

Adenocarcinoma nasal - Experiência do serviço ORL do Hospital de Braga

Sinonasal adenocarcinoma - Hospital de Braga ENT department expertise

Miguel Breda • Daniel Miranda • Sara Pereira • Diana Silva • Ana Ferreira • Daniela Ribeiro • Nuno Marçal • Sérgio Vilarinho • Luís Dias

RESUMO

Introdução: O Adenocarcinoma nasossinusal (AD) representa cerca de 20% dos casos de neoplasia maligna nasossinusal. A cirurgia endoscópica (CENS) tem ganho preponderância para o seu tratamento. Em estadios avançados, a ressecção craniofacial mantém-se como uma opção, contudo a via combinada pode ser ponderada.

Objectivos e Métodos: Análise retrospectiva, entre 2002 e 2014, dos casos de AD diagnosticados e orientados no Serviço.

Resultados: A série é composta por 14 doentes, com idade média de 60 anos, e em 11 casos com estadio avançado aquando do diagnóstico. Em 5 casos foi adoptada uma abordagem cirúrgica externa, em 6 foi efectuado CENS, e em 1 optou-se por uma via combinada. A sobrevida global aos 5 anos foi de 40%.

Conclusão: A sobrevida aos 2 e 5 anos aproximam-se de outras séries já publicadas.

Palavras-chave: Adenocarcinoma Nasossinusal; Cirurgia Endoscópica Nasossinusal; Ressecção Craniofacial.

Miguel Breda

Interno de Formação Específica de ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Daniel Miranda

Interno de Formação Específica de ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Sara Pereira

Interna de Formação Específica de ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Diana Silva

Interna de Formação Específica de ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Ana Ferreira

Interna de Formação Específica de Anatomia Patológica - Serviço Anatomia Patológica - Hospital de Braga

Daniela Ribeiro

Assistente Hospitalar ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Nuno Marçal

Assistente Hospitalar ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Sérgio Vilarinho

Assistente Hospitalar ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Luís Dias

Director de Serviço / Assistente Graduado ORL - Serviço ORL - Hospital de Braga

Correspondência:

Miguel Breda
Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Braga
Sete Fontes - S.Victor
4710-243 Braga
Tlm.:912156320
miguelbreda@gmail.com

Sem qualquer suporte financeiro ou bolsa de apoio

Trabalho apresentado sob a forma de comunicação oral no 62º Congresso Nacional da SPORL

Artigo recebido a 16 de maio de 2017. Aceite para publicação a 16 de maio de 2017.

ABSTRACT

Introduction: The nasal adenocarcinoma (AD) represents about 20% of cases of sinonasal malignancy. Endoscopic surgery (FESS) has gained preponderance for its treatment. In advanced stages, the craniofacial resection remain as an option, however the combined approach can be considered.

Objective and Methods: Retrospective analysis, between 2002 and 2014, of 14 AD cases diagnosed and treated in our department.

Results: The series consists of 14 patients with mean age of 60 years, and 11 with advanced stage at diagnosis. It was adopted, in 5 cases, an external surgical approach, in 6 FESS, and in 1 a combined approach. 5-years-overall- survival rate was 40%.

Conclusion: 2 and 5-years-survival rate is similar to other series already published.

Keywords: Sinonasal adenocarcinoma; Endoscopic sinus surgery; Craniofacial resection.

