



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma[☆]



Roland Zydrón^{a,*}, Andrzej Marszałek^{b,c}, Magdalena Bodnar^{a,b},
Paweł Kosikowski^{a,d}, Grażyna Greczka^a e Małgorzata Wierzbicka^a

^a Poznan University of Medical Sciences, Department of Otolaryngology and Oncological Laryngology, Poznan, Polônia

^b Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum, Department of Clinical Pathomorphology, Bydgoszcz, Polônia

^c Poznan University of Medical Sciences & Greater Poland Cancer Center, Oncologic Pathology and Prophylaxis Department, Poznan, Polônia

^d Poznan University of Medical Sciences, Department of Clinical Patomorphology, Poznan, Polônia

Recebido em 18 de janeiro de 2017; aceito em 28 de março de 2017

Disponível na Internet em 7 de outubro de 2017

KEYWORDS

Inverted papilloma;
Sinonasal tumors;
p16;
HPV;
Malignant
transformation;
Recurrences

Abstract

Introduction: Sinonasal inverted papilloma constitute relevant therapeutic problem due to destructive character of growth, tendency to recur and the possibility of malignant transformation. Therefore, many attempts to identify risk factors for inverted papilloma occurrence have been undertaken, as well as research to find markers that would allow for the earlier detection of tumors and the application of adequate therapy. A widely known risk factor of inverted papilloma is HPV infection. One of the markers of HPV infection and the ongoing effect of this change (although arousing some controversy) is the expression of the p16 protein.

Objective: The aim of the study was to analyze the correlation between the expression of p16 as a surrogate of HPV infection in analyzed histopathological material and epidemiological variables, recurrences or malignant transformation.

Methods: The retrospective study includes a group of 53 patients (18 women and 35 men) undergoing treatment for sinonasal inverted papilloma in the period of 2002–2012. The intensity of the p16 protein in histopathological material was scored as: 0–no expression, 1–diffuse expression (borderline) and 2–positive expression; or 0–no expression/diffuse expression (borderline); 1–positive expression. The Ethics Committee agreement was obtained (1089/12; 245/13).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.011>

[☆] Como citar este artigo: Zydrón R, Marszałek A, Bodnar M, Kosikowski P, Greczka G, Wierzbicka M. The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:338–43.

* Autor para correspondência.

E-mail: rolandpoz@gmail.com (R. Zydrón).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Papiloma invertido;
Tumores nasossinusais;
p16;
HPV;
Transformação
maligna;
Recorrências

Results and conclusion: There was no statistically significant relationship between the expression of p16 and the age of patients, cigarette smoking, tumor location, tumor staging according to the Krouse and Cannady classification, the presence of dysplasia or the occurrence of relapse. © 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Análise da expressão da proteína p16 em um grupo de 53 pacientes tratados para papiloma invertido nasossinusal**Resumo**

Introdução: Papiloma invertido nasossinusal constitui um problema terapêutico relevante devido ao caráter destrutivo do crescimento, a tendência à recorrência e a possibilidade de transformação maligna. Assim, muitas tentativas têm sido realizadas para identificar fatores de risco para ocorrência de papiloma invertido, bem como pesquisas para encontrar marcadores que permitam a detecção precoce de tumores e a utilização de terapia adequada. Um fator de risco amplamente conhecido de papiloma invertido é a infecção pelo HPV. Um dos marcadores da infecção por HPV e do efeito contínuo dessa alteração (embora suscite alguma controvérsia) é a expressão da proteína p16.

Objetivo: Analisar a correlação entre a expressão de p16 como um substituto da infecção pelo HPV no material histopatológico analisado e as variáveis epidemiológicas, recorrências ou transformação maligna.

Método: O estudo retrospectivo inclui um grupo de 53 pacientes (18 mulheres e 35 homens) submetidos a tratamento para papiloma invertido nasossinusal de 2002 a 2012. A intensidade da expressão da proteína p16 no material histopatológico foi pontuada como: 0 - sem expressão, 1 - expressão difusa (limite) e 2 - expressão positiva; ou 0 - sem expressão/expressão difusa (limite); 1 - expressão positiva. O Comitê de Ética aprovou o estudo (1.089/12; 245/13).

