carcinoma (n = 9)		
Atypical vessels	6 (46.2 %)	8 (88.9 %)	0.07	14 (63.6 %)
Corkscrew vessels	0 (0.0 %)	7 (77.8 %)	< 0.001	7 (31.8 %)
Vacuolated cells	9 (69.2 %)	1 (11.1 %)	0.01	10 (45.5 %)
Cell heterogeneity	10 (76.9 %)	9 (100.0 %)	0.24	19 (86.4 %)
Cluster	7 (53.8 %)	8 (88.9 %)	0.17	15 (68.2 %)
Respiratory epithelium	5 (38.5 %)	0 (0.0 %)	0.05	5 (22.7 %)
Keratosi	2 (15.4 %)	6 (66.7 %)	0.03	8 (36.4 %)
Cellular hyperchromasia	11 (84.6 %)	9 (100.0 %)	0.49	20 (90.9 %)
Anisokaryosis	7 (53.8 %)	9 (100.0 %)	0.05	16 (72.7 %)
Increase in C/N relation	7 (53.8 %)	5 (55.6 %)	1	12 (54.5 %)
Mitoses	2 (15.4 %)	6 (66.7 %)	0.03	8 (36.4 %)
Nuclear Pleomorphism	6 (46.2 %)	9 (100.0 %)	0.02	15 (68.2 %)

Data presented as mean ± standard deviation and n (%)

n- number of patients

Table 3 - Relative risks of the association of each finding of CE with squamous cell carcinoma

CE findings	Relative Risk* (CI 95%)	p
Atypical vessels	9.3 (0.9 – 97.6)	0.07
Corkscrew vessels	81 (8.6 – 759)	< 0.001
Vacuolated cells	0.06 (0.01 – 0.6)	0.01
Cell heterogeneity	0.5 (0.3 – 0.8)	0.24
Cluster	6.9 (0.7 – 71.7)	0.17
Respiratory epithelium	0.08 (0.01 – 0.7)	0.05
Keratosis	3.5 (1.2 – 10.3)	0.03
Cellular hyperchromasia	4.1 (0.4 – 38.5)	0.49
Anisokaryosis	16.5 (1.9 – 140)	0.05
Increase in C/N relation	1.0 (0.4 – 2.9)	1
Mitoses	3.5 (1.2 – 10.3)	0.03
Nuclear Pleomorphism	21.9 (2.6 – 187)	0.02

* Calculated for the diagnosis of squamous cell carcinoma

CI = Confidence Interval

Table 4 – Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of each CE finding for diagnosis of squamous cell carcinoma

Findings	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Atypical vessels	88.9 %	53.8 %	61.5 %	87.5 %
Corkscrew vessels	77.8 %	100.0 %	100.0 %	86.7 %
Vacuolated cells	11.1 %	30.8 %	10.0 %	33.3 %
Cell heterogeneity	100.0 %	23.1 %	47.4 %	100.0 %
Cluster	88.9 %	46.2 %	53.3 %	85.7 %
Respiratory epithelium	0.0 %	61.5 %	0.0 %	47.1 %
Keratosis	100.0 %	38.5 %	100.0 %	52.9 %
Cellular hyperchromasia	66.7 %	84.6 %	75.0 %	78.6 %
Anisokaryosis	100.0 %	15.4 %	45.0 %	100.0 %
Increase in C/N relation	100.0 %	46.2 %	56.2 %	100.0 %
Mitoses	55.6 %	46.2 %	41.7 %	60.0 %
Nuclear Pleomorphism	66.7 %	84.6 %	75.0 %	78.6 %
Atypical vessels	100.0 %	53.8 %	60.0 %	100.0 %

PPV – Positive predictive value

NPV – Negative predicted value

C/N – cytoplasm/nucleus

Table 5 – Results of the diagnosis made by the examiners

Examiner	Correct answers		
	Total	SCC	ISP
1	10/11 (90.9 %)	5/5 (100.0 %)	5/6 (83.3 %)
2	9/11 (81.8 %)	5/5 (100.0 %)	4/6 (66.7 %)
3	9/11 (81.8 %)	5/5 (100.0 %)	4/6 (66.7 %)
4	10/11 (90.9 %)	5/5 (100.0 %)	5/6 (83.3 %)
5	8/11 (72.7 %)	4/5 (80.0 %)	4/6 (83.3 %)

SCC - squamous cell carcinoma

ISP - inverted schneiderian papilloma

FIGURES

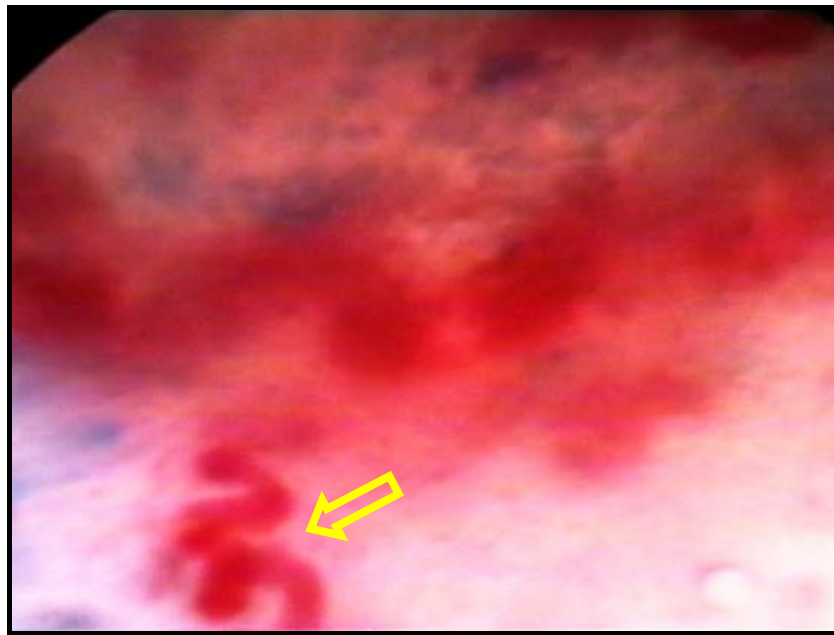


Figure 1 – CE showing the presence of corkscrew vessel (arrow) in squamous cell carcinoma with 150x.

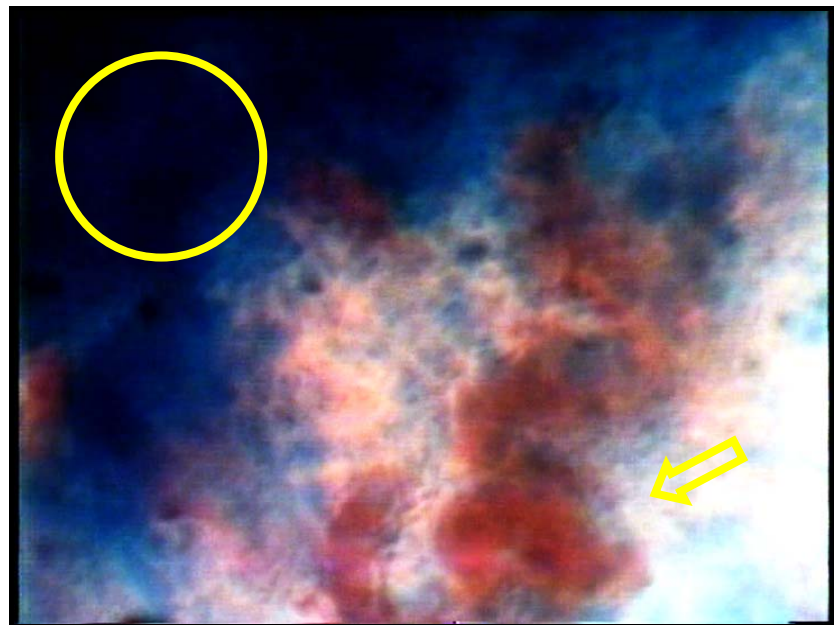


Figure 2 – CE showing keratosis area (presence of amorphous material, stained and without nuclei in the circle area). There is a corkscrew vessel (arrow). Magnification 150x.

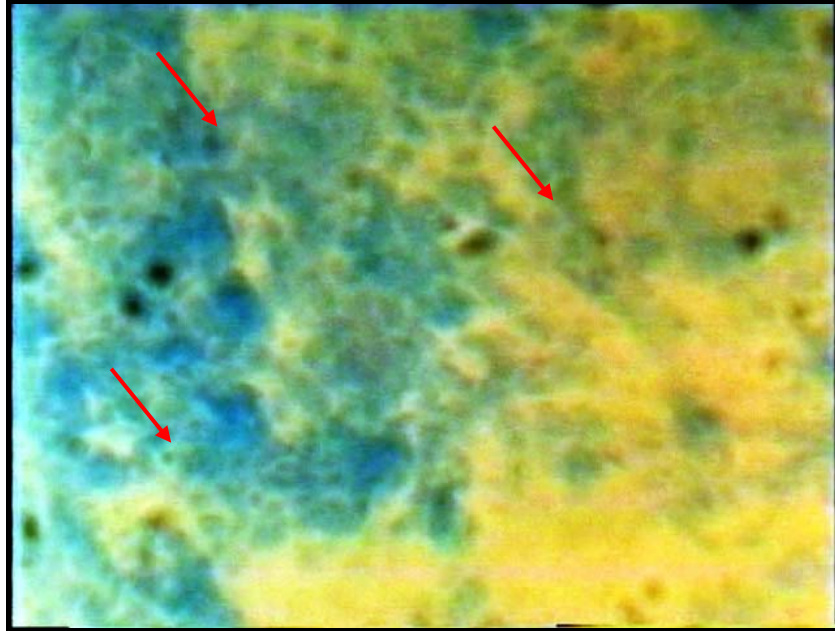


Figure 3 – CE showing nuclear pleomorphism (tip of the arrows) in squamous cell carcinoma with 150x magnification.

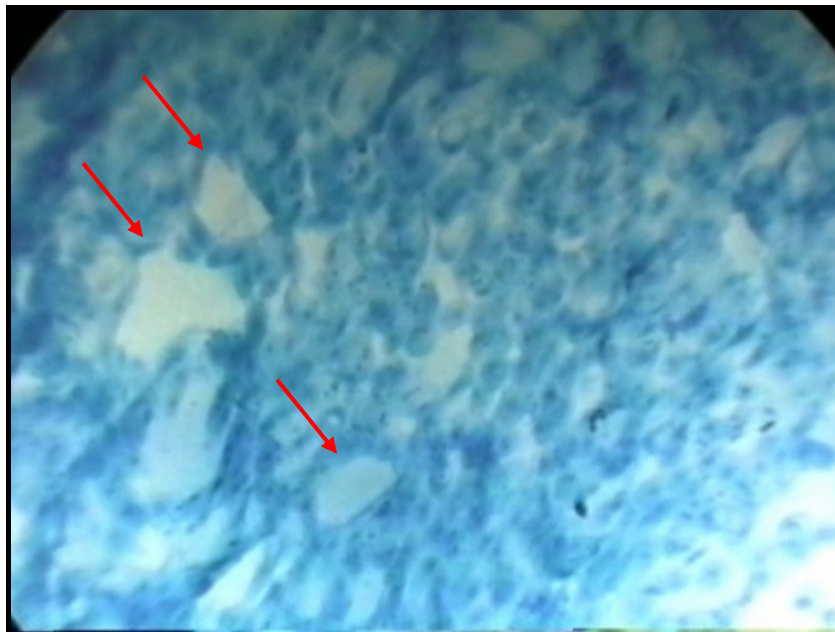


Figure 4 – CE showing the presence of vacuolated cells (arrows) in an inverted papilloma with 150x magnification.

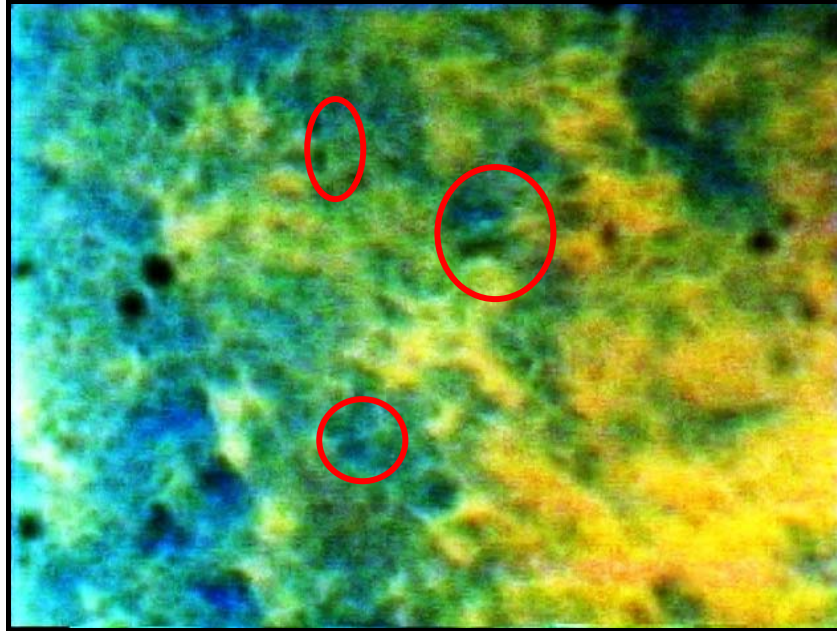
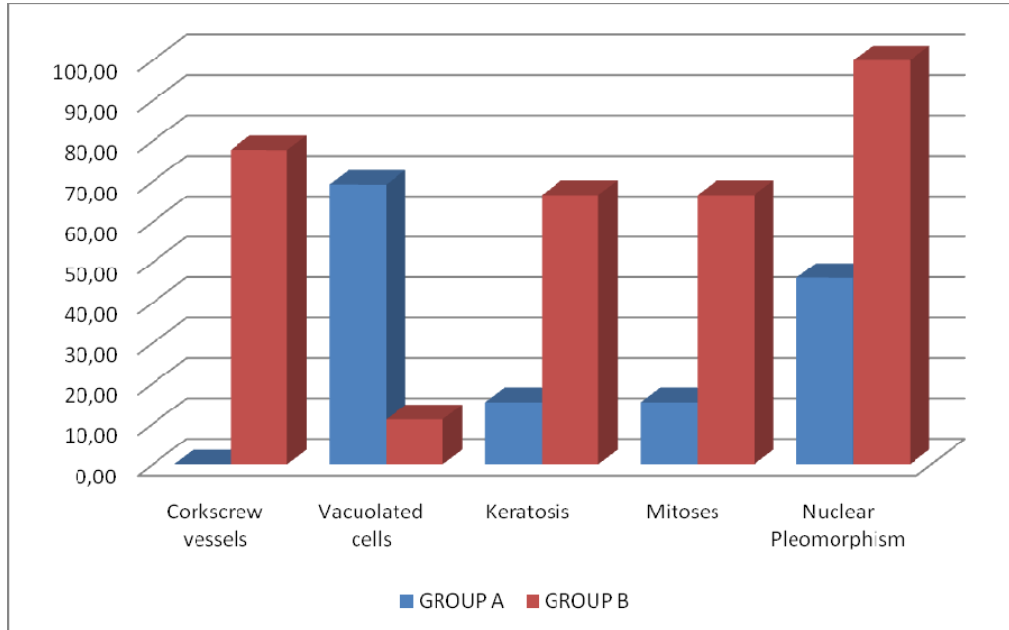


Figure 5 – CE showing presence of mitoses (circles), some atypical, in squamous cell carcinoma with 150x magnification.



Figure 6 – Presence of atypical vessels in squamous cell carcinoma, seen by CE with 60x magnification.

Graph 1 – Frequency (in percentage) of findings observed by CE that were statistically different ($p < 0.05$) between groups A and B.