INTRODUÇÃO

Os tumores dos seios perinasais (SPN) são responsáveis por menos de 5% das neoplasias da cabeça e pescoço¹. O adenocarcinoma nasossinusal (AD) é uma neoplasia epitelial caracterizada pela proliferação maligna de tecido glandular, podendo ser classificado em intestinal ou não-intestinal² (Fig.1 e 2). É de baixa incidência, no entanto, agressivo³. É responsável por cerca de 10 a 20% dos casos de neoplasia maligna nasossinusal, sendo ultrapassado pelo carcinoma epidermóide (aproximadamente 30% dos casos)¹. A associação do AD com a exposição ocupacional ao pó de madeira de densidade elevada (por exemplo: carvalho, faia, cerejeira, etc.) foi inicialmente proposta no Reino Unido, em 1960, pela noção de maior incidência de AD em carpinteiros². Este tipo de exposição aumenta o risco em 70 vezes⁴ e, tipicamente, origina AD de tipo intestinal². Salienta-se que as áreas com exposição superior a 5 mg/mm³ deste tipo de pó são consideradas impróprias para trabalho². Outros factores etiológicos a salientar são o formaldeído, o crómio, o níquel e o álcool isopropílico^{2,4}. Por outro lado, foi publicado em 2009 um estudo que aponta para maior susceptibilidade ao AD de tipo intestinal em carpinteiros portadores do polimorfismo 461 do CYP1A1 quando comparado com grupo controlo⁵. A importância da duração da exposição, assim como o período de latência entre exposição e a doença, são outros factores a ter em conta. O primeiro, varia entre os 9 e os 40 anos, e o

FIGURA 1

Corte histológico (100x) – Adenocarcinoma tipo intestinal – proliferação de tecido tipo glandular. (Cortesia Dr.ª Ana Ferreira)

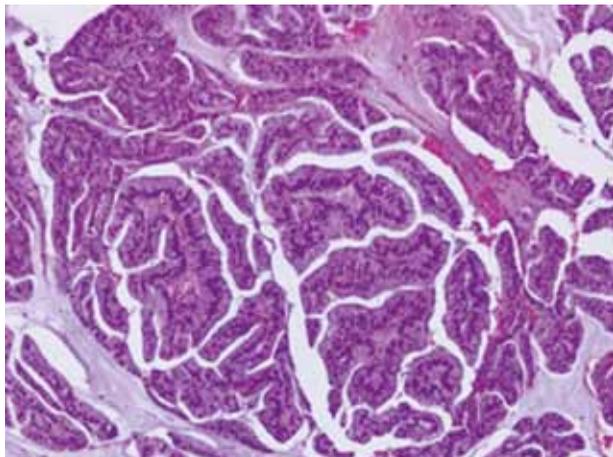
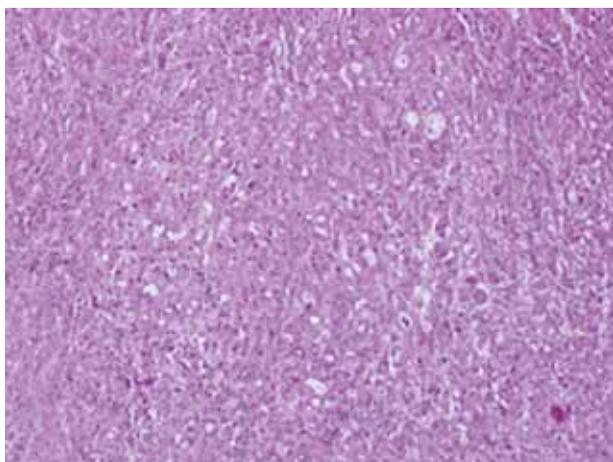


FIGURA 2

Corte histológico (100x) – Adenocarcinoma tipo não-intestinal – morfológicamente mais heterógeno, com melhor prognóstico (Cortesia Dr.ª Ana Ferreira)



segundo, entre 22 e 70 anos². Os homens são mais afectados que as mulheres, principalmente, porque a grande maioria dos trabalhadores do sector madeireiro são deste sexo. A idade média na altura do diagnóstico situa-se entre os 50 e os 60 anos^{2,4}.

O AD surge habitualmente no etmóide (40%), mas pode sediar-se na fossa nasal (27%) ou seio maxilar (20%). A razão para este facto pode dever-se à deposição das partículas carcinogénicas no meato médio².

