



ARTIGO ORIGINAL

## Papiloma invertido nasossinusal: taxa de recorrência e transformação maligna em 44 pacientes operados <sup>☆</sup>



Mariana Ferreira Sbrana <sup>ID</sup>\*, Renata Ferraz Rafael Borges <sup>ID</sup>,  
Fábio de Rezende Pinna <sup>ID</sup>, Deusdedit Brandão Neto <sup>ID</sup> e Richard Louis Voegels <sup>ID</sup>

Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 29 de maio de 2019; aceito em 3 de julho de 2019  
Disponível na Internet em 30 de dezembro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Papiloma;  
Seios paranasais;  
Neoplasias benignas;  
Malignidade;  
Recorrência

### Resumo

**Introdução:** Embora os papilomas invertidos nasossinuais sejam lesões benignas, eles são localmente agressivos e apresentam uma potencial transformação maligna que varia de 5% a 15%, com alta taxa de recorrência.

**Objetivo:** Descrever a taxa de recorrência e transformação maligna em pacientes com diagnóstico de papiloma invertido submetidos à cirurgia em um hospital terciário em São Paulo.

**Método:** Análise retrospectiva dos pacientes diagnosticados com papiloma nasossinusal submetidos a cirurgia em um hospital terciário em São Paulo, entre agosto de 1998 e agosto de 2017. Uma revisão de prontuários dos pacientes foi realizada para avaliar dados demográficos, características dos tumores, consultas de seguimento, recorrência e malignidade. Os papilomas invertidos foram analisados e classificados de acordo com o sistema de estadiamento de Krouse.

**Resultados:** Foram realizadas 69 cirurgias em pacientes com diagnóstico de papiloma nasossinusal. O papiloma invertido foi o subtipo mais prevalente (49 casos – 80,33%), seguido pelo papiloma exofítico (6 casos – 9,84%) e pelo papiloma oncócito (6 casos – 9,84%). A taxa de recidiva foi de 34,09% para o papiloma invertido (15/44) e o tempo médio de recorrência foi de 24,6 meses. Transformação maligna ocorreu em seis pacientes (13,64%); três desses pacientes apresentaram carcinoma na primeira cirurgia e três pacientes desenvolveram carcinoma durante o seguimento.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.07.003>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Sbrana MF, Borges RF, Pinna FR, Brandão Neto D, Voegels RL. Sinusal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:80–4.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [mariana.sbrana@yahoo.com.br](mailto:mariana.sbrana@yahoo.com.br) (M.F. Sbrana).

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

**Conclusão:** A alta taxa de recorrência e o potencial de malignidade nos permitem considerar os papilomas invertidos como tumores agressivos. Em um hospital terciário de São Paulo, a taxa de recorrência foi de 34,09% e o tempo médio de recorrência de 24,6 meses. A recorrência após 10 anos implica na necessidade de acompanhamento a longo prazo. É possível que a alta taxa de recorrência e a alta taxa de transformação maligna que encontramos sejam devidas à grande extensão dos tumores (a maioria deles nos estágios T3 e T4), decorrente do acesso precário ao sistema de saúde nos países em desenvolvimento.

© 2019 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

Papilomas nasossinusais são tumores benignos originários da mucosa schneideriana que reveste a cavidade nasal e os seios paranasais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os papilomas são classificados em três subtipos diferentes: exofítico (escamoso), invertido e oncocítico (ou de células cilíndricas).<sup>1</sup> Eles são relativamente raros, com uma incidência de 0,75 a 1,5/100.000 indivíduos por ano e o papiloma invertido é o subtipo mais prevalente.<sup>2</sup>

Embora o papiloma invertido nasossinusal (PIN) seja uma lesão benigna, ela é localmente agressiva e apresenta um potencial de transformação maligna que varia de 5% a 15%, com alta taxa de recorrência (até 78%).<sup>3</sup> O objetivo deste artigo é descrever a taxa de recorrência e transformação maligna em pacientes com diagnóstico de PIN submetidos a tratamento cirúrgico em um hospital terciário em São Paulo.