1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico alcançado no século XX alterou de forma drástica o conhecimento científico e a prática médica por meio do desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapêuticos. Nas últimas décadas do século passado e no início do século atual, novos exames diagnósticos de alta precisão, cada vez mais rápidos e menos invasivos, tornaram-se rotina na prática médica, livrando inúmeros pacientes de incômodos e desconforto anteriormente necessários.

Como resultado da necessidade de desenvolvimento de métodos cada vez menos invasivos, exames como a punção aspirativa por agulha fina e as citologias esfoliativas, entre outros, foram desenvolvidos e, atualmente, fazem parte da prática médica rotineira e muitas vezes substituem o exame anatomopatológico convencional. Dessa forma, a cada dia, outros novos exames não invasivos são pesquisados e desenvolvidos. A primeira descrição da endoscopia de contato (EC) foi feita, em 1979, por Jacques Hamou, ginecologista francês que desenvolveu e patenteou um aparelho óptico que permitia o estudo de células epiteliais superficiais do trato genital, por meio de grande magnificação. (Hamou, 1983)

O endoscópio de contato é um instrumento óptico rígido com um sistema de lentes que permite a magnificação óptica de 60 ou 150 vezes da área estudada. Para isso, é necessário que a ponta do aparelho toque superficialmente o tecido em análise permitindo uma visibilização *in vivo* e *in situ* de células e estruturas intracelulares, situadas superficialmente à membrana basal, além de estruturas vasculares submucosas, fluxo de células sanguíneas e partículas de muco superficial, sem que

seja necessário retirar o tecido analisado do organismo.

A cavidade nasal e os seios paranasais são o local de origem de uma grande variedade de lesões, sejam benignas ou malignas. Atualmente, o exame *gold-standard* para diagnóstico histológico dos tumores nasais ainda é o exame anatomopatológico. (Hörmann, 2000) Para que esse exame seja realizado, o paciente deve ser submetido à retirada parcial ou total do tecido a ser estudado, e é muitas vezes exposto a desconfortos, riscos e complicações. Por isso, o desenvolvimento de um exame que possa produzir informação histológica de forma pouco invasiva, sem destruição de tecido, pode ser de extrema utilidade, desde que apresente resultados confiáveis.

O papiloma invertido schneideriano, uma lesão nasossinusal benigna, embora represente cerca de 0,5% a 4% dos tumores nasais (Skolnick et al., 1966; Batsakis, 1981), é um dos tumores epiteliais benignos mais comuns das fossas nasais e seios paranasais (Busquets et al. 2006). Trata-se de um tumor, ainda, amplamente estudado por causa da incerteza de sua etiologia (Weiner et al., 1999; Batsakis, Suarez, 2001), elevado índice de recorrência a despeito das várias técnicas cirúrgicas aplicadas para seu tratamento (Chee et al., 1999; Kraft et al., 2003; Lawson et al., 2003; Tomenzoli et al., 2004; Busquets et al., 2006; Lane et al., 2006) e elevada associação com o carcinoma espinocelular, que pode variar entre 5% e 17% dos casos estudados em literatura (Hyams et al., 1971; Lesperance, Esclamado, 1995; Batsakis, Suarez, 2001).

O carcinoma espinocelular ou carcinoma de células escamosas é a neoplasia maligna mais frequente das fossas nasais e seios paranasais, e seu local de origem mais comum é no seio maxilar e parede nasal lateral, assim como o papiloma

invertido schneideriano (Robin et al., 1979; Kenady, 1986).

A despeito de todas as técnicas novas de exames de imagem desenvolvidas e estudadas nas últimas décadas, principalmente em relação à tomografia computadorizada e à ressonância magnética (Yousem et al., 1992), para o diagnóstico histológico definitivo do papiloma invertido schneideriano e do carcinoma espinocelular ainda é necessária a realização de biópsia e estudo anatomopatológico.

Por causa da necessidade de exame histológico, não são raros os casos em que o diagnóstico de carcinoma espinocelular associado ao papiloma invertido schneideriano é realizado apenas no pós-operatório, com a excisão da peça cirúrgica e não com uma biópsia pré-operatória. Nesses casos, o diagnóstico tardio pode interferir no tratamento oncológico do paciente, quando a cirurgia para a excisão do tumor foi realizada, por exemplo, sem o objetivo de garantir margens de ressecção (von Buchald et al., 2007).

Romano et al. demonstraram, em 2007, os achados principais da EC no papiloma invertido schneideriano e no pólipó inflamatório, e, ainda, que a análise das imagens, mesmo realizada por examinadores inexperientes com relação a esse novo método diagnóstico, poderia auxiliar no diagnóstico diferencial dessas lesões nasais *in vivo*, sem a necessidade do exame anatomopatológico.

O número crescente de: estudos novos sobre a aplicação da EC para a avaliação de doenças nasais; a necessidade de biópsia para diagnóstico diferencial entre o tumor nasal benigno e maligno mais freqüente; resultados relevantes alcançados por recentes pesquisas sobre a EC; a inexistência de estudos prévios que comparam as duas lesões por meio deste método novo; e, a possibilidade de que a

EC, no futuro, possa ser usada como um exame que forneça diagnóstico histológico de forma não invasiva, são razões que nos motivaram e justificam a realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- descrever os achados da EC no papiloma invertido schneideriano e no carcinoma espinocelular nasossinusal e comparar estes achados, de forma a determinar qual a acurácia dos achados, isoladamente ou em combinação, para diferenciação das duas lesões;

- verificar a reprodutibilidade da EC como possível exame de diferenciação do papiloma invertido schneideriano e do carcinoma espinocelular por meio da análise das imagens do exame por outros examinadores não habituados a esse método.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Endoscopia de contato

Andrea e Dias (1994) foram os primeiros otorrinolaringologistas a utilizar a EC em laringe, possibilitando o estudo de lesões benignas, pré-malignas e malignas da prega vocal, durante cirurgias laríngeas. Os padrões normais e anormais foram descritos, assim como a padronização do método e a utilização de azul de metileno a 1% como corante tópico ideal. Segundo os autores, mesmo alterações das camadas mais profundas do epitélio eram possíveis de serem observadas por causa da migração dinâmica das células em direção à superfície. Nesse mesmo ano, foi fabricado o primeiro endoscópio de contato específico para laringe.

Andrea et al. (1997) publicaram o primeiro trabalho sobre EC na cavidade nasal. Em pacientes normais, o exame permitiu a diferenciação de dois tipos de epitélio na mucosa nasal: o respiratório ciliado (Figura 1) e escamoso (Figura 2), facilmente identificados. Os autores destacam que foi possível observar óstios glandulares, muco e a rede vascular submucosa. A EC também foi realizada em pacientes com diversas lesões nasais como papiloma invertido nasal, e na superfície anterior das lesões, observaram queratose (Figura 3) e reação inflamatória intensa, núcleos grandes e infiltrado inflamatório. Na polipose nasal, o achado mais comum foi a presença de epitélio escamoso na parte anterior da lesão e de epitélio ciliado nas outras porções, além de presença de células inflamatórias. Já em um tumor nasal maligno, os autores observaram vasos com aparência espiralada (*cork-screw*) e

capilares atípicos (Figura 4) por meio da EC (Andrea e Dias, 1995).



Figura 1 – Imagem de EC que mostra o epitélio respiratório. (magnificação de 60x)

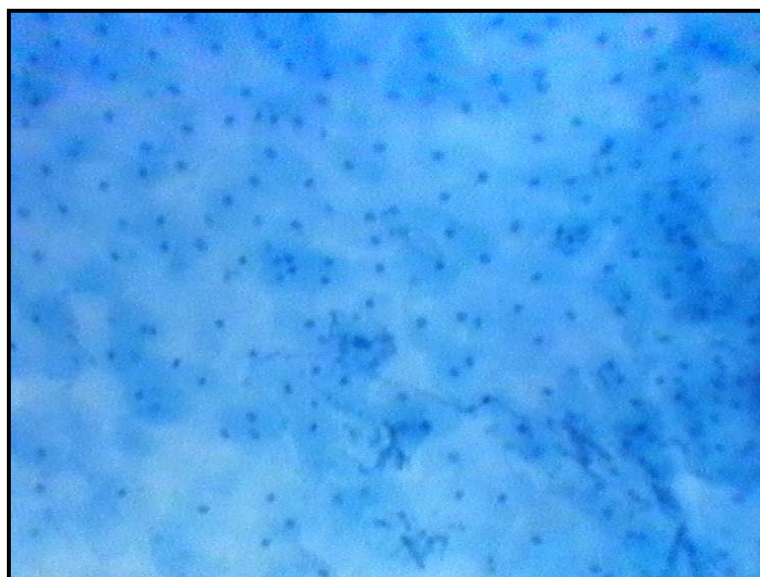


Figura 2 – Imagem de EC que mostra epitélio escamoso. (magnificação de 150x)

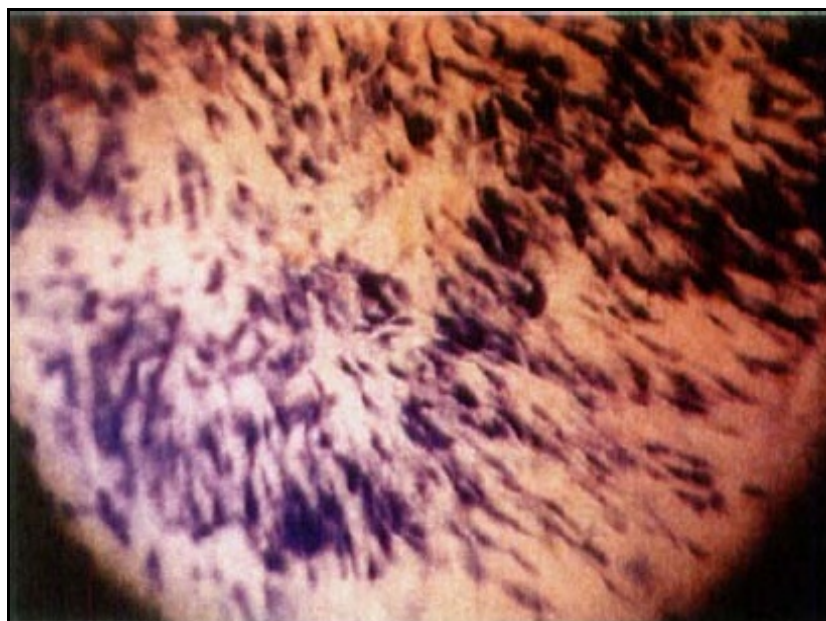


Figura 3 – Imagem de EC que mostra área de queratose (células com citoplasma corado em azul, sem núcleo visível). (magnificação de 60x)

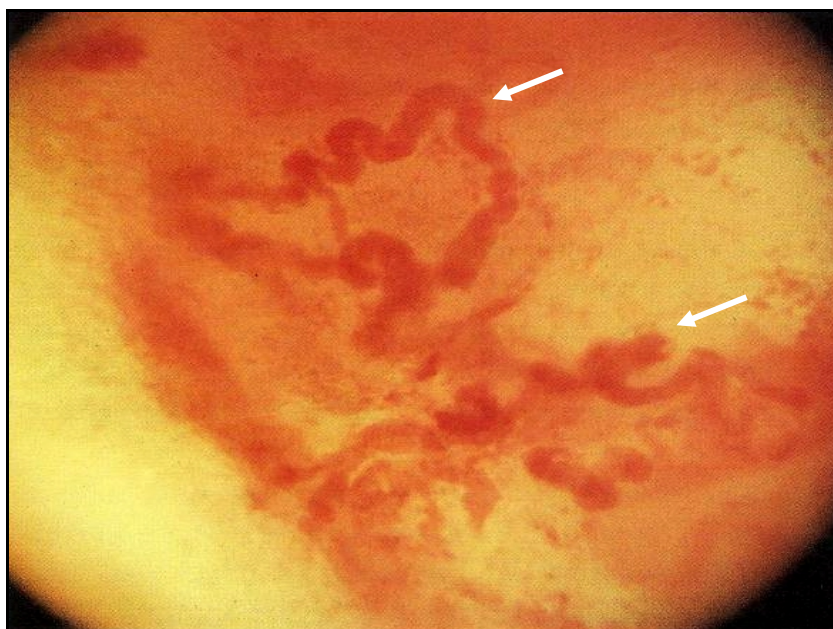


Figura 4 – Imagem de EC que mostra presença de vasos espiralados (seta) e capilares atípicos em tumor nasal maligno. (magnificação de 60x)

Carriero et al. (2000) e Wardrop et al. (2000) realizaram estudos com pacientes submetidos a micro cirurgia laríngea, submetendo-os a EC e biópsia, e compararam os resultados. Demonstraram a acurácia alta da EC como método de detecção de alterações malignas e pré-malignas, mesmo como primeira experiência do patologista com o método.

Gesithoff et al. (2006) e Folz e Werner (2007) utilizaram a EC para avaliação da rede vascular submucosa da cavidade nasal em pacientes com teleangectasia hemorrágica hereditária (THH). Gesithoff et al. não conseguiram encontrar telangectasias em áreas macroscopicamente normais, porém, Folz e Werner observaram aumento da densidade de alças vasculares e vasos tortuosos em pacientes com THH, em comparação com pacientes normais.

Em 2001, Xiaoming et al. utilizaram a EC para examinar 95 pacientes com diversas lesões de nasofaringe, dentre esses, 57 casos de carcinomas indiferenciados, com o uso de azul de metileno como corante tópico. Após análise da morfologia e arranjo das células epiteliais, concluíram que a EC permite que se faça um mapeamento das alterações celulares da mucosa, podendo ser útil como teste de *screening* em uma população de risco alto para desenvolvimento de carcinoma indiferenciado de nasofaringe.

Pak et al. (2002, 2008) confirmam a EC como método de grande sensibilidade para o diagnóstico precoce de carcinoma indiferenciado de nasofaringe. Os autores relataram boa correlação entre a EC e o exame histopatológico, quando analisados por um mesmo patologista, e demonstraram acurácia alta do método para diagnóstico de lesão maligna primária, em um estudo com 48 pacientes, assim como para diagnóstico em lesões malignas persistentes (Figura 5) ou recorrentes após

radioterapia, em estudo com 64 pacientes. Esses achados foram posteriormente reforçados por Wai Pak et al. (2005), que utilizaram a EC na análise de pacientes com displasia nasofaríngea e carcinoma indiferenciado *in situ* de nasofaringe, ao mostrar sensibilidade alta do método no diagnóstico precoce.

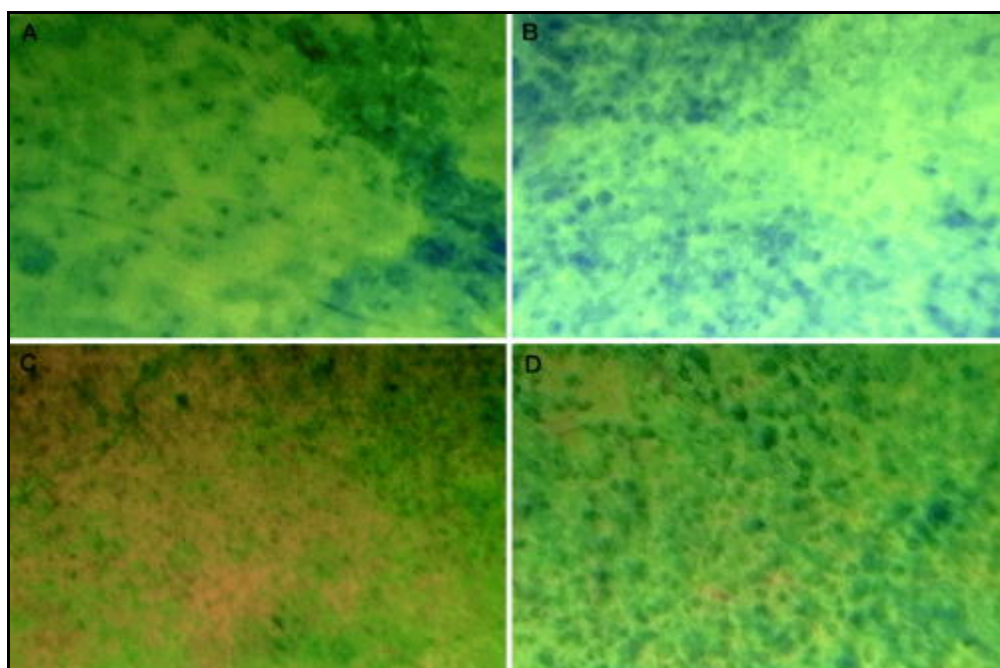


Figura 5 – Imagem de EC que mostra: (A) metaplasia escamosa em rinofaringe; (B) Atipia celular actínica; (C) Tecido de granulação; (D)Carcinoma de nasofaringe com heterogeneidade celular, núcleos aumentados, hipercrômicos e arredondados,e aumento da relação núcleo/citoplasma.