Quanto à clínica, a apresentação é inespecífica, podendo mimetizar patologia nasossinusal inflamatória ou diferentes tipos de rinite^{2,4}. Assim, na presença de sintomas unilaterais, principalmente num grupo de risco, deve ser descartada neoplasia nasossinusal, de forma a não tardar o diagnóstico e não piorar o prognóstico^{1,2,4}. Os sintomas rinológicos mais frequentes são: obstrução nasal, rinorreia, por vezes mucosanguinolenta, epistáxis recidivante e epifora. Devido

ao comportamento agressivo do AD, se houver invasão local anterior, o doente pode apresentar-se com massa frontal; se tiver uma disseminação posterior, no sentido do recesso esfenotmoidal, a clínica terá uma evolução mais silenciosa. A invasão da fossa pterigopalatina pode conduzir a trismus, dor e parestesias faciais². Por outro lado, se houver invasão orbitária pode haver proptose e diplopia². Os achados endoscópicos são inespecíficos, revelando habitualmente uma massa friável, sangrativa e, por vezes, ulcerada². Perante a agressividade clínica e inespecificidade de sinais e sintomas, na grande maioria das vezes, estes doentes são diagnosticados em estadios avançados (T3 e T4)^{1,2,4,6}. Quanto aos exames imagiológicos, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são exames pré-operatórios mandatórios porque fornecem informações complementares importantes, não só quanto ao estadiamento como planeamento do tratamento cirúrgico, com eventual apoio através do sistema de neuronavegação².

Existe uma variedade de abordagens cirúrgicas externas (paralateronasal, abordagem de Weber-Fergusson, Midface degloving, ressecção craniofacial anterior e lateral)^{2,4}. Paralelamente, a cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) tem ganho particular destaque em muitos centros^{2,6}. Qualquer que seja a via escolhida, um objectivo claro deve estar em mente: a completa e, o mais possível cuidada, remoção da massa tumoral^{1,2,6}. Devido ao comportamento agressivo do AD e tendência a ultrapassar a linha média, é aconselhável a completa remoção do etmóide, corneto médio e septo superior, pelo menos no sentido de um estadiamento mais correcto e noção das margens cirúrgicas². Também deve ser revisto o recesso esfenotmoidal e mucosa da nasofaringe ipsilateral². O envolvimento linfático é muito raro, pelo que o esvaziamento ganglionar raramente está indicado e só é preconizado nessas situações^{2,6}. Em muitos centros recorre-se à radioterapia (RT) para tratamento complementar ou paliativo.^{1,2,6} A RT é consensual no pós-operatório, contudo não existem estudos randomizados controlados que comprovem o seu benefício^{2,6}. Relativamente à quimioterapia (QT), há registos de alguns centros usarem o 5-fluorouracilo (5-FU) tópico após cirurgia^{2,7,8}. Apesar de resultados positivos, peca por pouca reprodutibilidade, acabando por ter caído em desuso². Há casos descritos de resposta positiva a docetaxel, cisplatina e 5-FU intra-arterial, contudo com resultados, igualmente, inconsistentes e imprevisíveis². Equaciona-se o uso do anticorpo monoclonal contra o factor de crescimento epidérmico em AD de tipo intestinal².

Não existem estudos randomizados comparando o tratamento cirúrgico isolado com outros regimes terapêuticos, no entanto, em várias séries publicadas parece ser mais benéfica a cirurgia (isolada ou associada a RT) do que qualquer outro regime terapêutico^{2,9}.

MATERIAL E MÉTODOS

Análise retrospectiva dos pacientes com AD diagnosticados e orientados no nosso serviço desde Janeiro 2002 até Dezembro 2014 (13 anos), com recurso à consulta do processo clínico.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo; idade na altura do diagnóstico; profissão; tempo estimado de exposição; principal sintoma acompanhante; análise histológica do tumor; seio perinasal afectado; estudo imagiológico realizado; estadiamento; abordagem cirúrgica; margens cirúrgicas; terapêutica adjuvante; sobrevida global e a sobrevida livre de doença aos 2 e 5 anos, pelo método de Kaplan-Meier recorrendo ao SPSS® v.22.

Até 2012 os doentes eram encaminhados para a consulta multidisciplinar de oncologia/otorrinolaringologia no Instituto Português de Oncologia do Porto, a partir de 2012 essa consulta passou a fazer-se no Hospital de Braga.

