

Jak uniknąć wznowy brodawczaka odwróconego - diagnostyka, leczenie, monitorowanie w okresie pooperacyjnym – przegląd piśmiennictwa

How to avoid inverted papilloma recurrence - diagnostic, treatment, follow up – review of literature

MARCELINA NIEMIEC-URBAŃCZYK¹, DR N. MED. GRAŻYNA STRYJEWSKA-MAKUCH¹,
DR HAB. N. MED. JOANNA GLÜCK², KAROLINA GOROSZKIEWICZ^{1,3}

¹ Oddział Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-725 Katowice

³ Oddział Otorinolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. C. Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze.

Streszczenie

Brodawczak odwrócony (IP - inverted papilloma) to nowotwór łagodny wywodzący się z nabłonka jam nosa i zatok przynosowych, który charakteryzuje się miejscową agresywnością objawiającą się naciekaniami kości, dużym odsetkiem wznów oraz ryzykiem transformacji w raka płaskonabłonkowego. Niemal w 25% zostaje wykryty przypadkowo w trakcie operacji chorego z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Czynniki ryzyka wznowy wciąż nie zostały w pełni poznane i pomimo rozwoju narzędzi diagnostycznych, jak i technik operacyjnych brodawczak odwrócony stanowi spore wyzwanie kliniczne, a pacjenci wymagają obserwacji przez cały okres życia. W celu usystematyzowania obecnej wiedzy na temat IP autorzy dokonali przeglądu literatury międzynarodowej w oparciu o bazy PubMed i ScienceDirect.

Słowa kluczowe: brodawczak odwrócony, brodawczak odwrócony zatok przynosowych, leczenie, wznowa, monitorowanie.

Summary

Inverted papilloma (IP) is a benign neoplasm originating in the epithelium of the nasal cavities and paranasal sinuses, characterized by local aggressiveness manifested by bone infiltration, high recurrence rate and the risk of transformation into squamous cell carcinoma. Almost 25% of it is discovered accidentally during surgery due to chronic sinusitis. The risk factors for recurrence are still not fully understood and despite the development of diagnostic tools and surgical techniques, inverted papilloma poses a considerable clinical challenge and patients require lifelong observation. In order to systematize the current knowledge on IP, the authors reviewed the international literature on the basis of PubMed and ScienceDirect databases.

Keywords: inverted papilloma, sinonasal inverted papilloma, treatment, recurrence, follow-up.

© *Alergia Astma Immunologia* 2022, 27 (3): 75-84

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marcelina Niemiec-Urbańczyk
Oddział Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej
Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice.
email: marcelina.niemiec@gmail.com,
tel.: +48508141926.

Wykaz skrótów:

IP - inverted papilloma / brodawczak odwrócony

CRS – chronic rhinosinusitis / przewlekłe zapalenie zatok

CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps / przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami

SCC - squamous cell carcinoma / rak płaskonabłonkowy

MR – magnetic resonance / rezonans magnetyczny

CT – computed tomography/ tomografia komputerowa

NLR - Neutrophil to Lymphocyte Ratio / wskaźnik neutrofile do limfocytów

PLR - Platelet to Lymphocyte Ratio / wskaźnik płytki krwi do limfocytów

MPV - Mean Platelet Volume / średnia objętość płytki krwi

RDW - Red Cell Distribution Width / zakres rozkładu objętości czerwonych krwinek,

PDW - Platelet Distribution Width / wskaźnik anizocytozy płytek krwi

SCCA - *squamous cell carcinoma antygen* / stężenie antygeny raka płaskonabłonkowego

ESS - *endoscopic sinus surgery* / endoskopowa operacja zatok

EMMM - *endoscopic modified medial maxillectomy* / endoskopowa zmodyfikowana maksilektomia środkowa

EMLP - *endoscopy modified Lothrop procedure* / zmodyfikowana operacja Lothrop

VEGF - *vascular endothelial growth factor* / czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego

Wstęp

Do gabinetu laryngologicznego, a także alergologicznego zgłaszają się chorzy z powodu jedno lub obustronnego ograniczenia drożności nosa, ściekania wydzieliny czy bólu w obrębie twarzy. Są to klasyczne objawy sugerujące przewlekłe zapalenie zatok (*chronic rhinosinusitis* - CRS), na które może nakładać się całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. Taki chory jest zaopatrzony w stosowne leki i obserwowany nierzadko więcej niż jeden sezon. Brodawczak odwrócony (*inverted papilloma* - IP) stanowi niewielki odsetek wszystkich nowotworów masywu szczękowo-sitowego, najczęściej występuje jednostronnie jednak aż w 17-23% może współwystępować z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps* - CRSwNP) i być przez nie maskowany. W przypadku IP dopiero wnikliwa analiza zdjęć TK lub MR pozwala na wstępne rozpoznanie. Ostateczna diagnoza jest możliwa po badaniu histopatologicznym pobranego materiału. Trwają poszukiwania idealnego markera immunologicznego, który w sposób specyficzny i czuły wskazywałby na obecność IP oraz byłby przydatny w monitorowaniu pacjentów po leczeniu operacyjnym jako że często występują lokalne wznovy i zezłośliwienie zmiany. Autorzy pracy chcieli w jak najszerszym gronie specjalistów zaprezentować problem rozpoznania, leczenia i monitorowania IP aby zachować jak największą czujność onkologiczną.

Brodawczak odwrócony jam nosa i zatok przynosowych jest nowotworem łagodnym wywodzącym się z nabłonka jam nosa i zatok przynosowych (nabłonka Schneideriana), stanowiącym 0,5-4% wszystkich nowotworów w tej lokalizacji [1]. Wg Hyams'a rozróżniamy 3 typy brodawczaków – egzofityczny (5%), onkocytny (30%) i odwrócony, który jest typem najczęstszym [2]. Nabłonek brodawczaka odwróconego wzrasta endofitycznie w kierunku podścieliska za pomocą palczastych wypustek i stąd jego nazwa [3]. Makroskopowo wygląd może przypominać polip zapalny, ma jednak bardziej zbitą konsystencję i wzmożony rysunek naczyńowy [4].

Zapadalność na IP wynosi 0,2-1,5/100000/rok [5]. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (stosunek 3-5:1) [1,6], dominuje rasa kaukaska [7], a szczyt zachorowań przypada na piątą i szóstą dekadę życia [6]. Prawie ¼ przypadków zostaje wykryta przypadkowo, w trakcie operacji chorego z powodu przewlekłego zapalenia zatok (CRS – *chronic rhinosinusitis*) [8]. Najczęstsze objawy występujące u pacjentów to m.in. jednostronna niedrożność nosa i krwawienia z nosa. Zmiana w ponad 90 % ma charakter jednostronny, a miejscem wyjścia jest boczna ściana jamy nosa, zatoka szczękowa lub sitowie [9,10]. Chociaż opisany po raz pierwszy już w 1854 r. przez Warda [11], wciąż jego etiologia i czynniki ryzyka nie zostały w pełni poznane [1,4,5,6].

COX-2 – *cyclooxygenase-2* / cyklooksygenaza 2

HPV - *Human Papillomavirus* / wirus brodawczaka ludzkiego

C/EBP α - *CCAAT - enhancer binding proteins α* / białka wiążące się z sekwencją CCAAT

CK10 - *creatine kinase 10* / kinaza keratynowa 10

PLUNC - *palate, lung, and nasal epithelium clone protein* / białko klonowe podniebienia, płuc i nabłonka nosa

Brodawczak odwrócony zaliczany jest do nowotworów łagodnych, jednak charakteryzuje się miejscową agresywnością objawiającą się naciekaniem kości, prowadząc do jej przebudowy lub erozji. Taka struktura kości często opisywana jest przez radiologów jako kość „zjedzona przez mole” [3]. Typowy jest także duży odsetek wznów, sięgający nawet 70% [1] oraz tendencja IP do transformacji w raka płaskonabłonkowego (SCC - *squamous cell carcinoma*) występująca w 5-27% przypadków [9]. Brodawczak odwrócony jest dużym wyzwaniem jest dużym wyzwaniem klinicznym, a wielu autorów opowiada się za koniecznością obserwacji laryngologicznej pacjentów przez cały okres ich życia [12,13].