Novamente Pak et al. (2008), por meio da demonstração de imagens de endoscopias de contato para examinadores com pouco conhecimento em histopatologia, realizadas em 28 pacientes submetidos a radioterapia por carcinoma indiferenciado de nasofaringe, determinaram confiabilidade alta do método para identificação de metaplasia escamosa.

Romano et al. (2007) utilizaram a EC como método para análise *in vivo* de pacientes com diagnóstico de pólipos nasais unilaterais e pacientes com papiloma invertido schneideriano. De acordo com os autores, as principais características por meio da EC, capazes de diferenciar o papiloma invertido schneideriano do pólipo nasal unilateral, foram: a presença de vasos calibrosos e tortuosos na submucosa (Figura 6); heterogeneidade celular; presença de células vacuolizadas (Figura 7) e aglomerados (*clusters*) celulares no papiloma invertido schneideriano, e presença de vasos finos e ramificados na submucosa; e, epitélio ciliado do tipo respiratório no pólipo unilateral.

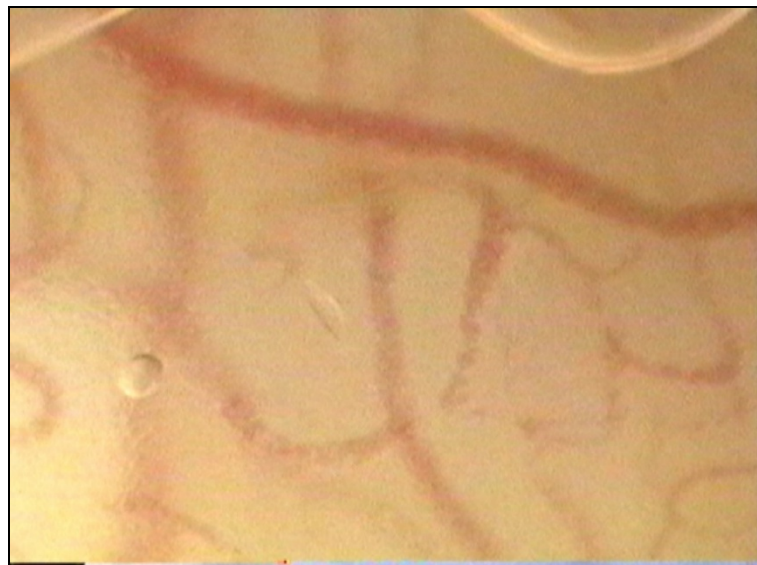


Figura 6 – Imagem de EC que mostra vasos calibrosos no papiloma. (magnificação de 60x)

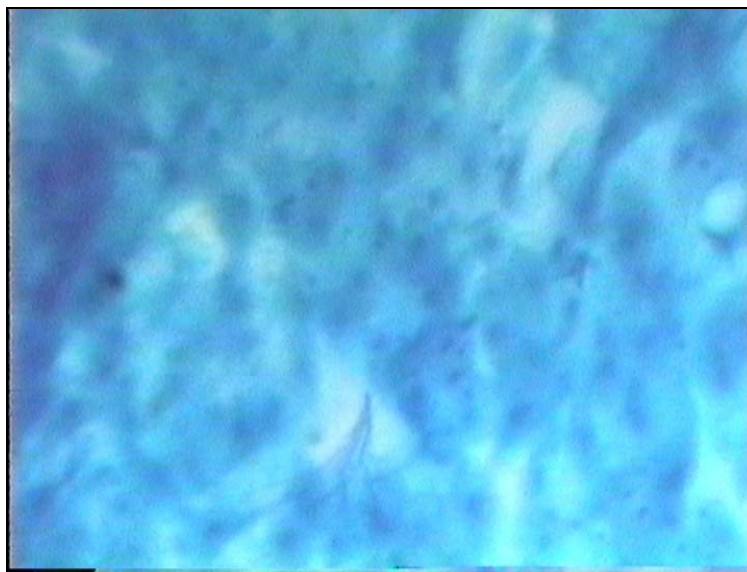


Figura 7 – Imagem de EC que mostra células vacuolizadas no papiloma invertido. (magnificação de 150x)

3.2 Papiloma invertido schneideriano

O epitélio que recobre a cavidade nasal e os seios paranasais tem uma embriogênese única, derivada de origem ectodérmica, diferindo do epitélio respiratório de origem endodérmica, das vias aéreas inferiores. A esse epitélio com características específicas foi dado o nome de mucosa Schneideriana, em homenagem aos antigos estudos de V.C. Schneider (Batsakis, Suarez, 2001). Dessa forma, Vrabec, em 1975, e Batsakis, em 1981, propuseram a nomenclatura de papiloma invertido schneideriano que adotamos neste estudo, de forma a evitar ambigüidade, evitar os inúmeros sinônimos já descritos em literatura e por ser o nome que melhor define a característica de inversão do epitélio e a localização do tumor, pois difere do papiloma de células cilíndricas e do papiloma fungiforme.

3.2.1 Epidemiologia

O papiloma invertido schneideriano é encontrado com maior frequência em homens caucasianos entre a quinta e sexta década de vida (Batsakis e Suarez, 2001; Busquets, Hwang, 2006; Lawson et al., 2003; Mendelhall et al., 2007). A média de idade de diagnóstico varia entre a quinta (Mansell, Bates, 2000) e a sexta décadas de vida (Vrabec, 1994; Busquets, Hwang, 2006) com proporção de 2:1 a 4:1 de homens para mulheres.

A incidência do papiloma invertido schneideriano varia de 0,2/100.000 habitantes a 1,5/100.000 habitantes (Skolnick et al., 1966; Buchwald et al., 1995) em populações de outros países. Dentre todos os tumores nasais, o papiloma invertido schneideriano representa 0,5% a 4% dos diagnósticos histológicos encontrados (Skolnick et al., 1966; Batsakis, 1981).

3.2.2 Histologia

O papiloma invertido schneideriano caracteriza-se por uma inversão epitelial para dentro de um estroma polipóide e edematoso. O epitélio predominante é epidermóide ou escamoso, sem queratoses visíveis, a não ser por algumas descamações dentro das criptas de invaginação. Em alguns casos, existe a presença de áreas de vacuolização, provavelmente por causa do acúmulo de glicogênio intracelular. Ligações intercelulares e cistos microscópicos intramucosos são frequentes, ao contrário de mitoses, raramente identificadas. Usualmente, se observa infiltrado inflamatório discreto em quase toda lesão, sem predomínio eosinofílico.

Em alguns casos pode-se identificar área de metaplasia de epitélio pseudoestratificado ou transicional. Com frequência, na superfície da lesão identifica-se um epitélio colunar uniforme, por vezes ciliado (Batsakis e Suarez, 2001).

3.2.3 Etiologia

A etiologia do papiloma invertido schneideriano ainda é controversa. Alguns autores relacionam a incidência de papilomas com exposições ambientais, outros com a infecção pelo *human papilloma virus* (HPV) e outros como uma manifestação neoplásica verdadeira.

Deitmer e Wiener (1996) em um estudo caso controle encontraram uma taxa de exposição alta a diferentes tipos de fumaça, poeiras e aerossóis em pacientes com papiloma invertido. Segundo os autores, alguns agentes ocupacionais poderiam atuar como promotores aliados à infecção pelo HPV. Para Mansell e Bates (2000), o tabagismo pode estar associado à etiologia da doença e ao aumento da incidência de associação entre o papiloma e o carcinoma espinocelular.

Diversos estudos, realizados nas duas últimas décadas, demonstram a presença do HPV em 0% a 86% dos casos de papilomas invertidos, por técnicas de hibridização *in situ* e reação de polimerase em cadeia (Weiner et al., 1999). Acredita-se que o HPV seja responsável por inativação do gene supressor de tumor p53. De fato, Katori et al. (2006) demonstraram que a expressão dos genes p53 e p21 estava bastante diminuída em papilomas invertidos infectados por HPV subtipos 16 e 18. Acredita-se que os subtipos 16 e 18 do HPV estejam também relacionados a

papilomas invertidos schneiderianos que evoluem com malignização (Beck et al., 1995; Buchwald et al., 1995; Bernauer et al., 1997; Weiner et al., 1999). Por outro lado, em alguns estudos em que foi utilizada a mesma metodologia foi observado o HPV na minoria dos casos de papiloma invertido e na maioria dos casos de papiloma fungiforme (Gaffey et al., 1996)

Califano et al. (2000), usaram uma técnica de genética molecular e demonstraram que o papiloma invertido pode se desenvolver a partir de uma única célula progenitora (teoria da monoclonalidade), como uma neoplasia. Segundo os autores, a infiltração intramucosa de clones pode ser responsável por uma extensão das margens cirúrgicas e a persistência do clone neoplásico, por sua vez, por uma recorrência da lesão

3.2.4 Quadro clínico

Os sintomas apresentados por pacientes com papiloma invertido, em geral, são inespecíficos, e o mais freqüente é a obstrução nasal unilateral. Vrabc (1994) descreveu os sintomas seguintes: obstrução nasal em 87% dos pacientes; rinorréia e dor ou pressão facial em 31%; epistaxe em 17%; de cefaléia frontal em 14%; e, epífora em 7% dos pacientes. A duração dos sintomas variou de duas semanas a mais de 45 anos. Por sua vez, Bielamowicz et al. observaram, em 1993, a queixa de obstrução nasal em 71% dos pacientes e, logo em seguida, a queixa de epistaxe e dor de cabeça em 8% dos pacientes. No Hospital das Clínicas da FMUSP, os sintomas mais frequentes são a obstrução nasal unilateral e rinorréia purulenta, seguida de epistaxe e hiposmia (Voegels et al., 2000).

3.2.5 Localização

O local de origem do papiloma invertido schneideriano é, na maioria das vezes, a parede lateral da cavidade nasal, próximo ao meato médio. Desse local a lesão pode se estender até áreas adjacentes como os seios paranasais, a nasofaringe e a órbita. Vrabc (1994), em um estudo com 101 pacientes, relatou os locais de envolvimento seguintes: parede nasal lateral, em todos pacientes; seio etmoidal, em 91 pacientes; seio maxilar, em 69 pacientes; seio frontal, em 27 pacientes; e, seio esfenoidal, em cinco pacientes. Para fora da cavidade nasossinusal foram observadas extensões para: nasofaringe, em 39 pacientes; órbita, em 14 pacientes; vias lacrimais, em quatro pacientes; tecidos de partes moles e espaço bucal, em quatro pacientes; cavidade oral, em dois pacientes; *dura mater* em dois pacientes; canal retro-orbitário em dois pacientes; e, arco zigomático em um paciente.

Hyams (1971) relata que o surgimento de lesões com múltiplas áreas de origem ocorre por avanço da lesão para outros locais por metaplasia da mucosa adjacente, e isso é observado em casos raros. Papilomas invertidos com origem isolada, fora da parede nasal lateral também são raros, e sua maioria está descrita em relatos de casos. Alba et al. (2002), Lee et al. (2003) e Yiotakis et al. (2006) entre outros, descrevem casos isolados de papilomas invertidos schneiderianos originários no seio esfenoidal. Raramente o papiloma invertido pode se originar no seio frontal, nasofaringe ou vias lacrimais.

3.2.6 Diagnóstico

O diagnóstico do papiloma invertido schneideriano é necessariamente

realizado com estudo histológico de parte ou de toda a lesão (Vrabec, 1994; Hörmann, 2000; Mansell, Bates, 2000). Porém, exames de imagem auxiliam na avaliação da extensão da lesão, estadiamento e planejamento cirúrgico.

Woodruff e Vrabec (1994) após examinarem os resultados de tomografia computadorizada (TC) em pacientes com papiloma invertido, descrevem achados de massa unilateral com atenuação de partes moles em parede nasal lateral, às vezes com áreas de calcificação interna e com realce heterogêneo após injeção de contraste. De acordo com o crescimento tumoral, os ossos adjacentes apresentam-se afinados, abaulados, erodidos e raramente escleróticos. As modificações ósseas são mais evidentes na parede nasal lateral, nas conchas e na região inferior do osso etmoidal. Finalmente, o septo nasal é acometido apenas em casos avançados, assim como a lâmina pterigóide medial, a placa cribiforme, a lâmina papirácea, as vias lacrimais e o palato duro.

Dammann et al. (1999), em análise de 121 casos de papiloma invertido analisados por meio de TC relatam que 63% dos tumores primários e 93% dos tumores recorrentes apresentaram-se com superfícies lobuladas. A calcificação tumoral foi observada em 52% dos tumores primários e 11% dos tumores recorrentes.

Lee et al. (2007) ao analisarem as TC de 76 casos de papiloma invertido encontraram uma correlação importante entre áreas de hiperostose visibilizadas por meio da TC e o local de origem da lesão, que foi confirmado após cirurgia.

Na ressonância magnética (RM), por sua vez, a imagem do papiloma invertido é de tecido de partes moles que apresenta com frequência isosinal em T1, às vezes, com discreto hipsinal. A massa tumoral pode apresentar estrias

curvilíneas com hipersinal em T2 e realce após injeção de contraste em T1, descritos por Ojiri et al. (2000) como um padrão de “convoluções cerebriformes” no interior do tumor.

3.2.7 Potencial de malignidade

Um dos principais fatores que diferenciam o papiloma schneideriano de outros papilomas nasossinusais é sua associação com o carcinoma espinocelular. Na literatura são descritas duas situações para essa associação. A primeira, quando o diagnóstico das duas lesões é realizado em uma mesma lesão inicial, denominada lesão sincrônica e, a segunda, quando o carcinoma espinocelular aparece em uma área onde um papiloma invertido foi previamente removido, denominada lesão meta-sincrônica (von Buchwald, Bradley, 2007).

Lesperence e Esclamado (1995), em revisão de 991 casos de papiloma invertido, relatam associação com carcinoma espinocelular em 92 casos (9,3%), e destes, 62,3% com crescimento sincrônico ao papiloma. Em uma meta-análise de vários estudos envolvendo um total de 1752 casos de papiloma invertido, a incidência de malignidade variou de 5% a 8% (Busquets, Hwang, 2006). A maioria dos carcinomas parece surgir na mesma localização da origem do papiloma benigno. Segundo os autores, o intervalo médio entre o surgimento do papiloma invertido e o carcinoma espinocelular é de 63 meses, e este período pode variar de seis meses a 13 anos. Pacientes com carcinoma restrito às cavidades nasossinusais apresentaram sobrevida de cinco anos livres da doença em 57% dos casos. Contudo, em pacientes com carcinoma espinocelular que se estende para fora das cavidades nasossinusais, o

índice de sobrevida livre de doença foi de cinco anos, em 14% dos casos. A média de sobrevida livre de doença foi de 29 meses para todos os pacientes.