O *follow-up* dos doentes foi feito da seguinte forma: durante o 1º ano pós-operatório eram observados de 3 em 3 meses, durante o 2º ano de 4 em 4 ou, no máximo, de 6 em 6 meses, do 3º ao 5º ano a periodicidade era de 6 a 7 meses, e, a partir do 5º as consultas passaram a ser anuais. Se em qualquer momento houvesse suspeita de recidiva tumoral, o paciente era submetido a RM.

Os critérios da *American Joint Committee on Cancer* foram usados para estadiamento.

RESULTADOS

No período seleccionado, diagnosticaram-se 14 casos de AD, todos de tipo intestinal. Trata-se de uma série composta por 13 homens e um caso de uma senhora de 94 anos de

TABELA 1

Caracterização da amostra

Amostra	n=14
Sexo	Masculino - 13 ; Feminino - 1
Idade (min-máx média)	51-94 anos 60,5 anos
Profissionais do sector madeireiro	79% (n=11)
Tempo de exposição (min-máx média)	6 – 57 anos 32 anos
SPN afectado	Etmóide 86% (n=12) Maxilar 14% (n= 2)
Principal Queixa	
Obstrução Nasal	48% (n=11)
Epistáxis	31% (n=7)
Rinorreia	17% (n=4)
Exoftalmia	4% (n=1)
Propostos para cirurgia	n=12 (1 reintervenção)
Paralateronasal	5
CENS	6
Combinada	1
Radioterapia	n=13
Adjuvante Paliativa	11 2
Recidiva pós operatória	n=5
Tempo livre sem doença (média)	31 meses

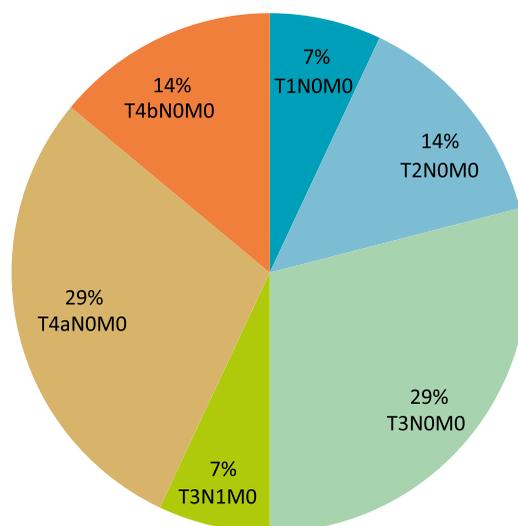
idade. A idade média na altura do diagnóstico era de 60,5 anos. Com a excepção de um caso diagnosticado em 2002, os restantes foram diagnosticados a partir de 2007. Dos 14 casos, 11 pacientes estavam ligados ao sector madeireiro, 2 à construção civil, e a idosa foi toda a vida doméstica. Nos pacientes que lidavam com o pó da madeira, o tempo médio de exposição foi de 32 anos.

Nesta série, o principal sintoma era a obstrução nasal (79%) seguido da epistáxis (50%). Salienta-se que 39% dos pacientes apresentavam ambos os sintomas. 29% apresentavam rinorreia unilateral. Houve apenas um caso que se apresentou, na altura do diagnóstico, com obstrução nasal e exoftalmia. O seio perinasal afectado foi o etmóide em 12 casos (86%), e o maxilar em apenas 2 casos (14%).

Relativamente ao estadiamento TMN na altura do diagnóstico, 43% apresentava T4 (4 casos T4a, e 2 casos T4b), 36% apresentava T3 (5 casos), 14% apresentava T2 (2 casos), e apenas 1 caso apresentava T1. Houve apenas um caso com disseminação linfática (N1).

GRÁFICO 1

Estadiamento TMN



Em todos os doentes, com excepção dos 2 doentes T4b que apenas realizaram TC, realizou-se TC e RM para estudo. Nestes 2 doentes não foi realizado RM, não só porque não houve intenção de abordagem cirúrgica, como também o estadiamento avançado/rápida deterioração clínica não foram compatíveis com a obtenção da RM.