Celem pracy jest przegląd dostępnej literatury w poszukiwaniu informacji na temat postępowania diagnostycznego, operacyjnego i pooperacyjnego u chorych z IP, mającego na celu maksymalne zmniejszenie ryzyka wznowy lub transformacji złośliwej brodawczaka. Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 2010-2021 w oparciu o bazy danych PubMed i ScienceDirect. Podczas wyszukiwania piśmiennictwa użyto słów „sinonasal inverted papilloma”, „inverted papilloma recurrence”. Brane pod uwagę były prace oryginalne, przeglądy piśmiennictwa i meta-analizy w języku angielskim oraz polskim z dostępem do pełnej treści tekstu. Po przeszukaniu bazy ScienceDirect uzyskano 31 wyników. W bazie PubMed uzyskano 78 wyników. Usunięto dublujące się pozycje - 12. 19 artykułów odrzucono – opisy przypadków oraz artykuły niezgodne tematycznie. Z uwagi na limit pozycji piśmiennictwa spośród wyszukanych prac do przeglądu wzięto pod uwagę manuskrypty oparte o jak największą grupę badaną, wprowadzające innowacje w zakresie diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów. Dodatkowo, chociaż wykraczały one poza ramy czasowe, wykorzystano teksty źródłowe kluczowych zagadnień jak np. pierwsze opublikowanie skali Krouse.

Co możemy zrobić, aby nie przeoczyć brodawczaka odwróconego?

1. Wstępne rozpoznanie

W celu skutecznego leczenia brodawczaka odwróconego należy przede wszystkim jak najszybciej postawić właściwe rozpoznanie. Już przed badaniem histopatologicznym należy brać pod uwagę możliwość IP u chorych zgłaszających takie dolegliwości kliniczne jak niedrożność nosa, zwłaszcza jednostronna, wyciek z nosa, krwawienia czy też zaburzenia węchu, obrzęk i ból w okolicy twarzy, zaburzenia ruchomości gałki ocznej lub widzenia w przypadkach o znacznym zaawansowaniu [6,14,15]. W badaniu endoskopowym brodawczaka odwróconego sugerują szarawe, polipowate, zbite masy o guzkowej powierzchni i zaznaczonym rysunku naczyńowym [14].

W badaniach obrazowych zmiany najczęściej są jednostronne. W rezonansie magnetycznym (MR) w sekwencjach T2 cechą charakterystyczną jest hiperintensywność zmiany, w obrazach T1 izo- lub hypointensywność oraz wzmocnienie po podaniu kontrastu. Dla IP charakterystyczne są meandrujące linijne zmiany przypominające strukturę kory mózgowej (*convoluted cerebriform pattern*) [5,16]. W tomografii komputerowej IP jest najczęściej izodensyjną homogeną masą z widocznym ogniskiem hiperostozy, które w 90% może być miejscem przyczepu [5,8].

Obecność obustronnych polipów nosa i radiologicznych zmian zapalnych charakterystycznych dla CRS nie wyklucza brodawczaka odwróconego [5]. W 17-23% przypadków IP współwystępuje z polipami [5].

Najistotniejsze są badania obrazowe wykonywane w celu możliwie najdokładniejszego określenia miejsca przyczepu (punktu wyjścia) IP. Wciąż brak konsensusu odnośnie wyboru metody obrazowania. Metoda rezonansu magnetycznego zapewnia bardzo dobre obrazowanie głównie tkanek miękkich, różnicowanie ich od zalegającej wydzieliny oraz wysoką czułość w przypadku podejrzenia IP, natomiast tomografia komputerowa bardzo dobrze obrazuje tkanki kostne, a w związku z tym obecność ewentualnej erozji kości, zwapnień, ognisk hiperostozy [6,17,18]. Russo i wsp. zaproponowali nowy schemat diagnostyczny, w którym wykorzystuje się zarówno MR, jak i tomografia komputerowa (*computed tomography* CT) jako metody wzajemnie uzupełniające się [6]. W przypadku podejrzenia IP schemat ten przewiduje następujące kolejne etapy diagnostyczne: badanie laryngologiczne wraz z endoskopią jam nosa, MR w celu diagnostyki różnicowej, biopsję i na końcu CT jako badanie pomocne na etapie planowania zabiegu chirurgicznego i poszukiwania miejsca przyczepu zmiany. Połączenie tych dwóch metod ma na celu zmniejszenie ryzyka przeoczenia prawdopodobnej transformacji nowotworowej lub przeszacowania wielkości guza.

W odpowiednim planowaniu zabiegu operacyjnego pomocne jest posiadanie wyników biopsji potwierdzających IP. Zdecydowanie trudniejsze jest prawidłowe przeprowadzenie operacji, gdy wstępne badania sugerują przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami (CRSwNP - *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*).