Resultados e conclusão: Não houve relação estatisticamente significativa entre a expressão de p16 e a idade dos pacientes, o tabagismo, a localização tumoral e o estadiamento tumoral de acordo com a classificação de Krouse e Cannady, presença de displasia ou ocorrência de recidiva.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os papilomas invertidos (PI) nasossinusais desenvolvem-se a partir do epitélio ciliado e cobrem a cavidade nasal e os seios paranasais, chamados de membrana schneideriana. Constituem 0,4% a 4,7% dos tumores nasossinusais.¹ A membrana schneideriana é um revestimento epitelial semelhante em estrutura ao epitélio respiratório do trato respiratório inferior, mas, diferentemente desse tecido, é derivada do ectoderma, e não da endoderme. O epitélio schneideriano é composto de uma única camada de células ciliadas cilíndricas, com uma pequena quantidade de células caliciformes. Os PI são formados por epitélio hiperplásico que cresce endofiticamente no estroma subjacente. Os crescimentos epiteliais são limitados pela membrana basal. O epitélio que forma o PI é constituído desde poucas até várias camadas de células do tipo de epitélio colunar escamoso, de transição e/ou ciliado. Geralmente, uma mistura de células caliciformes também é visível. O PI é caracterizado por um baixo número de mitoses (localizadas principalmente perto da

base). Às vezes, observam-se queratose superficial (10% -20% dos casos) e displasia intraepitelial (5% -10% dos casos).²

O fator de risco para PI mais conhecido é a infecção pelo HPV.³⁻⁶ Os outros fatores considerados de risco para o desenvolvimento de PI são: infiltração inflamatória,⁷ fumaça de soldagem e vapores de solventes orgânicos.⁸

A manutenção do fenótipo transformado, dependente da infecção de alto risco do papilomavírus humano (hrHPV), é causada principalmente pela expressão de dois oncogenes virais, E6 e E7. A proteína hrHPV E6 inicia a carcinogênese pela sua capacidade de ter como alvo a p53. O complexo de ubiquitina-ligase E6/UBE3A (E6-AP) tem como alvo a TP53 para ubiquitinação e degradação proteossômica. Além disso, o hrHPV E6 ativa a telomerase (TERT) para regular a adesão celular e a proliferação descontrolada.⁹

A proteína hrHPV E7 inicia a carcinogênese por degradação e inativação da proteína supressora de tumor de retinoblastoma (RB1), impede-a de se ligar ao fator de transcrição E2F, promove assim a progressão do ciclo celular.¹⁰ Acredita-se que a ativação de E2F pela hrHPV

E7 estimula a expressão do supressor tumoral p16^{INK4A}. O supressor tumoral p16^{INK4A} inibe a atividade de CDK4/CDK6 e restaura a formação de complexos com ciclinas do tipo D (CCND). A inibição de CDK4/6 provoca o acúmulo de supressor tumoral RB1 hipofosforilado ativo, o que desencadeia a interrupção do ciclo celular de G1 pela formação de complexo repressor com fatores de transcrição E2F/DP.¹⁰

Estudos recentes sugerem que um dos principais marcadores/determinantes carcinogênicos da degradação de RB1 causado pelo HPV E7 de alto risco é a expressão de p16^{INK4A}, enquanto que as proteínas de baixo risco HPV E7 não desencadeiam o p16^{INK4A}.¹¹

Uma abordagem de rastreamento geral consistente com a descoberta de que a expressão de p16^{INK4A} é um biomarcador, especificamente para lesões e cânceres infectados com HPV de alto risco, é a avaliação de produtos proteicos do gene supressor de tumor p16^{INK4A}, também chamado de p16.

O objetivo do estudo foi analisar a correlação entre a expressão da p16 como um substituto da infecção pelo HPV em material histopatológico analisado e as variáveis epidemiológicas, recidivas ou transformação maligna em um grupo de 53 indivíduos tratados devido a PI.