3.3 Carcinoma espinocelular nasossinusal

3.3.1 Epidemiologia

Diversos tipos histológicos de tumores malignos podem se originar na mucosa que reveste a cavidade nasossinusal. A incidência desses tumores malignos corresponde de 0,2% a 1% da incidência de todas as neoplasias malignas (Hermans et al., 1999), e varia de 0,8 a 1 casos em cada 100.000homens/ano e 0,4 casos em cada 100.000mulheres/ano (Götte, Hörmann, 2004). Em países asiáticos como o Japão, observa-se uma incidência maior, isto é, 2,6 casos em cada 100.000hab./ano na população em geral (Munir, Nectoux, 1980).

Dentre os tumores nasossinusais malignos, o carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente, com incidência que varia de 35% a 75% de todas as lesões malignas (Svane-Knudsen et al., 1998; Weber, Stanton, 1984). A idade de diagnóstico inicial varia entre a quinta e sétima décadas de vida, e os casos confirmados de tumores, em pacientes com menos de 40 anos, são muito raros (Grau et al., 2001).

Existe uma predominância considerável de carcinoma espinocelular nasossinusal em homens, com proporção que varia de 2-4:11-18 (Gras et al., 2007). Porém, essa proporção é menor do que a proporção de homens e mulheres com

carcinoma espinocelular em outras regiões da cabeça e pescoço, provavelmente porque o tabagismo e o alcoolismo, aparentemente, não têm um potencial carcinogênico tão alto na cavidade nasal e seios paranasais (Quer et al., 2001)

3.3.2 Histologia

A descrição histológica de um carcinoma espinocelular varia de acordo com seu grau de diferenciação, que pode ser classificado em: bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado. Essa diferenciação histológica é controversa entre os patologistas, porém, se aceita, de uma forma geral, que o carcinoma espinocelular bem diferenciado é aquele que demonstra uma diferenciação escamosa facilmente observada, com uma frequência menor de atipia celular e figuras mitóticas. No carcinoma indiferenciado observa-se com facilidade células atípicas ou figuras mitóticas, porém, a observação de diferenciação escamosa é mais difícil. As lesões intermediárias a essas descrições podem, então, ser denominadas moderadamente diferenciadas (Ejaz, Wenig, 2005; Cotran et al., 1996).

Independente de todos os níveis de diferenciação, comumente observa-se no exame histológico de carcinomas espinocelulares nasossinusais o seguinte: pontes intercelulares ou projeções citoplasmáticas radiais que conectam células adjacentes; hiperchromasia (núcleo corado intensamente por causa do aumento de material genético); evidência de queratinização, maior no bem diferenciado e menor no indiferenciado; aumento de figuras mitóticas, sem a necessidade de um número específico para diagnóstico de malignidade; figuras mitóticas atípicas que não se

encaixam em nenhuma das fases conhecidas da mitose, algumas com mais de dois pólos na anáfase; células escamosas atípicas com núcleos aumentados e angulados; aumento da relação entre o diâmetro do núcleo e o diâmetro do citoplasma; invasão da membrana basal e infiltrado de células inflamatórias ao redor da lesão. (Robin et al., 1979; Weber, Stanton, 1984; Mills, Fechner, 1989; Cotran et al., 1996)

3.3.3 Etiologia

Os mecanismos patogênicos do carcinoma espinocelular nasossinusal ainda não são precisamente conhecidos. Wei Zheng et al. (1993) e T Mannelje et al. (1999) demonstraram associação entre o tabagismo e a incidência de carcinoma espinocelular em populações européias e americanas, porém, essa associação não foi tão evidente como em carcinomas espinocelulares de outras regiões da cabeça e pescoço.

Exposição trabalhadores a diversos tipos de partículas inaladas e agentes químicos é relacionada à incidência do carcinoma espinocelular, como em trabalhadores expostos a partículas de madeiras macias, como o pinho, trabalhadores expostos a asbestos (T Mannelje et al., 1999), exposição a formaldeído (Olsen, Asnaes, 1986) e ao níquel (Zhang et al., 2007).

Como já mencionado, a infecção por HPV, subtipos 16 e 18, e, com menor frequência, subtipos 6 e 11, tem sido associada à incidência de carcinomas espinocelulares, com maior abundância em casos de malignidade do papiloma invertido. Porém, a porcentagem de malignidade de papilomas invertidos é de 5% a 8% (Busquets, Hwang, 2006) e a prevalência de infecção por HPV em todos os

papilomas invertidos varia de 0 a 83% (Weiner et al., 1999). Hwang et al., em 1998, demonstraram a presença do vírus Epstein-Barr em apenas três de 31 pacientes com carcinoma espinocelular nasossinusal. Dessa forma, com o conhecimento atual, não se pode concluir que a infecção viral possa ser um agente etiológico do carcinoma espinocelular

Os avanços no conhecimento da biologia molecular têm ajudado a entender o processo de carcinogênese e o prognóstico do carcinoma espinocelular. Mutações no gene decodificador da proteína p53 têm sido amplamente estudadas para o entendimento do câncer de cabeça e pescoço. A proteína p53 tem um papel na função de reparação do material genético celular e apresenta-se com mutações em até 60% dos casos de carcinomas espinocelulares (Fang et al., 1998). Keles et al. (2003) também demonstraram diminuição na expressão da proteína p27, responsável por regular o ciclo celular, em todos os seis casos de carcinomas espinocelulares.

3.3.4 Quadro clínico

Tumores malignos nasossinusais, com frequência, apresentam sintomas idênticos aos causados por doenças sinusais inflamatórias, como obstrução nasal, epistaxes, dor facial, rinorréia. Em 9% a 12% dos casos (Caplan et al., 2000) o paciente apresenta-se assintomático, o que contribui para o atraso no diagnóstico e avanço da doença.

Em artigo que descreve 72 casos de carcinoma espinocelular em seio maxilar, Qureshi et al. (2006) relatam o edema facial como sintoma mais frequente, apresentado por 57,5% dos pacientes, seguido por sintomas bucais (38,4%), epistaxe

(27,4%) e obstrução nasal em apenas 11%. Parestesia facial e epífora estiveram presentes em dois pacientes. Ao exame físico, o sintoma mais comum foi de massa em face, em 60% dos pacientes, seguido por massa intrabucal (42%), massa intranasal (10%), massa cervical palpável (8%) e trismo (8%). Calderón-Garcidueñas et al. (2000), por sua vez, em análise de 256 pacientes com tumores malignos nasais, descrevem a obstrução nasal como o sintoma mais freqüente no carcinoma espinocelular, seguido por epistaxes, edema facial ou cervical. Waldron et al. (2000) em revisão de 110 casos de carcinoma espinocelular e carcinoma indiferenciado em seio maxilar, descrevem 59% de casos que apresentaram dor facial, 40% com sintomas orais, 38% com edema facial, 35% com obstrução nasal e 25% com epistaxes, com a média de quatro meses de duração dos sintomas antes do diagnóstico. A maioria dos pacientes (69%) era tabagista e 16% trabalhadores de mineração, fundição ou indústria madeireira.

3.3.5 Localização

O sítio de origem mais frequente do carcinoma espinocelular nasossinusal é o seio maxilar, segundo a maioria dos autores (Knegt et al., 1985; Gras Cabrerizo et al., 2007). A fossa nasal vem logo em seguida, em ordem de frequência, seguida por células etmoidais. Carcinomas espinocelulares com origem isolada em seios frontais ou esfenoidais (Carrau et al., 1999; DeMonte et al., 2000; Gerlinger et al., 2008).

Por causa das características clínicas do carcinoma espinocelular nasossinusal, com sintomatologia inespecífica e lentidão no desenvolvimento de sintomas, como já mencionado, no momento em que o diagnóstico é realizado, com

frequência a massa já ocupa o antro maxilar, o seio etmoidal e a fossa nasal, dificultando a determinação exata do local de origem do tumor (Hermans et al., 1999). De acordo com o sítio de origem, o carcinoma pode se estender e invadir diversas estruturas extranasais, dentre as quais a órbita parece ser a mais acometida (Carrau et al., 1999), em casos com origem em seio maxilar e seio etmoidal.

3.5.6 Diagnóstico

Assim como o papiloma invertido schneideriano, o carcinoma espinocelular nasossinusal só pode ter o diagnóstico confirmado por meio de exame anatomopatológico, porém, exames de imagem são imprescindíveis para o estadiamento tumoral e planejamento cirúrgico, podendo, ainda, fornecer achados que auxiliem na suspeita diagnóstica anterior ao exame histológico.

Hermans et al. (1999) descrevem que o carcinoma espinocelular nasossinusal, na TC, apresenta-se como lesão sólida, com moderado realce pós-contraste. A erosão óssea local, presente em até 80% dos casos (Das, Kirsch, 2005) pode ser altamente sugestiva de malignidade, o que só pode ser confirmado com estudo histológico, como já mencionado. Pequenos pontos de calcificação intralesionais podem ser observados na TC de carcinoma espinocelular, assim como em outros tumores epiteliais benignos. Na RM, o carcinoma espinocelular apresenta sinal intermediário em T1 e T2. O sinal intermediário em T2 e o realce em T1 após uso do gadolínio são úteis para a diferenciação do tumor com massas inflamatórias. A RM é extremamente importante para a identificação de extensões tumorais, principalmente em invasões intracranianas e orbitárias.

Helsel et al., em 2003, relataram o uso da punção aspirativa por agulha fina como método diagnóstico histológico em 22 pacientes com tumores nasossinusais malignos. Em casos de carcinoma espinocelular, bem ou moderadamente diferenciados, os autores puderam identificar, com facilidade, pequenos agregados de células tumorais pleomórficas, células fusiformes, poligonais e queratinizadas, na maioria das lesões. Mesmo em carcinomas espinocelulares pouco diferenciados, por meio de análise meticulosa do material aspirado e com auxílio de imunohistoquímica, a punção aspirativa pode fornecer o diagnóstico histológico da lesão, e concluem que o exame pode ser usado como método de diagnóstico pouco invasivo para carcinomas nasossinusais.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Foram avaliados prospectivamente pacientes em acompanhamento ambulatorial na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HCFMUSP, no período de novembro de 2005 a janeiro de 2008.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes maiores de 18 anos;
- Quadro clínico de obstrução nasal unilateral, acompanhada ou não de rinorréia, epistaxe ou dor em região maxilar ipsilateral;
- Endoscopia nasal que evidenciasse tumor nasal unilateral;
- Tomografia computadorizada dos seios paranasais que mostrasse lesão com densidade de partes moles em região de parede nasal lateral, seio maxilar ou seio etmóide, com alargamento do infundíbulo etmoidal;
- Indicação de estudo histológico para confirmação diagnóstica do tumor, por biópsia incisional ou excisional, por suspeita de papiloma invertido schneideriano ou carcinoma espinocelular.

Cada paciente foi submetido à endoscopia de contato antes da realização do exame anatomopatológico.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com história de discrasias sanguíneas;
- Pacientes que não sejam capazes de colaborar com o exame;
- Pacientes cujo diagnóstico histológico posterior diferir de papiloma nasal invertido ou carcinoma espinocelular.

4.2 Exames

Este estudo obteve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (nº 714/05) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Apêndice I). Antes do exame, cada paciente leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido. (Apêndice II)

O exame foi realizado em ambulatório, sem necessidade de sedação. Cada paciente foi examinado sentado em uma cadeira para exame otorrinolaringológico, com a cabeça apoiada na região posterior. O examinador posicionou-se em frente ao paciente, com as mãos apoiadas em uma mesa de Mayo de forma a minimizar a movimentação dos braços, pois, por causa da grande magnificação que o método permite, qualquer pequeno movimento ocasiona uma alteração significativa no campo de visão.

Foi utilizada anestesia tópica de lidocaína a 2%, administrada por aspersão (*spray*) ou com algodões embebidos, conforme a sensibilidade individual de cada paciente.

Inicialmente, era realizada uma endoscopia nasal tradicional e, em se constatado acúmulo de secreções nas fossas nasais, o paciente era submetido à

aspiração dessas secreções. Iniciava-se, então, o exame para visualização das estruturas vasculares submucosas, por meio do toque da ponta do endoscópio de contato na superfície da lesão estudada, percorrendo todas as faces da lesão, passíveis de alcance pelo aparelho. Em seguida a lesão era corada com solução tópica, com auxílio de haste descartável com algodão em uma das extremidades, embebida em azul de metileno a 1%. O exame era realizado novamente, dessa vez para a visualização *in vivo* das estruturas citológicas e histológicas do epitélio examinado, com aumentos de 60 vezes e 150 vezes, possibilitados por meio do sistema óptico do endoscópio.

4.3 Endoscopia de contato

Para a realização da EC utilizou-se um endoscópio de contato (Mario Andrea-Karl Storz de 4mm de diâmetro, 23cm de comprimento, modelo 7215AA) de 0° ou 30° graus de angulação de visão. A magnificação da imagem demanda o uso de fonte de luz potente, e para isso foi utilizada uma fonte com lâmpada de xenônio (Xenon Nova[®] Storz) de 400VA (1VA=1 W). Para capturar e registrar as imagens obtidas foram utilizados: uma microcâmara (Telecam DX Storz, modelo 202321) acoplada ao endoscópio, vídeo Hi-8 (Sony EV-C100) e um monitor para imagens (Sony Trinitron PVM-14N5MDE). A captura digital das imagens obtidas por EC foi realizada por meio do *software* Ulead 9.0.

Após o exame anatomopatológico dos 34 pacientes estudados inicialmente, 12 pacientes foram excluídos por apresentarem exame anatomopatológico que diferiu

de papiloma schneideriano invertido ou carcinoma espinocelular. Nove pacientes receberam diagnóstico histológico de pólipos inflamatórios, um de carcinoma adenóide cístico, um de melanoma maligno, e um como processo inflamatório crônico inespecífico. Assim, os 22 pacientes restantes foram separados em dois grupos, de acordo com o diagnóstico anatomopatológico:

- Grupo A → pacientes com diagnóstico de papiloma invertido schneideriano; e,
- Grupo B → pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular.

Após a análise das imagens, feita em companhia de um médico patologista, os achados da EC de cada paciente foram tabulados de acordo com presença ou ausência das características seguintes:

- Presença de vasos atípicos, com paredes espessadas e tortuosas;
- Presença de vasos espiralados;
- Presença de células vacuolizadas;
- Presença heterogeneidade celular;
- Presença de aglomerados celulares (*clusters*);
- Presença de queratose;
- Presença de epitélio respiratório;
- Presença de hiperchromasia;
- Presença de anisocariose;
- Presença de mitoses frequentes;
- Presença de pleomorfismo nuclear;
- Presença de alteração na relação entre o tamanho do citoplasma e do núcleo celular.

Após a tabulação desses resultados, foram determinadas as frequências de

aparecimento de cada alteração nos casos de papiloma invertido schneideriano e nos casos de carcinoma espinocelular. As prevalências de alterações em cada lesão foram comparadas para verificar a existência de diferença significativa entre os achados da EC no papiloma invertido schneideriano e no carcinoma espinocelular.

Para avaliar a reprodutibilidade da EC como método de diagnóstico diferencial *in vivo* do papiloma invertido e do carcinoma espinocelular, os exames gravados foram apresentados, em separado, a cinco otorrinolaringologistas não habituados ao método. Inicialmente, foram apresentadas imagens estáticas dos achados da EC que diferenciam o exame de um papiloma invertido schneideriano, do um exame de um carcinoma espinocelular. Após essa apresentação inicial, foram mostrados 11 exames, em ordem aleatória, sem apresentação prévia de história ou outros dados dos pacientes, para que cada examinador pudesse dar o diagnóstico para cada tumor, apenas com as imagens da EC.

4.4 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados e analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 16.0 para Machintosh. As prevalências de cada achado da EC foram comparadas entre os grupos, por meio do teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes quando os valores de p (probabilidade) eram menores que 0,05 (5%).