Dos 14 casos, apenas 11 foram propostos em consulta de grupo para exérese cirúrgica. No caso do primeiro doente diagnosticado em 2002 e submetido a cirurgia via paralateronasal, foi submetido a reintervenção em 2010 via CENS. Em 42% (5 casos) optou-se por abordagem externa via paralateronasal, sendo que no caso do paciente T3N1M0 foi acompanhada de esvaziamento ganglionar; em 50% (6 casos) optou-se por efectuar CENS, acompanhada de neuronavegação em 1 caso; finalmente, em 1 caso foi utilizada

uma via combinada (paralateronasal complementada com CENS). A partir de 2012, nota-se uma tendência clara para o uso de CENS, em oposição ao período anterior, onde só foi utilizada em 2 dos 6 procedimentos efectuados.

No que concerne à relação estadiamento/via cirúrgica adoptada, não houve uma clara correlação entre a via e o estadiamento, o que reflecte a transição e adopção da CENS para casos que, outrora, se realizariam por via externa.

GRÁFICO 2

Via cirúrgica (cumulativo)

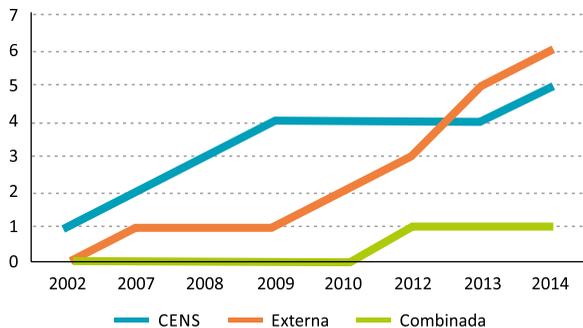
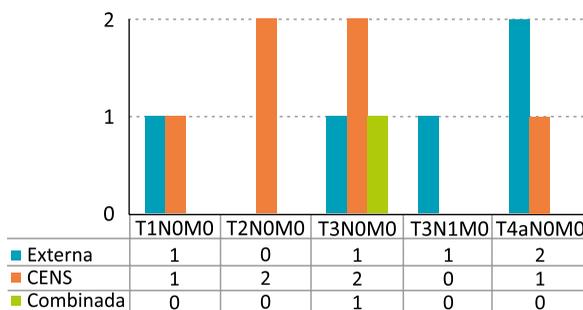


GRÁFICO 3

Via cirúrgica/Estadiamento



Em nenhuma das cirurgias foi realizado exame extemporâneo, apenas foram analisadas as margens cirúrgicas da peça operatória, tendo sido livres em 4 doentes (1 era T1, 2 eram T2 e 1 era T3, sendo que neste último foi realizado CENS). Nos restantes, as margens cirúrgicas estavam intersectadas pelo tumor.

Todos os pacientes submetidos a cirurgia, realizaram RM prévia à consulta de grupo para a decisão de terapêutica adjuvante.

Quanto à terapêutica adjuvante, a RT pós-operatória foi realizada em todos os 11 casos, sendo que nos 3 casos restantes (2 com T4b e 1 com T4a) não submetidos a cirurgia, em 2 foi usada de forma paliativa e em 1 não foi usada qualquer medida terapêutica devido ao estadiamento muito avançado da doença. A QT usada foi a cisplatina, apenas no caso que tinha disseminação adenopática.

Dos 14 casos, 7 faleceram, sendo que 2 casos eram T4b, 1 caso T4a, 2 casos T3, um com disseminação linfática.

Dos 11 doentes submetidos a cirurgia, 5 recidivaram com um tempo médio livre de doença de 31 meses.

Quanto à taxa de recidiva mediante a técnica cirúrgica, não podem ser apresentados resultados válidos, pois só a partir de 2012 se começou a utilizar a CENS com regularidade para o tratamento do AD, o que não dá uma margem temporal suficiente.

A sobrevida livre-de-doença aos 2 e 5 anos foi de 50%, a sobrevida global aos 2 e 5 anos foi de 60% e 40%, respectivamente.