Método

O estudo retrospectivo incluiu 53 pacientes (18 mulheres e 35 homens) submetidos a tratamento para PI nasossinusal de 2002 a 2012 em uma única instituição.

Os exames histopatológicos foram feitos por três patologistas experientes e o consenso sobre a forma de descrever as avaliações foi determinado antes do início do estudo.

Os blocos de parafina foram cortados com micrótomo rotativo manual (AccuCut, Sakura, Torrance, EUA) em seções de parafina de 4 µm de espessura e colocados em lâminas extra-adesivas (SuperFrostPlus, MenzelGlasser, Braunschweig, Alemanha). O procedimento imuno-histoquímico foi padronizado com uma série de reações de controle positivos e negativos em seções de tecido fixados em formol e embebidos em parafina.

A coloração imuno-histoquímica foi feita com o sistema automático de processamento de lâminas Benchmark GX Platform (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EUA) com anticorpo monoclonal primário de camundongo CIntec[®] p16 (clone E6H4TM, cat. N. 705-4713; Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EUA) e o sistema de visualização UltraView DAB IHC Detection Kit (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EUA), recomendado pelo fabricante. Finalmente, as lâminas foram desidratadas, limpas em série de xilenos e cobertas com Tissu-Tek (Sakura, Japão).

Os patologistas que avaliaram a expressão imuno-histoquímica dos antígenos examinados trabalharam independentemente e foram cegados para os dados clínicos e outros dados dos pacientes. A intensidade de expressão da proteína p16 foi classificada como: 0 - sem expressão, 1 - expressão difusa (limitrofe) e 2 - expressão positiva; ou 0 - sem expressão/expressão difusa (limitrofe); 1 - expressão positiva.

O Comitê de Ética aprovou o estudo (1089/12; 245/13).

Resultados

A idade dos pacientes variou de 29-80 anos; média: 53,72 (mulheres 40-75, média: 58,2, homens 32-80, média: 51,4). Não houve correlação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes e a expressão da p16 ($p=0,3015$) (tabela 1).

A duração média dos sintomas foi de 17,6 meses (0-120). Em 75% dos casos, a duração foi inferior a 24 (tabela 1).

No grupo analisado, a porcentagem de pacientes com expressão completa da p16 foi de 37,64% e 84,91%, considerando também a expressão limitrofe.

Dos pacientes, 25 (47,16%) relataram histórico de tabagismo. A porcentagem de fumantes no grupo de pacientes com expressão da p16 e no grupo de pacientes com expressão difusa/sem expressão foi semelhante (45% vs. 48%). Não houve correlação estatisticamente significativa entre o tabagismo e a expressão da proteína p16 (tabela 1).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a localização do tumor e a expressão da p16; entretanto, a porcentagem de pacientes com expressão completa da p16 foi maior no caso de alterações que se espalharam além da cavidade nasal e, portanto, com doença mais avançada (tabela 2).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o estadiamento tumoral de acordo com a classificação de Krouse¹² e a expressão da p16 (tabela 3). No entanto, a proporção de pacientes com p16+ foi maior no grupo de pacientes com tumores T2 (56%) e T3 (39%) do que em pacientes com alterações iniciais (T1-27%). A baixa porcentagem (20%) de pacientes com p16+ no grupo T4 pode ser o resultado do fato de esse ser um grupo pequeno ($n=5$).

De acordo com a classificação de Cannady,¹³ 20 (37,74%) pacientes apresentavam um tumor classificado como A, 28 (52,83%) B e três (5,66%) C. A porcentagem de pacientes com expressão completa da proteína p16 em cada grupo foi de 40%, 34% e 33%, respectivamente.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a ocorrência de displasia e a expressão da p16. A porcentagem de pacientes com displasia no grupo p16+ foi de 45% (tabela 4).

Em cinco (9,43%) pacientes foi observada transformação para carcinoma de células escamosas. Nesse grupo, um paciente apresentou expressão completa da p16, dois apresentaram expressão limitrofe e os dois últimos tinham ausência total de expressão da p16.

O tempo médio de seguimento foi de 51 meses (4,5 a 154). Cada paciente foi encaminhado para visitas regulares de *check-up*. Doze deles (22,6%) não aderiram ao encaminhamento.