A associação entre cada achado à endoscopia de contato e o diagnóstico de

carcinoma espinocelular foi avaliada por cálculo da razão de chances (*odds ratio*) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, com auxílio do método de Woolf, com a fórmula $(a \times d)/(b \times c)$ (Hulley et al., 2007), e expressas, por convenção, como risco relativo. Quando um elemento da equação é igual a zero, no cálculo do risco relativo, é utilizada a fórmula de Woolf modificada por Haldane (Hulley et al., 2007): $[(2a + 1)(2d + 1)]/[(2b + 1)(2x + 1)]$.

A análise da acurácia da utilização endoscopia de contato para diagnóstico de carcinoma espinocelular, tomando-se como padrão-ouro o exame anatomopatológico, foi realizada por meio do cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos dos diferentes achados à endoscopia, de forma isolada ou em conjunto.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, dezenove eram do sexo masculino (86,37%) e 3 eram do sexo feminino (13,63%) com idade entre 29 e 89 anos, média de 61,5 anos. Treze pacientes receberam diagnóstico histológico de papiloma invertido schneideriano e foram incluídos no Grupo A (Tabela 1). Nove pacientes receberam diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular e foram incluídos no Grupo B. A idade média dos pacientes do Grupo B foi de 66,4 ($\pm 16,2$), enquanto que dos pacientes do Grupo A foi de 58,1 ($\pm 11,4$). Essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,17$). A prevalência de pacientes do sexo feminino foi de 1 (11,1%) no Grupo B e 2 (15,4%) no Grupo A. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=1,0$).

Tabela 1 – Descrição dos Grupos do estudo.

	Grupo A	Grupo B	P	Total (n = 22)
	Papiloma (n = 13)	Carcinoma (n = 9)		
Sexo				
Masculino	11 (84,6 %)	8 (88,9 %)		19 (86,4 %)
Feminino	2 (15,4 %)	1 (11,1 %)	1,0	3 (13,6 %)
Idade	58,1 \pm 11,4	66,4 \pm 16,2	0,17	61,5 \pm 13,8

Dados apresentados como média \pm desvio padrão e n (%). n – quantidade de pacientes; p - probabilidade

Os resultados histológicos do Grupo B são descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Diagnósticos histológicos nos pacientes do Grupo B.

Caso	Idade	Sexo	Diagnóstico histológico
1	86	M	Ca espinocelular pouco diferenciado
2	57	M	Ca espinocelular indiferenciado
3	69	M	Ca espinocelular pouco diferenciado
4	53	M	Ca espinocelular pouco diferenciado
5	74	M	Ca espinocelular moderadamente diferenciado
6	89	M	Ca espinocelular indiferenciado
7	67	M	Ca espinocelular bem diferenciado
8	66	M	Ca espinocelular bem diferenciado
9	37	F	Ca espinocelular bem diferenciado

M – masculino; F – feminino; Ca - carcinoma

As endoscopias de contato foram realizadas de forma satisfatória, em todos os 22 pacientes, sob anestesia tópica, inicialmente sem e depois com aplicação de azul de metileno. A média de duração de cada exame foi de aproximadamente três minutos, e variou de acordo com a colaboração de cada paciente. Pacientes que se mantiveram com o corpo e face imóveis possibilitaram um exame mais rápido, pois por mínimos que fossem, os movimentos dificultavam a fixação da imagem, principalmente quando utilizado o aumento de 150 vezes, e dificultaram a identificação de estruturas pelo examinador.

Quatro pacientes (44%) do Grupo B e dois pacientes (15%) do Grupo A apresentaram sangramento discreto e auto-limitado durante a realização da EC, sem impedir a conclusão do exame e sem necessidade de outras medidas para contenção do sangramento. Nenhum paciente apresentou grau de desconforto suficiente para impossibilitar o término do exame.

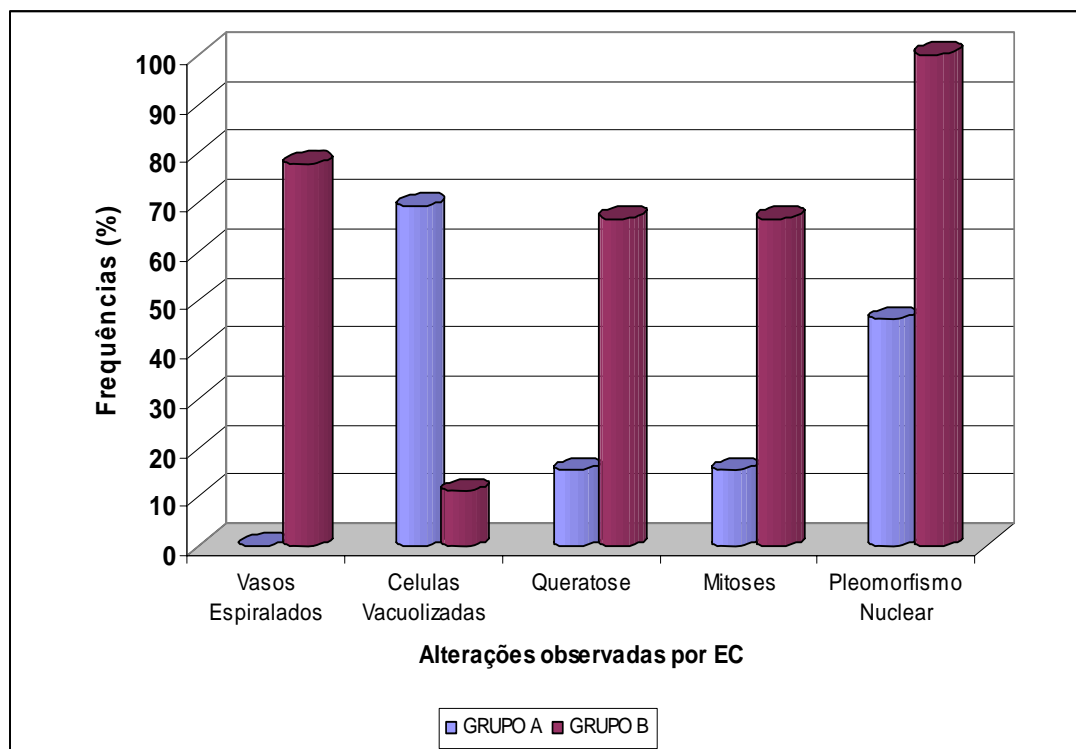
Após a captura digital, as imagens de cada exame foram analisadas e a prevalência de cada achado da EC tabuladas (Tabela 3) e comparadas entre si, para determinar se havia diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos (Gráfico 1).

Tabela 3 - Prevalência dos achados da EC de acordo com o grupo estudado.

Achados da EC	Grupo A	Grupo B	p	Total (n = 22)
	Papiloma Invertido (n = 13)	Carcinoma Espinocelular (n = 9)		
Vasos Atípicos	6 (46,2 %)	8 (88,9 %)	0,07	14 (63,6 %)
Vasos Espiralados	0 (0,0 %)	7 (77,8 %)	< 0,001	7 (31,8 %)
Células Vacuolizadas	9 (69,2 %)	1 (11,1 %)	0,01	10 (45,5 %)
Heterogeneidade celular	10 (76,9 %)	9 (100,0 %)	0,24	19 (86,4 %)
Cluster	7 (53,8 %)	8 (88,9 %)	0,17	15 (68,2 %)
Epitélio Respiratório	5 (38,5 %)	0 (0,0 %)	0,05	5 (22,7 %)
Queratose	2 (15,4 %)	6 (66,7 %)	0,03	8 (36,4 %)
Hiper Cromasia Celular	11 (84,6 %)	9 (100,0 %)	0,49	20 (90,9 %)
Anisocariose	7 (53,8 %)	9 (100,0 %)	0,05	16 (72,7 %)
Aumento relação C/N	7 (53,8 %)	5 (55,6 %)	1	12 (54,5 %)
Mitoses	2 (15,4 %)	6 (66,7 %)	0,03	8 (36,4 %)
Pleomorfismo Nuclear	6 (46,2 %)	9 (100,0 %)	0,02	15 (68,2 %)

N – quantidade de pacientes; p – probabilidade; C/N - citoplasma/núcleo

Gráfico 1– Frequências (em porcentagem) de alterações observadas por EC entre os grupos A e B que foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$)



Os riscos relativos (e respectivos intervalos de confiança de 95 %) para os achados da EC para o diagnóstico de carcinoma espinocelular estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Riscos relativos de cada achado da EC para diagnóstico do carcinoma espinocelular.

Achado da EC	Risco Relativo * (IC 95%)	p
Vasos Atípicos	9,3 (0,9 – 97,6)	0,07
Vasos Espiralados	81 (8,6 – 759)	< 0,001
Células Vacuolizadas	0,06 (0,01 – 0,6)	0,01
Heterogeneidade celular	0,5 (0,3 – 0,8)	0,24
Cluster	6,9 (0,7 – 71,7)	0,17
Epitélio Respiratório	0,08 (0,01 – 0,7)	0,05
Queratose	3,5 (1,2 – 10,3)	0,03
Hipercromasia Celular	4,1 (0,4 – 38,5)	0,49
Anisocariose	16,5 (1,9 – 140)	0,05
Aumento relação C/N	1,0 (0,4 – 2,9)	1
Mitoses	3,5 (1,2 – 10,3)	0,03
Pleomorfismo Nuclear	21,9 (2,6 – 187)	0,02

* Calculado para diagnóstico de carcinoma espinocelular; EC - Endoscopia de contato; IC - Intervalo de confiança; p - probabilidade; ep resp - epitélio respiratório; C/N - citoplasma/núcleo

Na análise realizada sem aplicação de corante sobre a lesão a EC mostrou:

- Presença de vasos atípicos, com paredes espessadas e tortuosas (Figura 8), em 46,2% dos pacientes do grupo A e em 88,9% dos pacientes do grupo B, com diferença estatisticamente não significante ($p=0,07$).
- Vasos espiralados (Figura 9) em 0% dos pacientes do grupo A e em 77,8% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente significante ($p<0,001$)



Figura 8 – Presença de vasos atípicos em um carcinoma espinocelular, visibilizado por EC. (magnificação de 60x, tecido não corado).

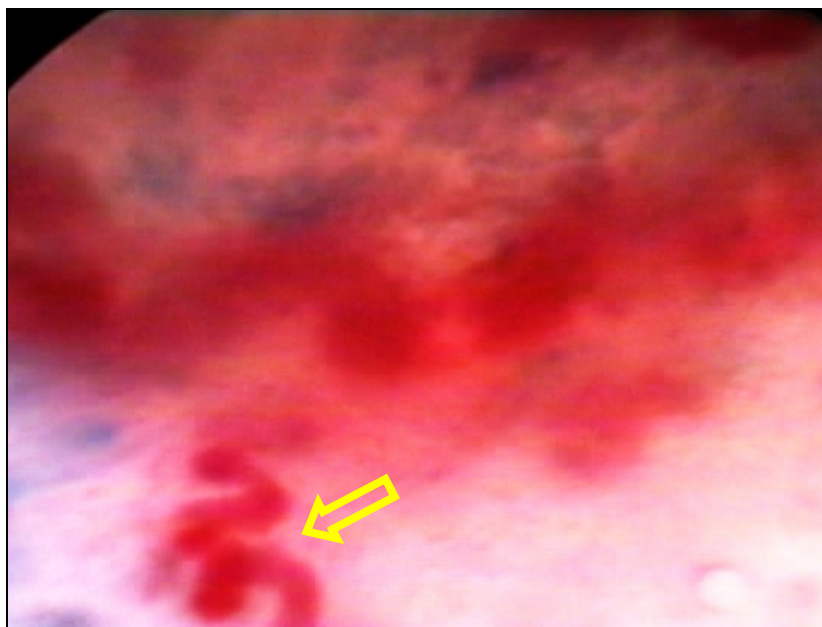


Figura 9 – Imagem de EC que mostra presença de vaso espiralado (seta) em carcinoma espinocelular em tecido corado. (magnificação de 150x)

Após a aplicação do corante na superfície da lesão, a EC mostrou:

- Presença de células vacuolizadas (Figura 10) em 69,2% dos pacientes do grupo A e em 11,1% dos pacientes do grupo B, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$).

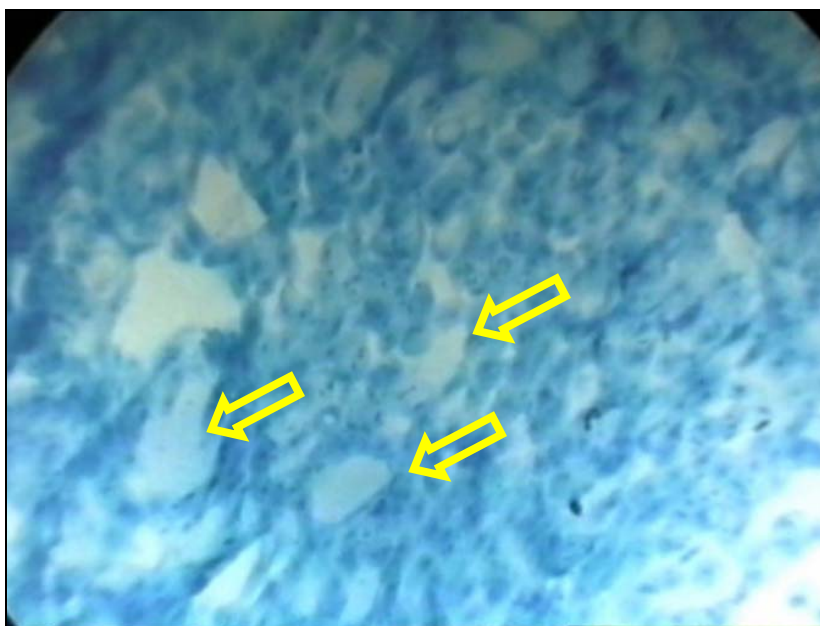


Figura 10 – Imagem de EC que mostra a presença de células vacuolizadas (setas) em papiloma invertido. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)

- Heterogeneidade celular em 76,9% dos pacientes do grupo A e em 100% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente não significativa ($p=0,24$).
- Aglomerados celulares (*clusters*) em 53,8% dos pacientes do grupo A e em 88,9% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente não significativa ($p=0,17$).

- Epitélio ciliado do tipo respiratório ou transicional em 38,5% dos pacientes do grupo A e inexistente em pacientes do grupo B, diferença estatisticamente não significativa ($p=0,05$).
- Queratose (Figura 11) em 15,4% dos pacientes do grupo A e em 66,7% dos pacientes do grupo B, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$).

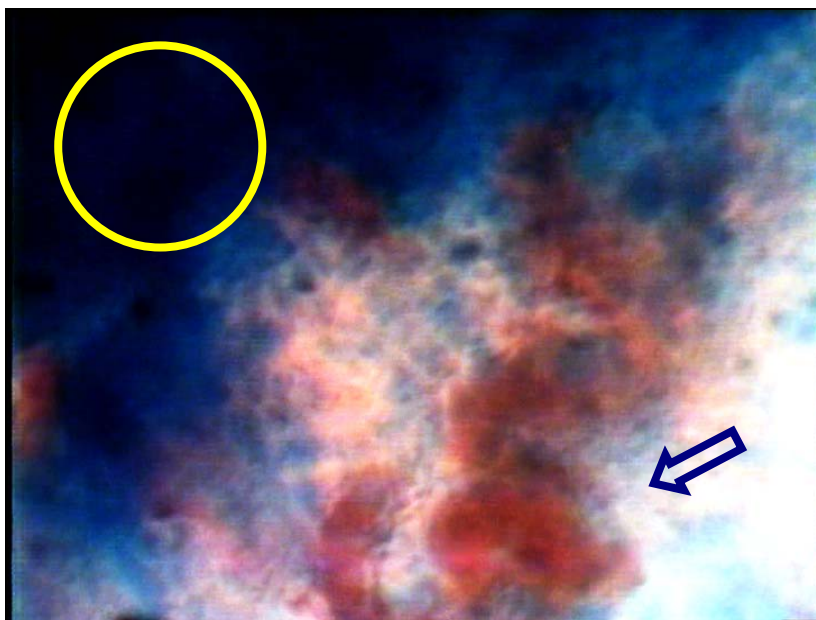


Figura 11 – Imagem de EC que mostra área de queratose (presença de material amorfo, corado e sem núcleos, na área do círculo). Nota-se presença de vaso espiralado (seta). (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)

- Hiperchromasia celular em 84,6% dos pacientes do grupo A e em 100% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente não significativa ($p=0,49$).