GRÁFICO 4

Kaplan-Meier - Sobrevida livre-de-doença

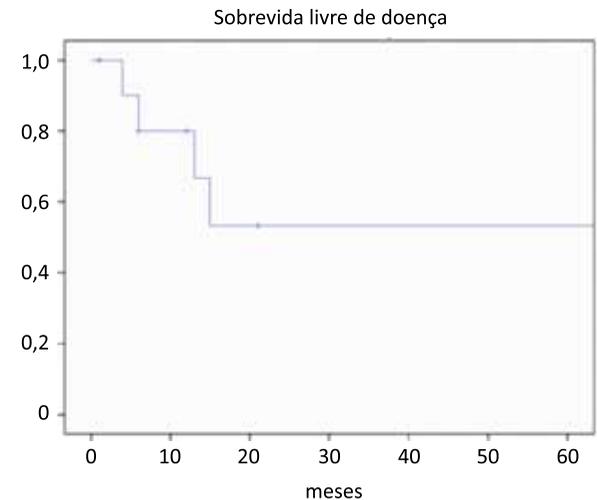
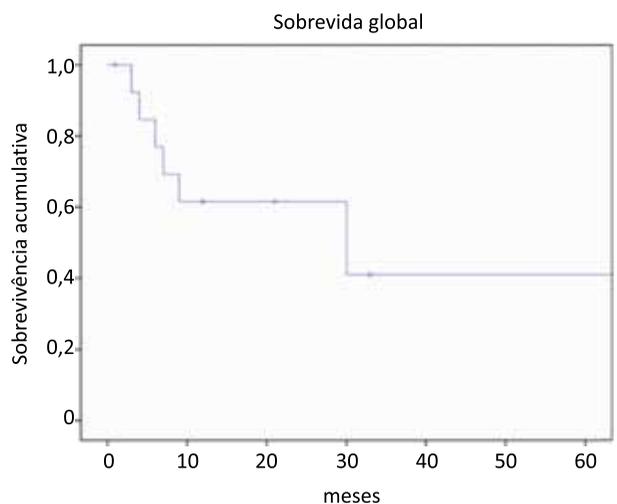


GRÁFICO 5

Kaplan-Meier - Sobrevida global



DISCUSSÃO

Como expectável, a nossa população é maioritariamente composta por profissionais ligados ao sector madeireiro, todos do sexo masculino.^{2,4} A idade média de diagnóstico coincidiu também com o que está descrito na literatura, com estadiamento avançado (T3 e T4) em 79% dos casos. Este facto, indubitavelmente, revela-nos que o diagnóstico é feito de forma tardia, com péssimas implicações no prognóstico, e, por outro lado, salienta a falta de mecanismos capazes de detectar

precocemente o AD numa população de risco. Tal como já definido pelo governo do Reino Unido⁴, os trabalhadores deste sector têm um risco ocupacional inegável e têm o direito de ser informados pelo seu médico deste facto.

À imagem do que é recomendado^{10,11}, praticamente todos os doentes fizeram estudo pré-operatório com RM e TC SPN. Ambas complementam-se, pois se por um lado o TC dos SPN é excelente para o estudo da fenda olfactiva¹² e integridade da placa cribiforme¹³, por outro, a RM é mais específica para a identificação da massa tumoral, diferenciando-a de possível retenção mucosa/inflamação¹³ principalmente em T2 (o sinal tumoral é menos intenso que inflamação/retenção), e é útil na correcta avaliação da extensão endocraniana do AD, do possível atingimento da dura-máter e na avaliação da periórbita^{12,13}.