Poza biopsją i badaniami obrazowymi podejmowane są próby wykorzystania badań laboratoryjnych w celu potwierdzenia obecności IP. U pacjentów z brodawczakiem odwróconym nie stwierdzono istotnych odchyleń w zakresie liczby leukocytów, płytek krwi, neutrofilów, limfocytów, stężenia hemoglobiny oraz wskaźnika neutrofile do limfocytów (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio* - NLR), wskaźnika płytek krwi do limfocytów (*Platelet to Lymphocyte Ratio* - PLR), średniej objętości płytki krwi (*Mean Platelet Volume* - MPV), zakresu rozkładu objętości czerwonych krwinek (*Red Cell Distribution Width* - RDW), wskaźnika anizocytozy płytek krwi (*Platelet Distribution Width* - PDW) w porównaniu z osobami zdrowymi. Sugeruje się jednak, że zwiększenie NLR i obniżenie PLR może pozwolić odróżnić pacjentów z brodawczakiem odwróconym od osób zdrowych [19].

W ostatnich latach coraz powszechniej stosowane jest oznaczenie stężenia antygenu raka płaskonabłonkowego (SCCA - *squamous cell carcinoma antigen*), białka należącego do grupy inhibitorów proteaz serynowych, uwalnia-

nego do krwi obwodowej przez zdrowe komórki płaskonabłonkowe, jak i przez komórki nowotworowe. Związek z IP znany jest już od 2002 r. [20]. Stężenie SCCA zwiększa się nawet przed pojawieniem się widocznego guza [21]. Wykazano również zależność między stężeniem SCCA, a rozmiarami guza [22]. Badanie stężenia SCCA może być pomocne nie tylko w rozpoznaniu różnicowym, ale także w monitorowaniu pacjentów z IP [23]. Nie jest to jednak marker specyficzny – wykorzystywany jest również w monitorowaniu raka wątroby, płuca, jajnika czy nowotworów głowy i szyi [24,27,28].

2. Ocena zaawansowania klinicznego

Istnieje wiele skali opisujących stopień zaawansowania klinicznego brodawczaka odwróconego, chociaż wciąż brakuje jednej i wystandaryzowanej klasyfikacji. Na ocenie rozległości guza oparto następujące skale: Krousa - stosowaną najczęściej [5,25], Han [26], Oikawy [27]. Skala Cannady uwzględnia korelację między rozległością anatomiczną a występowaniem wznów [28], natomiast skala Meng oparta jest o lokalizację przyczepu guza [29]. (Tab.1.)

Badacze opracowujący poszczególne propozycje kwalifikacji rozległości zmian w zatokach podejmowali próby ustalenia, która skala najlepiej koreluje z ryzykiem wystąpienia nawrotu. W dużej obejmującej 1787 pacjentów meta-analizie Lisan i wsp. nie wykazano znamienych statystycznie różnic w pojawieniu się wznowy między stopniami T1 i T2 oraz T3 i T4 wg Krousa. Znamienne statystycznie zwiększone ryzyko wznowy wynoszące 51% występowało natomiast w stadium T3 w porównaniu do T2 [30].

Analiza przydatności 5 dostępnych skal (Krouse, Oikawa, Cannady, Han, Meng) w ocenie nawrotów na poszczególnych stadiach wykazała porównywalny odsetek wznów wynoszący 8% dla wszystkich skal. Znacząco różny był odsetek wznów pomiędzy poszczególnymi stopniami z klasyfikacji Han oraz Meng. Autorzy analizy rekomendują użycie skali Han przed zabiegiem oraz skali Meng po śródoperacyjnej identyfikacji miejsca przyczepu guza. Utrudnieniem przy stosowaniu skali Meng jest niejednokrotnie brak pewności co do miejsca przyczepu guza przed przeprowadzeniem operacji [31].

W 2011r. zaproponowano klasyfikację zaawansowania wg Dragonetti-Minni [32], która opiera się na lokalizacji, punkcie wyjścia zmiany i jej rozległości. Skala posiada 6 głównych kategorii ocenianych na podstawie badania klinicznego oraz obrazowego. Wykazano przydatność tej skali w prognozowaniu ryzyka wznowy oraz w decyzji o stopniu zaawansowania procedur chirurgicznych. Ze względu na opracowanie oparte na niewielkiej grupie chorych skala ta nie jest powszechnie wykorzystywana. (Tab.1.)