- Anisocariose ou diferença entre o tamanho dos núcleos celulares, em 53,8% dos pacientes do grupo A e em 100% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente não significativa ($p=0,05$).
- Aumento da relação entre o tamanho do núcleo sobre o citoplasma, por avaliação visual, em 53,8% dos pacientes do grupo A e em 55,6% dos pacientes do grupo B, e essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=1$).
- Presença de figuras de mitose (Figura 12) em 15,4% dos pacientes do grupo A e em 66,7% dos pacientes do grupo B, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$).

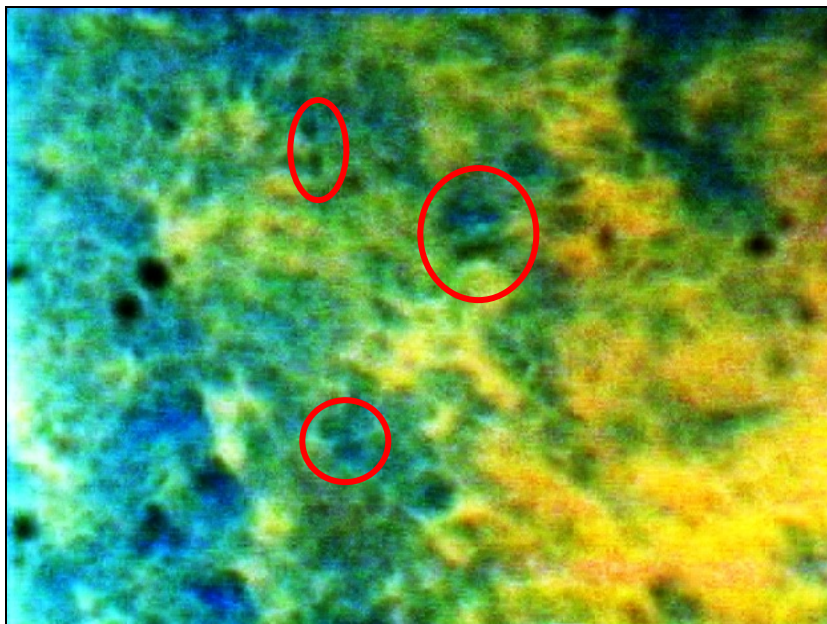


Figura 12 – Imagem de EC que mostra a presença de mitoses (áreas assinaladas com círculos circuladas), algumas atípicas, no carcinoma espinocelular. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)

- Pleomorfismo nuclear (Figura 13), diferença na forma entre núcleos celulares, em 46,2% dos pacientes do grupo A e em 100% dos pacientes do grupo B, diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$).

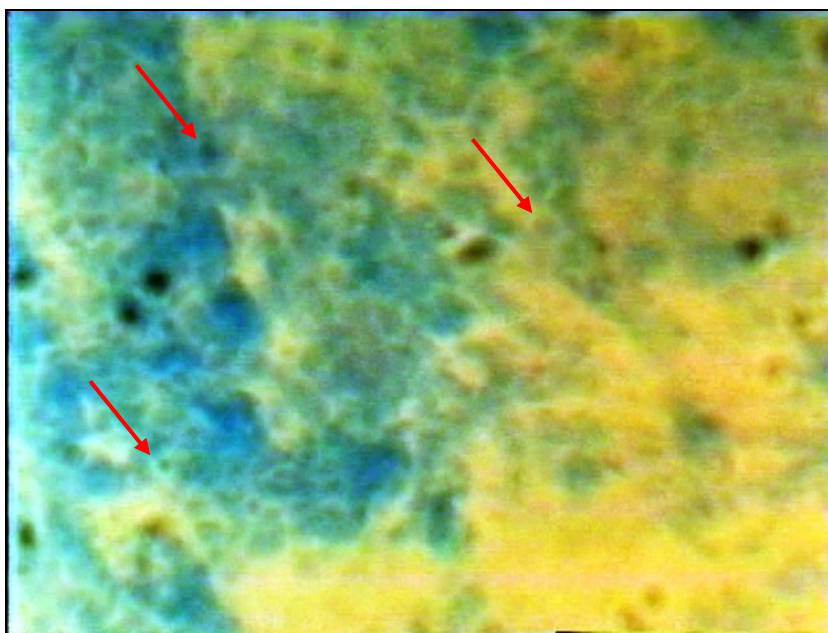


Figura 13 – Imagem de EC que mostra o pleomorfismo nuclear (ponta das setas) no carcinoma espinocelular. (magnificação de 150x, após aplicação de azul de metileno)

A análise da acurácia da presença dos achados da EC como preditores do diagnóstico de carcinoma espinocelular está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo para cada achado da EC em diagnóstico do carcinoma espinocelular.

Achado	S	E	VPP	VPN
Vasos Atípicos	88,9 %	53,8 %	61,5 %	87,5 %
Vasos Espiralados	77,8 %	100,0 %	100,0 %	86,7 %
Células Vacuolizadas	11,1 %	30,8 %	10,0 %	33,3 %
Heterogeneidade celular	100,0 %	23,1 %	47,4 %	100,0 %
Cluster	88,9 %	46,2 %	53,3 %	85,7 %
Epitélio Respiratório	0,0 %	61,5 %	0,0 %	47,1 %
Ausência de ep resp	100,0 %	38,5 %	100,0 %	52,9 %
Queratose	66,7 %	84,6 %	75,0 %	78,6 %
Hipercromasia Celular	100,0 %	15,4 %	45,0 %	100,0 %
Anisocariose	100,0 %	46,2 %	56,2 %	100,0 %
Aumento relação C/N	55,6 %	46,2 %	41,7 %	60,0 %
Mitoses	66,7 %	84,6 %	75,0 %	78,6 %
Pleomorfismo Nuclear	100,0 %	53,8 %	60,0 %	100,0 %

S - sensibilidade; E - especificidade; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; ep resp - epitélio respiratório; C/N - citoplasma/núcleo

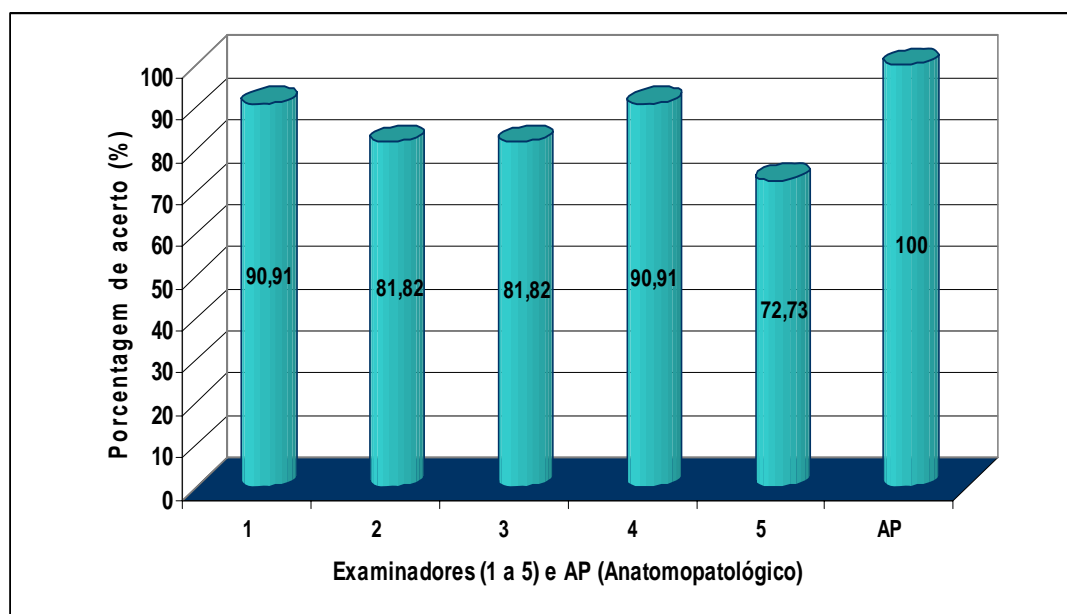
Um total de onze exames foi apresentado aos examinadores inexperientes a EC, sem quaisquer informações prévias sobre dados de história, exame físico ou exames complementares de cada caso, para que cada um fizesse o diagnóstico da lesão apenas com a imagem da EC. Antes da apresentação dos vídeos gravados para cada paciente, foram mostradas figuras de vasos espiralados, queratoses, anisocariose, mitoses e de pleomorfismo nuclear observados com maior frequência em nosso estudo no Grupo B e imagens de células vacuolizadas, vasos ramificados não atípicos e presença de epitélio respiratório observados no Grupo A.

Os resultados dos diagnósticos de cada examinador estão descritos na Tabela 6 e no Gráfico 2.

Tabela 6 – Resultados dos diagnósticos firmados pelos examinadores.

Caso	Exame Histológico	Examinador				
		1	2	3	4	5
1	CEC bem diferenciado	1	1	1	1	1
2	Papiloma invertido	1	1	1	1	0
3	CEC bem diferenciado	0	1	1	1	0
4	Papiloma invertido	1	1	1	1	1
5	Papiloma invertido	1	1	1	1	1
6	CEC pouco diferenciado	1	1	1	1	1
7	Papiloma invertido	1	1	1	1	1
8	Papiloma invertido	1	0	0	1	0
9	CEC moderadamente dif.	1	1	1	1	1
10	CEC bem diferenciado	1	1	1	1	1
11	Papiloma invertido	1	0	0	0	1
Total de acertos		10	9	9	10	8
		(90,9%)	(81,82%)	(81,82%)	(90,9%)	(72,73%)

CEC – Carcinoma espinocelular; 0 - erro; 1 - acerto

Gráfico 2 – Percentagem de acerto de cada examinador, incluindo o exame anatomopatológico como *gold standart*.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Dos 34 pacientes avaliados no presente estudo, apenas 22 foram incluídos. O número relativamente alto de exclusões iniciais ocorreu porque 12 pacientes apresentaram diagnóstico histológico diferente ao de carcinoma espinocelular e papiloma schneideriano invertido. Isto sugeriu que apenas os sintomas clínicos, o exame físico, o exame endoscópico nasal tradicional e a tomografia computadorizada não possibilitam um diagnóstico de certeza de uma lesão nasal unilateral suspeita de papiloma ou carcinoma. De fato, os sintomas clínicos do carcinoma espinocelular e do papiloma invertido podem ser semelhantes em alguns aspectos (Vrabec, 1994; Voegels et al., 2000), como a dor ou edema facial unilateral, epistaxes e epífora. A obstrução nasal unilateral, segundo Bielałowicz (1993) e Vrabec (1994), é o sintoma observado com maior frequência no papiloma invertido e, segundo Calderón-Garcidueñas et al. (2000), o sintoma mais frequente no carcinoma espinocelular. Por outro lado, Waldron et al. (2000) e Qureshi et al. (2006), descrevem a obstrução nasal com sintoma pouco prevalente no carcinoma espinocelular de seio maxilar.

Imagens tomográficas das duas lesões mostram que características como: presença de massa unilateral sólida em parede nasal lateral, com atenuação de partes moles; presença de áreas de calcificação dentro da lesão; e, presença de erosão óssea variável, são encontradas no papiloma invertido e no carcinoma espinocelular (Woodruff, Vrabec, 1994 e Hermans et al., 1999), e impossibilitam a diferenciação das duas lesões utilizando apenas esse exame.

A ressonância magnética nuclear do papiloma invertido, por sua vez, mostra imagem de tecido de partes moles com isossinal ou discreto hipersinal, às vezes com imagens de estrias curvilíneas com hipersinal em T2 e realce, após contraste, em T1, descritas por Ojiri et al. (2000) como convoluções cerebriformes. No carcinoma espinocelular a ressonância magnética nuclear também pode demonstrar tecido de partes moles com sinal intermediário, assim como realce após administração de gadolínio em T2, e é útil para estudo da extensão tumoral e diferenciação entre massa tumoral e tecido inflamatório. Até o momento, a ressonância magnética nuclear ainda não possibilita a diferenciação entre o papiloma invertido e carcinoma espinocelular, tratando-se de um exame de custo alto e ainda de difícil acesso em serviços públicos de saúde, justificando a não inclusão deste método em nosso estudo.

Dos 12 pacientes excluídos, 75% (9 pacientes) tiveram diagnóstico histológico de pólipos inflamatórios unilaterais. De fato, segundo Bateman et al. (2003), os pólipos inflamatórios unilaterais são o principal diagnóstico diferencial do papiloma schneideriano invertido, porém, o exame físico e endoscópico do pólipos unilaterais, em geral não se assemelha ao do carcinoma espinocelular (Quresh et al. 2006), e mostra que os pacientes com diagnóstico de pólipos inflamatórios provavelmente foram incluídos no estudo por suspeita clínica de papiloma invertido. Por outro lado, os pacientes cujo diagnóstico histológico foi de carcinoma adenóide cístico e melanoma maligno, cujos quadros clínicos e exame endoscópico assemelham-se ao de qualquer outro tumor nasal maligno (Calderón-Garcidueñas et al., 2000), provavelmente foram incluídos no estudo por suspeita de carcinoma espinocelular.

A quantidade elevada de exclusões também reforça o fato de que apenas o

exame anatomopatológico tradicional é capaz de fornecer, até o momento, um diagnóstico de certeza dessas lesões nasais estudadas e, por isso, a necessidade de desenvolvimento de novas técnicas, como a endoscopia de contato, para diagnóstico pouco invasivo e pré-operatório do carcinoma espinocelular nasossinusal e do papiloma invertido schneideriano.

A quantidade relativamente pequena de pacientes (22) inclusos no estudo, justifica-se por incidência reduzida das duas lesões nasais estudadas, que varia de 0,2/100.000 a 1,5/100.000 habitantes no papiloma invertido (Skolnick et al., 1966; Buchald et al., 1995) e 0,4-1 casos em 100.000 hab./ano no carcinoma espinocelular (Götte, Hörmann, 2004), e por tratar-se de um estudo prospectivo de tempo relativamente curto para captação de casos (26 meses), mesmo realizado em um centro de referência em otorrinolaringologia, com um volume considerável de consultas realizadas todos os meses.

Dentro da casuística inclusa no estudo, a proporção entre homens e mulheres do Grupo A foi de 5,5:1, e mostra uma diferença discreta das proporções descritas em literatura, que variam em torno de 2-4:1 (Vrabec, 1994; Busquets, Hwang, 2006). A média de idade do Grupo A foi de 58,1 anos, e de acordo com a média de idade de diagnóstico do papiloma invertido, segundo Mansell e Bates (2000).

Dos pacientes inclusos no Grupo B, a proporção de homens para mulheres foi de 8:1, semelhante à proporção de 2-4:11-18 descrita por Gras et al. (2007). A média de idade foi de 66,4 anos, também de acordo com a média de idade de diagnóstico do carcinoma espinocelular descrita em literatura, entre a quinta e sétima décadas de vida (Grau et al., 2001). Casos de carcinoma espinocelular com diagnóstico antes dos 40 anos são raros, porém, neste estudo foi incluso um caso de uma mulher de 37

anos, com história de tabagismo e papiloma schneideriano invertido reicidivante em parede nasal lateral, que evoluiu para malignização da lesão.