A recidiva ocorreu em 25 (47,17%) pacientes. O tempo médio de recorrência foi 36,9 meses (2,6 meses-9,6 anos). A porcentagem de doentes com expressão total da p16 no grupo de recorrência foi de 36%. Não houve correlação estatisticamente significativa entre a incidência de recorrência e a expressão da p16 ($p=0,21872$). Entre os 25 pacientes com recorrência, 20 foram submetidos à reoperação; cinco pacientes foram desqualificados para cirurgia por causa da má condição geral.

Em um grupo de 20 pacientes após a reoperação, a segunda recorrência ocorreu em cinco casos (25,0%); o tempo médio de recorrência foi de 12 meses.

Tabela 1 Sexo, tabagismo, duração dos sintomas e idade dos pacientes em grupos p16 positivo e negativo

Número de pacientes	p16-(NEG)		P16 +(POS)		Valor do teste		p
Sexo	F	M	F	M	Chi ² (1) = 1,15		0,2835
	13	20	5	15			
Tabagismo	Sim	Não	Sim	Não	Chi ² (1) = 0,061		0,8049
	16	17	9	11			
Duração dos sintomas	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	T(51) = 0,221493		0,825593
	24	9	12	8			
Idade	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	T(51) = 1,112518		0,271132
	17	16	9	11			
Número de pacientes	p16 (NEG)-		p16 limítrofe (NEG)		p16+(POS)		p
Sexo	F	M	F	M	F	M	0,55787
	3	5	10	15	5	15	
Tabagismo	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	0,96541
	4	4	12	13	9	11	
Duração dos sintomas	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	0,4817
	6	2	15	10	12	8	
Idade	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	Abaixo da média	Acima da média	0,3015
	6	2	9	16	9	11	

Tabela 2 Localização do tumor nos grupos p16 positivo e negativo

Número de pacientes	Cavidade nasal	Cavidade nasal + seio maxilar	Cavidade nasal + etmoide	Outras localizações	Valor do teste	p
p16- (NEG)	8 (15,09%)	7 (13,21%)	8 (15,09%)	10 (18,87%)	Chi ² (3) = 0,763	0,85823
p16+ (POS)	3 (5,66%)	4 (7,55%)	6 (11,32%)	7 (13,21%)		
p16- (NEG)	1 (1,89%)	1 (1,89%)	1 (1,89%)	5 (9,43%)	0,44422	
p16 limite (NEG)	7 (13,21%)	6 (11,32%)	7 (13,21%)	5 (9,43%)		
p16+ (POS)	3 (5,66%)	4 (7,55%)	6 (11,32%)	7 (13,21%)		

Tabela 3 Estadiamento de acordo com a classificação de Krouse nos grupos p16 positivo e negativo

Número de pacientes	T1	T2	T3	T4	Valor do teste	p
p16- (NEG)	8 (15,09%)	4 (7,55%)	17 (32,08%)	4 (7,55%)	Chi ² (3) = 2,427	0,48865
p16+ (POS)	3 (5,66%)	5 (9,43%)	11 (20,75%)	1 (1,89%)		
p16- (NEG)	1 (1,89%)	1 (1,89%)	4 (7,55%)	2 (3,77%)	0,54503	
p16 limite (NEG)	7 (13,21%)	3 (5,66%)	13 (24,53%)	2 (3,77%)		
p16+ (POS)	3 (5,66%)	5 (9,43%)	11 (20,75%)	1 (1,89%)		