Outro dado a reter relativo aos nossos resultados é o uso crescente da CENS para o tratamento cirúrgico. Muitos factores contribuíram para este facto: 1- aumento de experiência cirúrgica^{1,2,6}; 2- menor morbilidade para o paciente^{1,2,6}; 3- a invasão da dura-máter, outrora contra-indicação para CENS, é bem controlada hoje pelas ópticas e instrumentos cirúrgicos disponíveis^{2,6}; 4- a amplificação das ópticas é tendencialmente favorável à inspecção da mucosa, permitindo distinção de mucosa doente/saudável⁶; 5- por outro lado, a abordagem CENS não exclui a via externa, aliás pode ser usada numa estratégia combinada^{1,2,6}; 6- alguns autores defendem igual qualidade de ressecção do AD, de T1 a T4a, via CENS, com taxas de recorrência sobreponíveis das diferentes vias cirúrgicas^{2,6}; 7- a duração da estadia hospitalar é inferior no caso do uso da CENS¹¹. Têm surgido trabalhos cujos resultados das séries de doentes tratados inteiramente por CENS apresentam resultados encorajadores e equiparáveis às séries de abordagem externa isolada². Lund² (2007) e Bogaerts² (2008) obtiveram taxas de sobrevida a 5 anos de 83%, existindo um viés evidente nestas séries, já que os candidatos a CENS eram, à partida, AD de estadios menos avançados². Efectivamente, nesta análise retrospectiva não comparamos a sobrevida associada à técnica cirúrgica, devido ao tamanho pequeno da amostra, e ao mesmo tempo, de os estadios dos doentes em cada grupo cirúrgico ser díspar. No entanto, o resultado publicado em 2014 de uma série multicêntrica de 159 doentes¹¹ é muito promissor, concluindo que a cirurgia via CENS oferece os mesmos resultados oncológicos que a via externa, com uma menor taxa de complicações, e menor mortalidade associada ao acto cirúrgico.

Todos os doentes submetidos a cirurgia realizaram RT, mesmo os que tiveram margens livres. Definitivamente reconhecemos que esta opção pode não ser consensual, principalmente em T1 e T2 com margens livres, no entanto, a decisão do grupo de trabalho foi sempre no sentido de complementar com RT adjuvante, pois acreditamos que estamos a oferecer ao paciente o melhor controlo local da doença. Na verdade, os 4 doentes da nossa série com margens livres e que foram tratados com RT adjuvante, estão vivos e com doença controlada, sendo que apenas 1 faleceu de causa não tumoral. Apesar de existir, quer na literatura quer na nossa instituição,

um consenso de cirurgia e RT adjuvante, a evidência não é forte e clara^{1,2,6}. Devido a este facto em 2010, Gabory et al.⁶ defenderam que a RT não deve ser aplicada em AD pequenos (T1 e T2), principalmente se não estiverem contíguos à órbita, base do crânio e vasos de maior calibre⁶. Não existe igualmente evidência que suporte a irradiação profilática do pescoço^{2,6}. No entanto, um dado que pode acrescer à necessidade de RT adjuvante, mesmo com margens livres, é o facto de existir evidência histológica de que podem existir nichos de AD em mucosa saudável afastada do principal foco tumoral¹⁴. Este facto leva-nos a equacionar se esta poderá ser uma das causas que estejam na base de uma recidiva, mesmo quando obtemos margens seguras, independentemente da via cirúrgica utilizada. Apesar de tudo, sabemos que a cirurgia é definitivamente o esteio do tratamento do AD².

O único paciente que realizou QT (cisplatina) foi, sobretudo, motivado pela disseminação linfática.

Como expectável, quanto maior o tamanho do tumor, pior o prognóstico, existindo mesmo, uma relação inversamente proporcional entre o volume tumoral e a sobrevida². A infiltração cerebral, da dura-máter e esfenóide são os principais factores de risco para recidiva e os piores factores de prognóstico^{2,6}. Sendo que o grupo de trabalho de Gabory et al.⁶ afirma mesmo que a erosão óssea da base do crânio, sem atingimento da dura-máter não deve ser considerado um mau factor prognóstico.

A sobrevida livre-de-doença obtida na nossa série, é semelhante à concluída por Lund et. al.², sendo que metade acabará por recidivar. A sobrevida global do nosso grupo de pacientes também se enquadra com os resultados obtidos por outros grupos de trabalho (sobrevida global aos 5 anos situada entre os 40 e os 60%)².