Dos nove pacientes inclusos no Grupo B, três receberam diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular bem diferenciado. De acordo com a descrição anatomopatológica clássica, nestes casos bem diferenciados de carcinoma espinocelular nasossinusal (Robin et al., 1979) é possível identificar células epiteliais escamosas, com frequentes áreas de queratinização ou formação de “pérolas de queratina”, e é difícil identificar figuras celulares atípicas e mitoses.

Três pacientes do Grupo B tiveram diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular pouco diferenciado e dois pacientes diagnóstico de carcinoma espinocelular indiferenciado. Nestes últimos dois casos o diagnóstico histológico foi firmado com auxílio de técnicas de imunohistoquímica. De acordo com a descrição anatomopatológica clássica. Nestes casos pouco diferenciados ou indiferenciados, torna-se difícil a identificação de células epiteliais escamosas ou de áreas de queratinização, porém, é frequente a observação de células atípicas e diversas figuras mitóticas. Apenas um caso do Grupo B teve diagnóstico anatomopatológico de carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado, cuja descrição histológica clássica pode variar entre as características do carcinoma espinocelular bem diferenciado e pouco ou indiferenciado.

O fato de todos os pacientes do estudo terem sido submetidos à EC, sem grande incômodo ou desconforto e sem sangramentos locais importantes, que impedissem o término do exame, mostra que o método pode ser realizado de forma confortável em ambiente ambulatorial, assim como há anos já é realizado o exame endoscópico nasal tradicional, com o aparelho óptico rígido de 4mm. Trata-se

também de método seguro tendo em vista que nenhum paciente incluso no estudo apresentou alguma complicação importante durante ou após o exame. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,1281$) no número de pacientes que apresentaram sangramento local discreto durante o exame, no grupo A e no grupo B, porém, acreditamos que a maior frequência de sangramento observada no Grupo B pode ser explicada por vascularização maior encontrada, de forma geral, no carcinoma espinocelular.

Para comparação das características encontradas em cada lesão estudada, optamos por tabular a presença ou ausência de cada característica, pois a EC é um exame dinâmico, que produz imagens semelhantes às aquelas de exames citológicos e não histológicos, o que torna difícil a comparação qualitativa entre as diversas características estudadas.

A realização da EC, inicialmente sem aplicação do corante de azul de metileno a 1%, permitiu a visualização satisfatória de estruturas vasculares submucosas e, em alguns casos, permitiu até a visualização de células endovasculares, como hemácias que se movimentavam dentro dos vasos.

Apesar de não termos observado diferença estatisticamente significativa na presença de vasos atípicos nas lesões ($p=0,07$), observamos vasos com paredes muito mais espessadas e tortuosas, com um padrão desordenado de distribuição e crescimento, nos pacientes do Grupo B, como já observado por Andrea e Dias (1995) por meio da EC em tumor nasal maligno (Figura 4). Esse padrão vascular observado poderia corresponder a achados que demonstram a neoangiogênese desordenada, decorrente da intensa liberação de fatores angiogênicos no carcinoma espinocelular (Cotran et al., 1996). Nos pacientes do Grupo A, observamos vasos apenas calibrosos

e pouco tortuosos, como já descritos por Romano et al. (2007). A presença de vasos atípicos apresentou risco relativo de 9,3 para diagnóstico de carcinoma, porém não significativa, de acordo com o intervalo de confiança. Apesar de uma sensibilidade de 88,9%, a presença de vasos atípicos apresentou apenas 53,8% de especificidade para o diagnóstico do carcinoma espinocelular.

A presença de vasos espiralados nos pacientes do Grupo B apontou diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$) em relação à ausência de vasos espiralados nos pacientes do Grupo A. O risco relativo foi de 81 para diagnóstico de carcinoma espinocelular, com intervalo de confiança significativo e especificidade de 100%. Esse tipo de formação vascular atípica e não ramificada já havia sido descrita como *corkscrew vessel*, e é um achado frequente e característico em pacientes com carcinoma espinocelular de cérvix uterino, submetidos à EC de cérvix e colposcopia (Hamou, 1983; Pickel, Winter, 2001; Wright, 2008). Apesar de não termos observado vasos espiralados nos pacientes com papiloma invertido schneideriano, não podemos concluir, apenas com este estudo, que se trata de um achado patognomônico de EC em carcinoma espinocelular, pois, em 22,2% dos pacientes do Grupo B esta alteração também não foi observada, que resultou em uma sensibilidade de apenas 77,8% para diagnóstico do carcinoma.

Com o uso de corante tópico de azul de metileno a 1% de aplicação tópica sobre as lesões estudadas, porém, foi possível observar a presença de células vacuolizadas em 69,23% dos pacientes do Grupo A e em apenas 11,11% dos pacientes do Grupo B, com $p=0,01$. Romano et al. (2007) já haviam demonstrado que a presença destas células vacuolizadas é um achado característico da EC no papiloma invertido schneideriano, podendo corresponder à armazenagem de glicogênio

intracelular ou, menos provável, a presença de micro cistos aprisionados sob a superfície. O único paciente do grupo B em que foi observada presença de células vacuolizadas possuía história de papiloma invertido que após diversas recidivas evoluiu com malignização da lesão, e então foi realizado o diagnóstico de carcinoma espinocelular. O risco relativo deste achado para o diagnóstico de carcinoma espinocelular foi de 0,06 com intervalo de confiança significativo.

A presença de heterogeneidade celular não teve diferença estatística ($p=0,24$) entre os grupos estudados. Isto provavelmente é causado por algumas características tumorais do papiloma invertido com infiltrado inflamatório discreto e algumas áreas de metaplasia epitelial superficiais, também presentes no carcinoma espinocelular, porém, com maior grau de infiltrado inflamatório e atipias celulares. Apesar disso, a presença de heterogeneidade celular mostrou uma sensibilidade 100% para diagnóstico de carcinoma espinocelular, com valor preditivo negativo de 100%.

A presença de aglomerados celulares (*clusters*) também não diferenciou estatisticamente a EC de cada lesão ($p=0,17$). O achado de aglomerados celulares na EC do papiloma invertido pode corresponder a células produtoras de muco. (Watanabe et al., 2003) A presença de aglomerados celulares no carcinoma espinocelular, contudo, pode corresponder a replicação desordenada de células escamosas não diferenciadas, em alguns casos, podendo haver mais de um núcleo em um único citoplasma (Robin et al., 1979). A sensibilidade da presença de aglomerados celulares para diagnóstico de carcinoma espinocelular foi de 88,9%, porém, com especificidade de apenas 46,2%.

Apesar da presença de epitélio respiratório ou transicional não ter sido observada em nenhum paciente do Grupo B, esta característica também não foi

estatisticamente significativa ($p=0,05$), porém, pode se afirmar que houve tendência para diferenciação das duas lesões. A presença deste achado ocorreu em apenas 38,46% dos pacientes do Grupo A, com especificidade de 61,5% para diagnóstico de carcinoma. Contudo, a ausência deste achado apresentou sensibilidade e valor preditivo positivo de 100% para diagnóstico de carcinoma. A identificação deste tipo de epitélio em pacientes com papiloma invertido pode ser explicada pela observação de áreas de edema, nas quais o epitélio da superfície da lesão ainda não foi modificado. De fato, Batsakis e Suarez, em 2001, já haviam descrito que a observação de epitélio colunar simples, muitas vezes ciliado, na superfície do papiloma invertido schneideriano, por meio do exame histológico tradicional é frequente.

A presença de queratose em 66,67% dos pacientes do grupo B foi estatisticamente diferente ($p=0,03$) em relação à presença queratose, em apenas 15,38% dos pacientes do grupo. A identificação de queratose pela EC apresentou com risco relativo de 3,5 para diagnóstico de carcinoma espinocelular com intervalo de confiança significativa e especificidade de 84,6%. Áreas de queratose apresentam-se no exame de EC como imagens de células com citoplasma corado com o azul de metileno, porém, sem núcleos visíveis (Andrea et al., 1997). Muitas vezes, as áreas de queratose podem apresentar-se como áreas de grupos celulares, sem um limite identificável entre as células, formando grandes placas amorfas coradas em azul (Andrea, Dias, 1995). Como já mencionado, a observação de áreas de queratinização é frequente no carcinoma espinocelular, porém, mais frequente nos casos bem diferenciados e menos frequentes nos casos pouco ou indiferenciados (Robin et al., 1979; Weber, Stanton, 1984; Mills, Fechner, 1989). Isso poderia justificar a ausência

deste achado em 33,33% dos casos do Grupo B, pois cinco pacientes receberam diagnóstico anatomopatológico de carcinoma espinocelular indiferenciado ou pouco diferenciado.

A presença de hiperchromasia celular não teve diferença estatística entre os grupos ($p=0,49$). Em nossa opinião, isso poderia ser explicado por causa do aumento da atividade nuclear em ambas as lesões, embora muito mais intensa nos casos de carcinoma espinocelular, nos quais existe replicação celular maior. Como optamos por verificar apenas a presença ou a ausência deste achado e não a intensidade do achado e grau de variação da hiperchromasia, observamos então a hiperchromasia na maior parte dos pacientes de ambos os grupos. Como todos os pacientes com carcinoma apresentaram hiperchromasia, o valor preditivo negativo do achado foi de 100%.

A presença de anisocariose, que significa variação no tamanho dos núcleos celulares, apresentou tendência para diferenciação das duas lesões, apesar de diferença não estatística ($p=0,05$). O risco relativo deste achado foi de 16,5 para diagnóstico de carcinoma, com intervalo de confiança significativo e valor preditivo negativo de 100%. A avaliação da presença ou ausência deste achado foi difícil por meio da EC, mesmo ao utilizar o aumento de 150 vezes do endoscópio de contato, pois, como já mencionado, a EC é um exame dinâmico, com campo de visão em movimento frequente, que torna difícil a comparação do tamanho de núcleos celulares. A anisocariose é um achado frequente na maioria dos exames citológicos de carcinomas e ocorre por causa dos aumentos diferentes de atividade de replicação genética dentro dos núcleos celulares (Cotran et al., 1996; Rubin et al., 2007).

A presença de células com núcleo grande, ou seja, a presença de aumento da

relação entre o citoplasma e o núcleo celular, não teve diferença estatística ($p=1$) entre os grupos. Essa semelhança entre os grupos pode ser justificada pelo de aumento da atividade nuclear em ambas as lesões, embora com maior intensidade no carcinoma espinocelular (Rubin et al., 2007) . O risco relativo e a acurácia deste achado também não foi significativa.

Apesar de estatisticamente diferentes ($p=0,03$), a presença de mitoses teve uma especificidade para diagnóstico de carcinoma espinocelular de apenas 84,6%, pois, em 15,4% dos casos de papiloma invertido pudemos observar figuras mitóticas, embora em número muito menor do que nos casos de carcinoma espinocelular. O risco relativo para o diagnóstico de carcinoma espinocelular foi de 3,5, com intervalo de confiança significativa. Devemos considerar, também, que figuras mitóticas são mais facilmente observadas em carcinomas espinocelulares com menor grau de diferenciação (Cotran et al., 1996; Ejaz, Wenig, 2005; Rubin et al., 2007) e, de fato, dos três casos do Grupo B, em que não observamos mitoses, dois eram bem diferenciados e apenas um pouco diferenciado.

Pleomorfismo nuclear ou, presença de núcleos de diversas formas foi observada por EC em todos os pacientes do Grupo B, diferindo estatisticamente dos pacientes do Grupo A ($p=0,02$). O risco relativo deste achado foi 21,9, com intervalo de confiança significativa e o valor preditivo negativo para diagnóstico de carcinoma espinocelular foi de 100%. Assim, como a anisocariose, a presença de pleomorfismo no carcinoma é causado por diferença de atividade nuclear em células de mesma linhagem e a presença de outros tipos celulares, como células inflamatórias (Cotran et al., 1996), o que pode justificar a presença de pleomorfismo em quase metade dos pacientes do Grupo A, e gerou uma especificidade de apenas 53,8% deste achado

para o diagnóstico de carcinoma espinocelular.

Dessa forma, estabelecemos que o achado mais frequente nos casos de papiloma invertido schneideriano e que diferiu dos casos de carcinoma espinocelular foi a presença de células vacuolizadas. A presença de epitélio respiratório, embora não tenha havido diferença estatística, apresentou risco relativo negativo para diagnóstico do carcinoma espinocelular.

Nos casos de carcinoma espinocelular nasossinusal, os achados mais frequentes e que diferiram dos casos de papiloma invertido foram: a presença de vasos espiralados; de queratose; de mitoses; e, de pleomorfismo nuclear. Apesar de não ter sido observada diferença estatística, a presença de anisocariose teve risco relativo, fortemente positivo para diagnóstico do carcinoma espinocelular por EC, assim como a ausência do achado de epitélio respiratório mostrou valor preditivo positivo de 100%, porém também sem diferença estatística.

Esses achados foram demonstrados em forma de figuras a cinco examinadores, para avaliação da reprodutibilidade do método como possível exame para diferenciação entre o papiloma invertido e o carcinoma espinocelular. Optamos por mostrar os exames a médicos otorrinolaringologistas que nunca haviam observado uma imagem de EC, para que pudéssemos analisar, além da capacidade da EC como método de diferenciação *in vivo* das duas lesões nasais, se os achados de cada lesão são passíveis de serem identificados em cada exame, mesmo por uma pessoa não habituada ao método.

Ao analisarmos os diagnósticos firmados por cada examinador, observamos que dois examinadores (Examinadores 1 e 4) erraram o diagnóstico de apenas um único caso, com porcentagem de acerto de 90,9%. Outros dois examinadores

(Examinadores 2 e 3) erraram o diagnóstico de dois casos, com porcentagem de acerto de 81,82% e apenas o Examinador 5 errou o diagnóstico de três casos, com porcentagem de acerto de 72,73%. A média geral de acerto dos cinco examinadores ficou em 84,64%.

Em nossa análise, os índices de acertos dos examinadores devem ser valorizados para uma futura validação da EC como método de diferenciação *in vivo* do papiloma invertido e do carcinoma espinocelular, pois, como já mencionado, nenhum examinador havia tido contato prévio com este método novo. Os achados da EC em cada lesão, apesar de certo grau de dificuldade, são passíveis de serem identificados por pessoas que nunca viram o exame, após uma explicação prévia com demonstração de imagens. Nossa observação é que achados como a morfologia dos vasos submucosos, presença de células vacuolizadas, ausência de epitélio respiratório e presença de queratose são identificados com mais facilidade do que achados como mitoses e pleomorfismo nuclear, pois estes últimos exigem análise da morfologia nuclear, o que implica em revisões repetidas das imagens do exame para identificação, e apontam para uma das possíveis limitações da EC, por causa do aumento máximo da imagem em 150 vezes.

De fato, ao analisarmos o índice de acertos por cada caso analisado, apenas dois examinadores acertaram o diagnóstico dos Casos 8 e 11, pois, ambos eram papilomas invertidos nos quais não observamos epitélio respiratório e apenas no Caso 11, observamos raras células vacuolizadas, o que provavelmente dificultou o diagnóstico correto dos examinadores. Contudo, no Caso 3, no qual dois examinadores erraram o diagnóstico de carcinoma espinocelular, era um caso no qual observamos vasos atípicos, porém não espiralados, e apenas algumas áreas de

queratose, o que pode ter levado estes dois examinadores a pensarem que se trata de um papiloma invertido.

Outro ponto que se deve ressaltar é que os examinadores não possuíam nenhum dado sobre a história, exame físico e exames complementares que os auxiliassem a firmar o diagnóstico de cada caso. Acreditamos que se esses dados fossem apresentados previamente aos examinadores, como seria em uma situação normal de um atendimento ambulatorial, com auxílio da EC como apenas mais um exame complementar, o índice de acerto de cada examinador provavelmente seria maior. Porém, como já mencionado, optamos por demonstrar apenas as imagens da EC para que pudéssemos avaliar a reprodutibilidade apenas do método diagnóstico, sem a interferência de outros dados.