Tabela 4 Ocorrência de displasia nos grupos p16 positivo e negativo

Grau de displasia	Sem displasia	I	II	III	Valor do teste	p
p16- (NEG)	21 (39,62%)	9 (16,98%)	1 (1,89%)	2 (3,77%)	Chi ² (3) = 6,944	0,07371
p16+ (POS)	11 (20,75%)	4 (7,55%)	5 (9,43%)	0 (0,0%)		
Todos	32 (60,38%)	13 (24,53%)	6 (11,32%)	2 (3,77%)		
Grau de displasia	Sem displasia	I	II	III	Razem	p
p16- (NEG)	4 (7,55%)	2 (3,77%)	1 (1,89%)	1 (1,89%)	8 (15,09%)	0,15801
p16 limite (NEG)	17 (32,08%)	7 (13,21%)	0 (1,89%)	1 (1,89%)	25 (47,17%)	
p16+ (POS)	11 (20,75%)	4 (7,55%)	5 (9,43%)	0 (0,0%)	20 (37,74%)	
Todos	32 (60,38%)	13 (24,53%)	6 (11,32%)	2 (3,77%)	53 (100%)	

Discussão e conclusão

Em estudos científicos, com a consulta “papiloma invertido”, 1.478 publicações indexadas foram encontradas; “papiloma invertido HPV” resultou em 126 publicações; e “papiloma invertido p16” identificou 19 publicações.

O papel da infecção pelo HPV no câncer de colo do útero, bem como em cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, bexiga, mama e muitos outros, tem sido comprovado.⁵ A porcentagem de HPV+ entre os pacientes com PI variou entre 38% e 63%.^{4,14-16}

Syrjänen et al. fizeram uma pesquisa de metaanálise sobre a infecção pelo HPV entre pacientes com papiloma nasossinusal (nota-se que esse é um conceito mais amplo do que o PI, inclui papiloma fungiforme, cilíndrico [oncocitário] e invertido). Eles analisaram 1.956 casos, dos quais 38,8% foram identificados como HPV-positivos (37,8% no subgrupo PI). As diferenças na porcentagem de pacientes HPV-positivos em diferentes subgrupos foram explicadas pela estrutura histológica diferente.⁴

A taxa de recorrência do PI é estimada entre 15% e 20%.^{17,18} Os tumores recorrentes tendem a

ser mais “agressivos”, com maior tendência a novas recorrências.^{19,20} A infecção pelo HPV parece ser um fator de risco para o PI recorrente.²¹

A expressão da proteína p16INK4a é considerada como o expoente da infecção por HPV, mas há relatos que contradizem essa tese. Yamashita et al. detectaram a sobre-expressão de p16INK4a em apenas 1/4 dos pacientes HPV+ com carcinoma de células escamosas, mas em 80% dos casos de HPV+ com PI, sem apresentar correlação estatisticamente significativa. Os autores concluem que p16INK4a não pode ser considerada um marcador substituto de infecção pelo HPV no PI.¹⁴

A displasia intraepitelial é encontrada em 5%-10% dos papilomas invertidos. Não há fatores histológicos claros que indiquem um risco maior de transformação maligna; entretanto, entre as características potenciais, é mencionada a presença de displasia intraepitelial (média e alta), assim como a presença de disqueratose e queratose superficial no papiloma.²²

A forma mais comum de transformação maligna do papiloma invertido é o carcinoma de células escamosas; menos frequentemente, o adenocarcinoma. O carcinoma de células

pequenas é uma forma rara de malignidade. O carcinoma de células escamosas derivado do PI é normalmente caracterizado por um elevado grau de diferenciação e, portanto, tem um melhor prognóstico do que outros carcinomas de células escamosas nasossinais. Mesmo no caso de alterações avançadas, as metástases linfáticas avançadas são raras.²³

São considerados fatores de transformação maligna do PI a infecção pelo HPV, especialmente HPV de alto risco (HPV-16 ou HPV-18);^{5,14} tabagismo;²⁴ sobre-expressão da p53;^{25,26} sobre-expressão da Ki-67;²⁶ sobre-expressão da ciclooxigenase-2;²⁷ alto grau de hiperqueratose; índice mitótico elevado; ausência de pólipos inflamatórios e neutrófilos; e presença de células plasmáticas.²⁸ Acredita-se que a malignidade acompanha mais frequentemente o PI bilateral.²⁸ Apesar de pesquisas intensas, certos preditores e biomarcadores de malignidade ainda não foram encontrados.²³ No grupo analisado, a transformação maligna em carcinoma espinocelular ocorreu em cinco pacientes (um paciente com expressão total da p16+ dois com expressão limítrofe e dois sem expressão da p16).