O nosso grupo de trabalho tende a seguir o modelo de *follow-up* de acordo com as linhas orientadoras da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*[®], embora estas não sejam rígidas e existam outras opiniões, nomeadamente da Sociedade Francesa de ORL (2008)³ que defende uma periodicidade de consultas diferente (1º ano de 2/2 meses, 2º ano 3/3 meses, e 3º ano até ao fim da vida 6/6 meses) e durante o 1º ano RM todos os 3 meses e posteriormente se a clínica fizer suspeitar de recidiva. De acordo com a NCCN a 1ª RM deve ser pedida até ao 6º mês pós-tratamento, e posteriormente só se houver suspeição de recorrência (grau de evidência 2B). Paralelamente, o grupo de trabalho europeu¹, defende um *follow-up* durante toda a vida, sem especificar periodicidade das consultas, e durante o 1º ano RN todos os 3/4 meses e, posteriormente, todos os 6 meses. Como principais críticas a esta análise retrospectiva salienta-se o tamanho da amostra, e o facto de os nossos doentes não terem sido submetidos ao mesmo grupo multidisciplinar de consulta.

CONCLUSÃO

Esta análise retrospectiva permite concluir que o nosso grupo de trabalho se aproxima das práticas e resultados de muitas séries já publicadas. Os nossos resultados confirmam que os

trabalhadores do sector madeireiro são o grupo mais afectado, e, desta forma, seria pertinente a criação de políticas de rastreio dirigidas a este sector. Embora a nossa amostra seja pequena, verificámos que a disseminação linfática é muito rara independentemente do estadio na altura do diagnóstico. Resta referir que não nos parece que a escolha da CENS para tratamento cirúrgico afecte a sobrevida do doente, embora seja necessário um tempo de follow-up mais longo e uma amostra superior para retirarmos conclusões mais sólidas e previsíveis.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências Bibliográficas

- 1-Lund V, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, et. al. European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Rhinology. Supplement* 22. 2010.
- 2-Lund V, Howard D, Wei W. Adenocarcinoma. In: Lund V, Howard D, Wei W (Eds.) *Tumors of the nose, sinuses, and nasopharynx*, Stuttgart, Thieme; 2014:pp137-50.
- 3-Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013 Dec;130(6):327-35.
- 4-McMonagle BA, Gleeson M. 186 - Nasal cavity and paranasal sinus malignancy. In: Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, et. al. (Eds.) *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery* 7th edition. Vol.2. Great Britain, Hodder Arnold; 2008:pp2417-35.
- 5-Pastore E, Perrone F, Orsenigo M, et. al. Polymorphisms of metabolizing enzymes and susceptibility to ethmoid intestinal-type adenocarcinoma in professionally exposed patients. *Transl Oncol*. 2009; 2(2):84-8.
- 6-Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tyson S, Abdulkhaleq HM, et. al. Long-Term Single-Center Results of Management of Ethmoid Adenocarcinoma: 95 Patients over 28 years. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17:1127-34.
- 7-Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, et. al. Combined Surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer*. 1970 Mar;25(3):571-9.
- 8-Knegt PP, Ah-See KW, Velden LA, Kerrebijn J. Adenocarcinoma of the ethmoidal sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be the optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):141-6.
- 9-Airoldi M, Garzaro M, Valente G, et. al. Clinical and biological prognostic factors in 179 cases with sinonasal carcinoma treated in the Italian Piedmont region. *Oncology* 2009;76(4):262-9.
- 10- Choussy O, Ferron C, Védrine PO et. al. Adenocarcinoma of Ethmoid: A GETTEC Retrospective Multicenter Study of 418 Cases. *Laryngoscope* 2008; 118:437-43.
- 11- Vergez S, du Mayne MD, Coste A et. al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(4):1384-90.

12-Georgel T, Jankowski R, Henrot P et. al. CT Assessment of Woodworkers' Nasal Adenocarcinomas Confirms the Origin in the Olfactory Cleft. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(7):1440-4.

13- Gallet P, Henrot P, Grignon B et. al. CT and MRI Evaluation of Nasal Adenocarcinoma Local Extent. *Cancer Research Frontiers*. 2015; 1(2):191-9.

14- Bussi M, Gervasio CF, Riotino E, et al. Study of ethmoidal mucosa in a population at occupational high risk of sinonasal adenocarcinoma. *Acta Otolaryngol* 2002;122:197-201.