Acreditamos que nosso estudo, por ter uma quantidade reduzida de casos analisados, deva ser utilizado como ponto de partida para outros estudos que envolvam um número maior de casos analisados de modo a estabelecer, da melhor forma, a acurácia real da EC como método de diagnóstico diferencial entre o papiloma invertido schneideriano e o carcinoma espinocelular nasossinusal. Não só entre estas duas lesões nasais, mas entre todas as outras lesões da cavidade nasossinusal passíveis de serem analisadas por este método. No futuro, será possível que o otorrinolaringologista dispense o exame anatomopatológico tradicional, para poupar o paciente em diversas situações, quando submetido aos riscos e desconfortos causados por biópsia tradicional e possivelmente para permitir que um diagnóstico histológico possa ser propiciado ao paciente por meio deste exame óptico ambulatorial simples.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Concluimos neste estudo que os achados da endoscopia de contato mais frequentes no papiloma invertido schneideriano foram: a hipercromasia celular; e, heterogeneidade celular e de células vacuolizadas.

No carcinoma espinocelular nasossinusal, os achados de endoscopia de contato mais observados foram: a heterogeneidade celular; hipercromasia celular; anisocariose; pleomorfismo nuclear; mitoses; queratose; e, vasos atípicos e vasos com formato em espiral.

Ao achados que diferiram entre as duas lesões estudadas, e apresentaram acurácia para possível diferenciação das lesões por meio da EC foram: células vacuolizadas no papiloma schneideriano invertido e vasos espiralados; queratose; mitoses; e, pleomorfismo nuclear no carcinoma espinocelular nasossinusal. Apesar não serem estatisticamente diferentes entre os grupos, a ausência de epitélio respiratório e a presença de anisocariose, apresentaram uma associação forte com o carcinoma espinocelular.

O alto índice de acerto em diagnósticos firmados por examinadores sem prática, apenas com as imagens da EC, nos leva acreditar que, após a realização de novos estudos com um número maior de casos analisados para determinar melhor a acurácia deste método, a EC possa ser usada como um exame rotineiro para diagnóstico diferencial, não invasivo, entre o papiloma invertido schneideriano e o carcinoma espinocelular nasossinusal.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIORÁFICAS¹

Alba JR, Armengot M, Díaz A, Pérez A, Rausell N, Basterra J. Inverted papilloma of the sphenoid sinus. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2002;56(4):399-402.

Andrea, M., Dias, O. *Atlas of Rigid and Contact. Endoscopy in Microlaryngeal Surgery.* Lippincott-Raven. Publishers, Philadelphia. 1995. págs. 68-72.

Andrea M, Dias O, Macor C, Santos A, Varandas J. Contact endoscopy of the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1997;117:307-11.

Andrea M, Dias O, Paço J. Endoscopic anatomy of the larynx. *Curr Opin Otol Head Neck Surg* 1994;2:271-5.

Bateman ND, Fahy C, Woolford, TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol.* 2003;117:1-9.

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

- Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: A Review. *Adv Anat Pathol*. 2001;8(2):53-64.
- Batsakis JG. Nasal (Schneiderian) papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:190-1.
- Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, et al. Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:558-63.
- Bernauer HS, Welkoborsky HJ, Tilling A, et al. Inverted papillomas of the paranasal sinuses and the nasal cavity: DNA indices and HPV infection. *Am J Rhinol*. 1997;11(2):155-60.
- Bielamowicz S, Calcaterra TC, Watson D. Inverting papilloma of the head and neck: the UCLA update. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109(1):71-6.
- Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, et al. Human papillomavirus (HPV) in sinonasal papillomas: a study of 78 cases using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Laryngoscope*. 1995;105:66-71.
- Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):476-82.

Calderón-Garcidueñas L, Delgado R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Apr;122(4):499-508.

Califano J, Koch W, Sidransky D, Westra WH. Inverted sinonasal papilloma. A molecular genetic appraisal of its putative status as a precursor to squamous cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2000;156:333-7.

Caplan LS, Hall I, Levine RS, Zhu K. Preventable risk factors for nasal cancer. *Ann Epidemiol.* 2000;10:186-91.

Carrau RL, Segas J, Nuss DW, Snyderman CH, Janecka IP, Myers EN, D'Amico F, Johnson JT. Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading the orbit. *Laryngoscope.* 1999;109(2 Pt 1):230-5.

Carriero E, Galli J, Fadda G, Di Girolamo S, Ottaviani F, Paludetti G. Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(2):68-71.

Chee LW, Sethi DS. The endoscopic management of sinonasal inverted papillomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(1):61-6.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins *Patologia estrutural e funcional.* 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 1996. págs. 213-68, 665-71.

- Dammann F, Pereira P, Laniado M, Plinkert P, Löwenheim H, Claussen CD. Inverted papilloma of the nasal cavity and the paranasal sinuses: using CT for primary diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(2):543-8.
- Das S, Kirsch CF. Imaging of lumps and bumps in the nose: a review of sinonasal tumours. *Cancer Imaging*. 2005;9(5):167-77.
- Deitmer T, Wiener C. Is there an occupational etiology of inverted papilloma of the nose and sinuses? *Acta Otolaryngol*. 1996;116:762-5.
- DeMonte F, Ginsberg LE, Clayman GL. Primary malignant tumors of the sphenoidal sinus. *Neurosurgery*. 2000;46(5):1084-91.
- Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(3):134-43.
- Fang SY, Yan JJ, Ohyama M. Immunohistochemistry of p53 in sinonasal inverted papilloma and associated squamous cell carcinoma. *Am J Rhinol*. 1998;12(2):119-24.
- Folz BJ, Werner JA. Contact endoscopy of the nose in patients with Rendu-Osler-Weber syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(1):45-8.

- Gaffey MJ, Frierson HF, Weiss LM, Barber CM, Baber GB, Stoler MH. Human papilloma virus and Epstein-Barr virus in sinonasal Schneiderian papillomas. An in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:475–82.
- Geisthoff UW, Sittel C, Plinkert PK. Contact endoscopic findings in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Head Neck.* 2006;28(1):56-63.
- Gerlinger I, Gobel G, Tóth E, Szanyi I, Weninger C. Primary carcinoma of the frontal sinus: a case report and a review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(5):593-7.
- Götte K, Hörmann K. Sinonasal malignancy: what's new? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2004;66(2):85-97.
- Gras Cabriezo JR, Sarandeses GA, Montserrat I, Gili JR, Orús Dotú C. Revision of carcinomas in paranasal sinuses. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(6):266-75.
- Grau C, Jakobsen MH, Harbo G, Svane-Knudsen V, Wedervang K, Larsen SK, Rytter C. Sino-nasal cancer in Denmark 1982-1991--a nationwide survey. *Acta Oncol.* 2001;40(1):19-23.
- Hamou JE. Microhysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26(2):285-301.

- Hamou JE. *Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy, text and Atlas*. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1991.
- Helsel JC, Bardales RH, Mukunyadzi P. Fine-needle aspiration biopsy cytology of malignant neoplasms of the sinonasal tract. *Cancer*. 2003;99(2):105-12.
- Hermans R, De Vuysere S, Marchal G. Squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Semin Ultrasound CT MR*. 1999;20(3):150-61.
- Hörmann K. Tumors of the nasal cavity and the paranasal sinuses: an update of current opinions and advances in etiology, diagnostic and therapy. *Otolaryngol Pol*. 2000;54(3):251-8. Review.
- Hulley SB, Cummings SR, Browser WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. 3rd ed., Lippincott, 2007.
- Hwang TZ, Jin YT, Tsai ST. EBER in situ hybridization differentiates carcinomas originating from the sinonasal region and the nasopharynx. *Anticancer Res*. 1998;18(6B):4581-4.
- Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses: a clinicopathologic study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80:192-206.

- Katori H, Nozawat A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18:300–305.
- Keleş N, Erdamar B, Kaur A, Değer K. p21, p53, and p27 Kip1 alterations in benign and malignant tumors of sinonasal epithelium. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(1):77-84.
- Kenady DE. Cancer of the paranasal sinuses. *Surg Clin North Am*. 1986; 66(1):119-31.
- 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;56(1):57-62
- Kraft M, Simmen D, Kaufmann T, Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1541-7.
- Lane AP, Bolger WE. Endoscopic management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(1):14-8.
- Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1548-56.

- 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.
- Lee JT, Bhuta S, Lufkin R, Castro DJ. Isolated inverting papilloma of the sphenoid sinus. *Laryngoscope*. 2003;113(1):41-4.
- Lesperance MM, Esclamado RM. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma. *Laryngoscope*. 1995; 105:178-83.
- Mansell NJ, Bates GJ. The inverted Schneiderian papilloma: a review and literature report of 43 new cases. *Rhinology*. 2000;38(3):97-101.
- 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.
- Mills SE, Fechner RE. "Undifferentiated" neoplasms of the sinonasal region: differential diagnosis based on clinical, light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features. *Semin Diagn Pathol*. 1989;6(4):316-28.
- Muir CS, Nectoux J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1980;5(3):195-211.

- Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K. Potentially distinctive features of sinonasal inverted papilloma on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(2):465-8.
- Olsen JH, Asnaes S. Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br J Ind Med*. 1986;43(11):769-74.
- Pak MW, Chow S, van Hasselt CA. The choice of chromogen and reliability of contact rhinoscopy in the irradiated nasopharynx. *J Laryngol Otol*. 2008;122(2):177-80.
- Pak MW, To KF, Leung SF, Van Hasselt CA. In vivo diagnosis of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma by contact endoscopy. *Laryngoscope*. 2002;112(8 Pt 1):1459-66.
- Pickel H, Winter R. Colposcopy of CIN and microinvasive cervical carcinoma. *Zentralbl Gynakol*. 2001;123(4):211-5.
- 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(3):201-5.
- Qureshi SS, Chaukar DA, Talole SD, Dcruz AK. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A Tata Memorial Hospital experience. *Indian J Cancer* 2006;43:26-9.

- Robin PE, Powell DJ, Stansbie JM. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1979;4(6):431-56.
- Romano FR, Voegels RL, Goto EY, Prado FA, Butugan O. Nasal contact endoscopy for the in vivo diagnosis of inverted schneiderian papilloma and unilateral inflammatory nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2007;21(2):137-44.
- Rubin E, Rubin R, Strayer DS, editors. *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. págs. 1269-75.
- Skolnick EM, Loewry A, Friedman JE. Inverted papilloma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol.* 1966;84:61-7.
- Svane-Knudsen V, Jørgensen KE, Hansen O, Lindgren A, Marker P. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. *Rhinology.* 1998;36(1):12-4.
- ‘T Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Leclerc A, Magnani C, Merler E, Tobías A, Boffetta P. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med.* 1999;36(1):101-7.

- Tomenzoli D, Castelnuovo P, Pagella F, Berlucchi M, Pianta L, Delù G, Maroldi R, Nicolai P. Different endoscopic surgical strategies in the management of inverted papilloma of the sinonasal tract: experience with 47 patients. *Laryngoscope*. 2004;114(2):193-200.
- Voegels RL, Angelico F, Moraes FV, Kii MA, Medeiros FW, Sennes LU, Butugan O. Papilomas Invertidos: Aspectos clínicos e cirúrgicos. *Rev Bras Otor*. 2000;66:18-20.
- von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(2):95-8.
- Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25-year study. *Laryngoscope*. 1994;104:582-605
- Vrabec DP. The inverted Schneiderian Papilloma: A Clinical and Pathological Study. *Laryngoscope*. 1975;85:186-220.
- Wai Pak M, To KF, Lee JC, Liang EY, van Hasselt CA. In vivo real-time diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in situ by contact rhinoscopy. *Head Neck*. 2005;7(11):1008-13.
- 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.

- Wardrop PJC, Sim S, McLaren K. Contact endoscopic of the larynx: a quantitative study. *J Laryngol Otol June*. 2000;114:437-40.
- Watanabe K, Ogura G, Tasaki K, Hoshi N, Suzuki T. Fine needle aspiration cytology of inverted sinonasal papilloma. *Acta Cytol*. 2003;47:99-101.
- Weber AL, Stanton AC. Malignant tumors of the paranasal sinuses: radiologic, clinical, and histopathologic evaluation of 200 cases. *Head Neck Surg*. 1984;6:761-76.
- Wei Zheng, Joseph K. McLaughlin, Wong-Ho Chow, Harvey T. Co Chien, and William J. Blot 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.
- 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.
- Woodruff WW, Vrabec DP. Inverted papilloma of the nasal vault and paranasal sinuses: spectrum of CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(2):419-23.
- Wright VC. Comprehensive colposcopy review: cervix, vagina, vulva and adjacent sites. CD-ROM. Houston: Biomedical Communications, 2008.

- Xiaoming H, Haiqiang M, Manquan D, Jianyong S, Yong S, Kela L, Xiaoman L, Tengbo H. Examination of nasopharyngeal epithelium with contact endoscopy. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2001;121(1):98-102.
- Yiotakis I, Gkoritsa E, Manolopoulos L, Kandiloros D, Korres S, Ferekidis E. Inverted papilloma of the sphenoid sinus: presentation of three cases. *Rhinology*. 2006;44(2):164-8.
- Yousem DM, Fellows DW, Kennedy DW, Bolger WE, Kashima H, Zinreich SJ. Inverted papilloma: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1992;185(2):501-5.
- Zhang D, Li J, Wu K, Ouyang W, Ding J, Liu ZG, Costa M, Huang C. JNK1, but not JNK2, is required for COX-2 induction by nickel compounds. *Carcinogenesis*. 2007;28(4):883-91.

APÊNDICES

APÊNDICE 1**APROVAÇÃO**

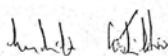
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.10.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **714/05**, intitulado: "Avaliação por endoscopia de contato de tumores nasais e de nasofaringe" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesa os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

Pesquisador (a) Executante: Dr. Flavio Augusto Passarelli Prado

CAPPesq, 13 de Outubro de 2005.


PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M () F ()
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº Apto:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP:..... TELEFONE: DDD () -

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO : M () F ()
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº Apto:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD () -

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO POR ENDOSCOPIA DE CONTATO DE TUMORES NASAIS E DE NASOFARINGE

PESQUISADOR: FLAVIO AUGUSTO PASSARELLI PRADO

CARGO/FUNÇÃO: MEDICO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 100701.

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE CLÍNICA OTORRINOLARINGOLÓGICA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO () RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa – **Analisar tumores do nariz através de um exame que não necessita de cortes, incisões ou retirada de tecido do organismo.**
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais – **A endoscopia nasal de contato já é utilizada em outras áreas do corpo humano, com laringe e útero. O endoscópio é um pequeno instrumento tubular cuja extremidade encosta no tecido a ser analisado, para que se possa enxergar quais as células que formam o tumor a ser estudado.**
3. desconfortos e riscos esperados – **O exame pode trazer um desconforto discreto, quando o endoscópio toca a mucosa nasal. O paciente deve ficar o maior tempo possível sem se mexer. Em raros casos, pode haver sangramento nasal, geralmente auto-limitado, que se resolve com medidas simples como manter o paciente em decúbito elevado e colocar compressas geladas na face. Em raríssimos casos (não existe descrição em literatura), pode ocorrer um sangramento nasal que necessite de colocação de tampão (Curativo dentro do nariz).**
4. benefícios que poderão ser obtidos – **Pode-se tentar chegar a diagnósticos de outras doenças presentes no nariz, além do tumor que está sendo estudado.**
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo – O paciente pode optar em não realizar o exame, pois o diagnóstico de certeza é dado somente pela biópsia do tumor.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

DR. FLAVIO A. P. PRADO – 3069-6286

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20.....

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)