## Método

Foi realizada análise retrospectiva de pacientes diagnosticados com papiloma nasossinusal e submetidos a cirurgia em um hospital terciário em São Paulo, entre agosto de 1998 e agosto de 2017. Este estudo foi submetido ao comitê de ética do hospital e aprovado sob nº 2.395.820. Uma revisão de prontuários foi feita para avaliar dados como idade, sexo, histórico médico, exposição ao álcool e tabaco, número de cirurgias sinusais anteriores, tipo de cirurgia realizada, localização do tumor, subtipo histopatológico, estadiamento, consultas de acompanhamento, recorrência e malignidade.

Os papilomas invertidos foram classificados segundo o sistema de estadiamento de Krouse (*tabela 1*), baseado na extensão da lesão identificada nas tomografias computadorizadas (TC) de seios paranasais, ressonâncias magnéticas (RM) de face e achados intraoperatórios.<sup>4</sup> As imagens de TC foram analisadas pelos autores e, nos casos em que o tumor não pudesse ser adequadamente diferenciado de espessamento mucoso ou secreções retidas, as imagens de ressonância magnética eram então analisadas. Os achados intraoperatórios foram revisados para confirmar a extensão do papiloma.

**Tabela 1** Sistema de estadiamento de Krouse<sup>4</sup>

T	Localização do tumor
T1	Tumor restrito à cavidade nasal, sem extensão aos seios paranasais.
T2	Tumor que envolve o complexo ostiomeatal e o seio etmoidal e/ou a porção medial do seio maxilar, com ou sem envolvimento da cavidade nasal.
T3	Tumor que envolve as paredes lateral, anterior, posterior, inferior ou superior do seio maxilar, seio esfenoidal e/ou seio frontal, com ou sem critérios para T2.
T4	Tumor com extensão extranasal/extrassinusal, que envolve estruturas contíguas adjacentes, como a órbita, o compartimento intracraniano ou o espaço pterigomaxilar ou tumores associados a malignidade.

Após a cirurgia, os pacientes foram avaliados uma vez por semana durante um mês, aos três meses, aos seis meses, um ano de pós-operatório e, após, anualmente. Em cada visita, os pacientes foram questionados sobre seus sintomas e um exame endoscópico foi realizado para avaliar a recorrência do papiloma. Pacientes com sintomas nasais recorrentes (obstrução nasal, rinorreia, cefaleia, epistaxe) ou com lesões suspeitas identificadas no exame endoscópico foram submetidos a nova tomografia computadorizada e biópsia.

## Resultados

Foram feitas 69 cirurgias em pacientes com diagnóstico de papiloma nasossinusal entre agosto de 1998 e agosto de 2017. Oito pacientes foram excluídos por falta de dados nos prontuários, resultando em um total de 61. O papiloma invertido foi o subtipo mais prevalente, correspondendo a 49 casos (80,33%), seguido pelo papiloma exofítico (seis casos – 9,84%) e pelo papiloma oncocítico (seis casos – 9,84%). Três pacientes com o subtipo de papiloma invertido foram diagnosticados com carcinoma espinocelular (CEC) no momento da primeira cirurgia em nosso hospital. A *tabela 2* resume os dados demográficos em cada subtipo de papiloma.

Cirurgia endoscópica endonasal isolada foi realizada em 43 pacientes (70,49%), abordagem combinada endoscópica e acesso externo (Caldwell-Luc ou rinotomia lateral ou cirurgia de Lynch) foi realizada em 15 pacientes (24,59%) e acesso

**Tabela 2** Dados demográficos por subtipo de papiloma

	Invertido	Exofítico	Oncocítico
Idade média	57,18	46,5	64,33
Sexo (Feminino)	40,81%	50%	66,67%
Cirurgia sinusal anterior	14,28%	16,67%	0
Tabagismo	18,37%	33,33%	33,33%
Alcoolismo	6,12%	16,67%	0