Zhao et al. Fizeram uma metanálise que incluiu 31 estudos que exploram a relação entre a infecção pelo HPV e a transformação maligna do PI, confirmaram uma associação estatisticamente significativa, especialmente para o HPV-18.⁵

As características clínicas do PI provavelmente levarão a mais pesquisas que irão permitir a identificação de melhores marcadores. Uma característica desejável seria não apenas um grupo definido com um risco aumentado de PI, mas também a identificação de pacientes com PI já diagnosticado com maior risco de recorrência e transformação maligna. Isso é especialmente importante na escolha dos métodos de tratamento, bem como na regulação do seguimento pós-operatório.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Szyfter W. Nowotwory w Otorinolaryngologii. Termedia. 2015:133-4.
2. Barnes L. Schneiderian papillomas and non-salivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol*. 2002;15:279-97.
3. Kim J-Y, Yoon J-K, Citardi MJ, Batra PS, Roh H-J. The prevalence of human papilloma virus infection in sinonasal inverted papilloma specimens classified by histological grade. *Am J Rhinol*. 2007;21:664-9.
4. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013;123:181-92.
5. Zhao R-W, Guo Z-Q, Zhang R-X. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;79:36-43.
6. Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol*. 2003;56:174-81.
7. Roh H-J, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2004;18:65-74.
8. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonso S, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2013;70:703-8.
9. Mürger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004;78:11451-60.
10. Munger K, Jones DL. Human papillomavirus carcinogenesis: an identity crisis in the retinoblastoma tumor suppressor pathway. *J Virol*. 2015;89:4708-11.
11. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15:1319-31.
12. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2000;110:965-8.
13. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh H-J, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope*. 2007;117:1283-7.
14. Yamashita Y, Hasegawa M, Deng Z, Maeda H, Kondo S, Kyuna A, et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53, and p16(INK4a) in sinonasal diseases. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:23.
15. Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR. Presence of human papillomavirus predicts recurrence of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:49-55.
16. Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:558-63.
17. Kim D-Y, Hong S-L, Lee CH, Jin H-R, Kang JM, Lee B-J, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study. *Laryngoscope*. 2012;122:487-94.
18. Gu F-M, Zhang L-S. Clinical outcomes of endoscopic and open resection of recurrent sinonasal inverted papilloma. *J Craniofac Surg*. 2014;25:1090-3.
19. Lee T-J, Huang S-F, Lee L-A, Huang C-C. Endoscopic surgery for recurrent inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2004;114:106-12.
20. Sciarretta V, Fernandez IJ, Farneti P, Pasquini E. Endoscopic and combined external-transnasal endoscopic approach for the treatment of inverted papilloma: analysis of 110 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:1953-9.
21. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol*. 2008;2:49-59.
22. Lester DR, Thompson MD, Bruce M, Wenig MD. *Diagnostic Pathology: Head and Neck*, 1. Amrisys Publishing Inc.; 2011. p. 53.
23. Yu HX, Liu G. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: a retrospective analysis of 32 cases. *Oncol Lett*. 2014;8:2637-41.
24. Hong S-L, Kim B-H, Lee J-H, Cho K-S, Roh H-J. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013;123:1087-91.
25. Gujrathi C, Pathak I, Freeman J, Asa S. Expression of p53 in inverted papilloma and malignancy associated with inverted papilloma. *J Otolaryngol*. 2003;32:48-50.
26. Bura M, Seiwert S, Vladika I, Perović D, Nagy P, Corić M, et al. Possible prognostic significance of p53 and Ki 67 in inverted sinonasal papilloma. *Coll Antropol*. 2007;31:545-9.
27. Lee G-H, Yoon Y-H, Kim YM, Yeo M-K, Liang ZL, Kim J-M, et al. Pattern of expression of cyclooxygenase-2 in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:585-9.
28. Wormald PJ, Ooi E, van Hasselt CA, Nair S. Endoscopic removal of sinonasal inverted papilloma including endoscopic medial maxillectomy. *Laryngoscope*. 2003;113:867-73.