**Tabela 3** Localização do tumor primário e recorrente

Localização do tumor	Localização primária	Localização da recorrência
Etmoide	26 (56,52%)	11 (73,34%)
Maxilar	21 (45,65%)	10 (66,67%)
Parede nasal lateral	8 (17,39%)	4 (26,67%)
Papirácea	6 (13,04%)	2 (13,34%)
Recesso frontal	3 (6,52%)	2 (13,34%)
Base do crânio	3 (6,52%)	1 (6,67%)
Concha inferior	2 (4,35%)	0
Esfenoide	1 (2,17%)	0
Septo nasal	1 (2,17%)	0

externo isolado foi realizado em três (4,92%). Não houve complicações maiores.

A classificação de Krouse foi aplicada a todos os PINs. Um paciente (2,04%) foi classificado no estágio T1, 14 no estágio T2 (28,57%), 29 no estágio T3 (59,18%) e cinco no estágio T4 (10,20%). A maioria dos PINs originava-se dos seios etmoidais (56,52%), seguidos pelo seio maxilar (45,65%), parede nasal lateral (17,39%), papirácea (13,04%), recesso frontal (6,52%), base do crânio (6,52%), concha nasal inferior (4,35%), esfenóide (2,17%) e septo nasal (2,17%).

Quatro pacientes perderam o seguimento e um paciente foi encaminhado para um serviço oncológico para ser submetido à quimioterapia e radioterapia, pois o resultado anatomopatológico mostrou presença de CEC e o tumor não pôde ser completamente removido no momento da cirurgia. Considerando os 44 pacientes que continuaram a ser assistidos, o tempo médio de seguimento neste estudo foi de 35,56 meses.

A taxa de recorrência foi de 34,09% para o papiloma invertido (15/44) e o tempo médio de recorrência foi de 24,6 meses (variando de um a 128). Considerando os papilomas invertidos recorrentes, 12 se encontravam no estágio T3 (80%) no momento da cirurgia, dois no estágio T4 (13,34%) e um no estágio T2 (6,67%). A maioria das lesões recorrentes tinha múltiplas inserções. O seio etmoidal foi o local de origem em 73,34% dos casos recorrentes, seguido pelo maxilar em 66,67%. A [tabela 3](#) mostra o local de origem das lesões primárias e recorrentes.

Transformação maligna ocorreu em seis pacientes (13,64%). Três desses pacientes apresentaram CEC na primeira cirurgia (malignidade síncrona) e três desenvolveram carcinoma durante o seguimento, 11, 48 e 54 meses após a primeira cirurgia em nosso serviço (malignidade metácrona). Cinco desses pacientes eram do sexo feminino (83,34%), cinco foram classificados como Estágio T4 (83,34%) e um foi classificado como Estágio T3 (16,67%). Quatro pacientes com lesões malignas já haviam sido submetidos a cirurgia sinusal anterior (66,67%) ([tabela 4](#)).

**Tabela 4** Dados demográficos da população com e sem transformação maligna

	Papiloma invertido com transformação maligna	Papiloma invertido sem transformação maligna
Idade média	59,84	58,34
Sexo (feminino)	83,34%	35,9%
Cirurgia sinusal anterior	66,67%	12,82%
Exposição ao tabaco	16,67%	20,51%
Alcoolismo	16,67%	5,13%
T1	0	2,56%
T2	0	28,2%
T3	16,67%	69,23%
T4	83,34%	0

## Discussão

O papiloma invertido é o subtipo mais frequentemente diagnosticado de papiloma nasossinusal, representando mais de 50% dos casos, seguido pelo subtipo exofítico, com prevalência semelhante. O papiloma oncocítico é raro e corresponde a 3% a 5% dos casos.<sup>5</sup> Neste estudo, encontramos uma maior prevalência de papiloma invertido, correspondendo a 80,33% de todos os papilomas. O subtipo exofítico foi encontrado em apenas 9,84% dos casos de papiloma nasossinusal, assim como o subtipo oncocítico.

A média de idade dos pacientes com PIN foi de 57,18 anos e a razão sexo masculino/feminino foi de 1,45:1. Esses dados condizem com a literatura atual, que aponta que o PIN afeta principalmente pacientes em sua quinta década de vida e apresenta predominância em homens.<sup>6,7</sup> O papiloma exofítico ocorre frequentemente em pacientes mais jovens, em sua quarta década de vida,<sup>5</sup> e o papiloma oncocítico geralmente ocorre em pacientes mais velhos.<sup>8</sup> Nossos achados corroboram esses dados, com média de idade de 46,5 anos para o subtipo exofítico e de 64,33 anos para o papiloma oncocítico.

O seio etmoidal foi o principal local de origem do PIN, seguido pelo seio maxilar. Esses achados diferem da literatura atual, na qual o seio maxilar é descrito como o local de inserção mais comum do papiloma invertido.<sup>9-11</sup>

A patogênese do PIN não é completamente conhecida. Algumas teorias o associam à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), porém isso ainda é controverso. Uma metanálise de 2013 por Syriani e Syriani encontrou uma prevalência de 38,5% de infecção por HPV em pacientes com papiloma nasossinusal e uma positividade de 37,8% para HPV em papilomas invertidos, sem diferença estatisticamente significativa com base no método de detecção do HPV.<sup>12</sup> Uma revisão de 2014 por Govindaraj e Wang também demonstrou uma associação entre a infecção por HPV e o papiloma invertido e sugeriu que o vírus desempenharia um papel na patogênese do tumor e em sua progressão para displasia e carcinoma espinocelular.<sup>6</sup> Zhao et. al. encontraram associação estatisticamente significativa entre a infecção por HPV e a transformação maligna em papilomas invertidos.<sup>13</sup> Em contraste, Mohajeri et. al., em um estudo recente, analisaram 76 pacientes com PIN e detectaram uma positividade de 13,2% para o HPV, através de *polimerase chain reaction* (PCR), sugerindo que o HPV não estaria envol-

vido no desenvolvimento tumoral. Além disso, encontraram ausência de positividade para o HPV entre os pacientes com CEC, indicando que o vírus não seria fator contribuinte para a transformação maligna.<sup>14</sup>

Os PINs estão associados à malignidade, com uma taxa de transformação maligna variando de 1,9% a 15%.<sup>5,7,15–17</sup> O CEC é o tipo histológico predominantemente desenvolvido, mas o carcinoma mucoepidermoide e o carcinoma indiferenciado nasossinusal também já foram descritos.<sup>5,16</sup> A taxa de transformação maligna neste estudo foi de 13,64% (todos os casos com CEC), sendo que todos esses pacientes apresentaram classificação em estágios T3 ou T4 de Krouse, o que sugere que a extensão do tumor pode estar associada à transformação maligna.

A possibilidade de malignidade deve ser considerada quando há um rápido crescimento tumoral, invasão de estruturas adjacentes ou sangramento nasal.<sup>7</sup> Não há consenso sobre o papel da infecção pelo HPV no processo de malignização. Alguns autores encontraram taxa de detecção semelhante de infecção por HPV no carcinoma ex-papiloma e papiloma schneideriano sem malignidade.<sup>16–20</sup> No entanto, existem alguns estudos que sugerem que a infecção pelo HPV-16 e HPV-18 possa ter um papel indutor de malignidade, uma vez que há uma alta taxa de detecção desses subtipos em papilomas invertidos com displasia moderada a grave ou CEC. Além disso, uma metanálise de 2016 sugeriu uma associação estatisticamente significativa entre HPV de alto risco (especialmente HPV-18) e papiloma maligno.<sup>13</sup>

Alterações genéticas relacionadas a fatores pró-apoptóticos como p53, p21, p27, p16, genes inflamatórios (COX-2), fatores anti-apoptóticos (p63, bcl-2) e moléculas de adesão intercelular (desmogleína 3, e-caderina, catenina, fascina) podem ter um papel na transformação maligna do PIN.<sup>17</sup> Recentemente, Undager et. al. identificaram genótipos de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) idênticos em pares combinados de PIN e CEC associado ao PIN, fornecendo evidência genética de uma ligação entre esses tumores e sugerindo um papel da ativação de mutações do EGFR na patogênese de PIN do CEC associado ao PIN.<sup>21</sup>

A mediana de sobrevida dos pacientes com carcinoma espinocelular ex-papiloma é de 62,2 meses e a taxa de sobrevida em cinco anos é de 72,5%.<sup>22</sup> Yu e Liu observaram que esses pacientes com CEC apresentaram maior sobrevida em cinco anos quando submetidos a tratamento combinado (cirurgia e radioterapia) em comparação com pacientes que receberam um único tipo de tratamento (cirurgia ou radioterapia).<sup>22</sup>

O tratamento do PIN consiste na excisão completa do tumor e remoção da mucosa adjacente e mucoperiósteo no local da origem tumoral.<sup>23,24</sup> Focos microscópicos das células do papiloma podem estar ocultas no osso subjacente, portanto, o broqueamento para raspagem do osso no local de origem do tumor pode contribuir para reduzir o risco de recorrência.<sup>5</sup> A taxa de sucesso da cirurgia endoscópica para ressecção do papiloma é descrita como aproximadamente de 95%, com menor morbidade em comparação à abordagem externa.<sup>23</sup>

A taxa de recorrência do papiloma invertido tem sido descrita em até 78%<sup>3</sup> na literatura e alguns fatores de risco para recorrência foram identificados, como exposição ao

tabaco, tamanho do tumor, alta hiperqueratose, hiperplasia escamosa, alto número de mitoses, positividade para HPV, bilateralidade e localização tumoral.<sup>5–7</sup> Na maioria dos casos, a recorrência ocorre nos três primeiros anos após a cirurgia, embora haja relatos de recorrência após 10 anos.<sup>5–7,12</sup> Neste estudo, a taxa de recorrência para o papiloma invertido foi de 34,09% e o tempo médio de recorrência foi de 24,6 meses, consistente com os achados de outros hospitais terciários.<sup>24</sup>

Não há consenso sobre a capacidade do sistema de estadiamento de Krouse de estimar a taxa de recorrência do papiloma invertido. Lisan et. al. encontraram um risco 51% maior de recorrência para PIN estágio T3 de Krouse comparado ao estágio T2. Em nosso estudo, 80% das lesões recorrentes foram classificadas como Estágio T3, o que é consistente com esse achado.<sup>25</sup> Entretanto, um estudo recente que comparou diferentes sistemas de estadiamento verificou que os sistemas que classificam o PIN com base no envolvimento de seios paranasais não têm boa capacidade para avaliar recorrência.<sup>11</sup> Meng et. al. propuseram um novo sistema baseado no sítio de origem para classificar o PIN e encontraram uma boa correlação entre o estágio do PIN e a taxa de recorrência.<sup>26</sup>

Tumores recorrentes têm sido descritos como mais agressivos e com maior taxa de recidiva, em comparação com lesões primárias.<sup>9</sup> Essa tendência foi encontrada neste estudo, se observarmos que 66,67% dos papilomas que sofreram transformação maligna ocorreram em pacientes submetidos a cirurgia nasossinusal prévia. Observamos que o local de origem dos papilomas recorrentes parece ter a mesma distribuição que as lesões primárias. Isso pode sugerir que a recorrência pode resultar da remoção incompleta do tumor original, o que também foi demonstrado em estudos anteriores.<sup>9,10</sup>

## Conclusão

Embora os papilomas nasossinuais sejam lesões benignas, a alta taxa de recorrência e o potencial de malignidade nos permitem considerá-los tumores agressivos. Em um hospital terciário em São Paulo, a taxa de recorrência foi de 34,09% e o tempo médio de recorrência foi de 24,6 meses, condizente com a literatura atual. Recorrência após 10 anos, como encontramos neste estudo, implica na necessidade de acompanhamento a longo prazo. As altas taxas de recorrência e transformação maligna observadas podem ser devidas à grande extensão dos tumores (a maioria deles nos estágios T3 e T4), decorrentes do acesso precário da população ao sistema de saúde, nos países em desenvolvimento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol.* 2002;15:279–97.

2. Barnes L, Verbin R, Gnepp D. Diseases of the nose, paranasal sinuses and nasopharynx. In: Barnes L, ed. *Surgical Pathology of the Head and Neck*. New York, NY: Marcel Dekker;. 1985: 403–16.
3. Peng P, Har-El G. Management of inverted papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:233–7.
4. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2000;110:965–8.
5. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27: 287–92.
6. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:47–51.
7. Xiao-Ting W, Peng L, Xiu-Qing W, Hai-Bo W, Wen-Hui P, Bing L, et al. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270: 1349–53.
8. Kartligkiotis A, Bignami M, Terranova P, Gallo S, Meloni F, Padan G, et al. Oncocytic schneiderian papillomas: clinical behavior and outcomes of the endoscopic endonasal approach in 33 cases. *Head Neck*. 2014;36:624–30.
9. Liam F, Juan H. Different endoscopic strategies in the management of recurrent sinonasal inverted papilloma. *J Craniofac Surg*. 2012;23:44–8.
10. Nygren A, Kiss K, Buchwald CV, Bilde A. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998-2008. *Acta Otolaryngol*. 2016;136:333–6.
11. Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. 2018;56:407–14.
12. Syrianen K, Syrianen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013;123:181–92.
13. Zhao RW, Guo ZQ, Zhang RX. Human papilloma virus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;79:36–43.
14. Mohajeri S, Lai C, Purgina B, Almutairi D, Baghai T, Dimitroulakos J. et. al. Human papillomavirus: an unlikely etiologic factor in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2018;128:2443–7.
15. Yang YJ, Abraham JL. Undifferentiated carcinoma arising in oncocytic Schneiderian (cylindrical cell) papilloma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:289–94.
16. Nudell J, Chiosea S, Thompson LDR. Carcinoma ex-schneiderian papilloma (malignant transformation): a clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2014;8:269–86.
17. Re M, Gioacchini FM, Bajraktari A, Tomasetti M, Kaleci S, Rubini C, et al. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma and related genetic alterations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:2991–3000.
18. Kim S, Lee OY, Choi J, Park YH, Kim YM, Yeo MK, et al. Pattern of expression of cell cycle-related proteins in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:75–81.
19. Cho JE, Park Wi, Kim DC, Kim HJ, Kim SW, Kang JM, et al. Down-regulation of gelsolin may play a role in the progression of inverted papilloma through an antiapoptotic mechanism. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:177–82.
20. Lawson W, Schlecht N, 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.
21. Udager AM, Rolland DCM, Brown NA. High frequency targetable EGFR mutations in sinonasal squamous cell carcinomas arising from inverted sinonasal papilloma. *Cancer Res*. 2015;75:2600–6.
22. Yu HX, Liu G. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: a retrospective analysis of 32 cases. *Oncol Lett*. 2014;8:2637–41.
23. Pagella F, Pusateri A, Giourgos G, Tinelli C, Matti E. Evolution in the treatment of sinonasal inverted papilloma: pedicle-oriented endoscopic surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:75–81.
24. Tomenzoli D, Castelnuovo P, Pagella F, Berlucchi M, Pianta L, Delù G, et al. Different endoscopic surgical strategies in the management of inverted papilloma of the sinonasal tract: experience with 47 patients. *Laryngoscope*. 2004;114:193–200.
25. Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse classification for sinonasal inverted papilloma with recurrence. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143:1104–10.
26. Meng Y, Fang G, Wang X, Song X, Wang K, Lou H, et al. Origin site-based staging system of sinonasal inverted papilloma for application to endoscopic sinus surgery. *Head Neck*. 2019;41:440–7.