3. Leczenie

3.1. Wybór techniki i dostępu operacyjnego

Rozwój metod endoskopowych sprawił, że stosowane początkowo dostępy zewnątrznosowe zostały wyparte przez mniej inwazyjne metody z wykorzystaniem endoskopu. W przypadku technik endoskopowych obecnie podkreśla się znaczenie identyfikacji miejsca wyjścia zmiany (tzw. *pedicle-oriented endoscopic surgery*) [4,33]. Operacje endoskopowe zatok (*endoscopic sinus surgery* - ESS) mają bardzo wiele zalet, począwszy od lepszego przebiegu okołoperacyjnego, mniejszego bólu, mniejszego ryzy-

Tabela. 1. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego IP.

Krouse (2000)	Han (2001)	Oikawa (2007)-modyfikacja skali Krouse	Cannady (2007)	Dragonetti-Minni (2008)	Meng (2018)
T1 – guz ograniczony do jamy nosa, bez zajęcia zatok	Grupa 1 – zmiana nosa, bocznej ściany nosa, przysiódkowej ściany zatoki szczękowej, zatok sitowych i zatoki klinowej	T1 - guz ograniczony do jamy nosa, bez zajęcia zatok	Grupa A – guz ograniczony do jamy nosa, zatok sitowych lub/i przysiódkowej ściany zatoki szczękowej	Typ I – izolowany guz obejmujący jedną stronę jamy nosa. Może wychodzić z przegrody nosa, zatok sitowych przednich, zatok sitowych tylnych, małżowiny nosowej środkowej, zachyłka czołowego lub zachyłka klinowo-sitowego.	Stadium 1 – guz ograniczony do jamy nosa
T2-guz obejmujący kompleks ujściowo-przewodowy, przysiódkową część zatoki	Grupa II – guz rozprzestrzeniający się w kierunku bocznym od przysiódkowej ściany zatoki szczękowej z lub bez kryteriów grupy I	T2-guz obejmujący kompleks ujściowo-przewodowy, przysiódkową część zatoki szczękowej lub zatoki sitowej, z lub bez zajęcia jamy nosa	Grupa B – guz zajmujący jakikolwiek ścianę zatoki szczękowej (z wyjątkiem ściany przysiódkowej), zatokę czołową lub klinową	Typ II – lokalizacja pierwotna w zatoce klinowej	Stadium 2 – guz obejmujący : zatoki sitowe (bez komórki nadoczodołowej), Tylną, boczna lub górną ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową (przysiódkowo do kanału Stambergera), zatokę czołową (od linii pośrodkowej twarzy do blaszki papierowatej)
T3-guz obejmujący górną, dolną, boczna, przednią i tylną ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową i/lub zatokę czołową	Grupa III – guz zajmujący zatokę czołową	T3A – bez penetracji do zatoki czołowej lub zachyłka nadoczodołowego T3B – zajęcie zatoki czołowej lub zachyłka nadoczodołowego	Grupa C – guz penetrujący poza zatoki przynosowe i jamę nosa	Typ III – wszystkie wymienione wyżej lokalizacje z miejscem wyjścia w obrębie ściany przysiódkowej zatoki szczękowej	Stadium 3 – guz obejmuje: komórkę nadoczodołową, Dolną, przednią lub przysiódkową ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową (bocznie do kanału Stambergera), zatokę klinową (zajęcie obustronnej zatoki), zatokę czołową (od blaszki papierowatej do linii poprowadzonej przez środek żrenicy, lub obustronne zajęcie zatok czołowych)
T4- zajęcie obszaru poza zatokami lub postać złośliwa	Grupa IV – guz penetrujący poza zatoki przynosowe	T4- zajęcie obszaru poza zatokami lub postać złośliwa		Typ V – guz rozprzestrzeniający się do przysiódkowej części zatoki czołowej. Dochodzi jedynie do połowy stropu oczodołu	Stadium 4 – guz obejmujący zatokę czołową – bocznie do linii poprowadzonej przez środek żrenicy.
				Typ VI – guz penetrujący do bocznej części zatoki czołowej lub penetrujący do tkanek miękkich poza ściany zatok bez naciekania opon mózgowych i/lub bez naciekania przestrzeni okołoczodołowej i/lub innych tkanek sąsiadujących (np. wewnątrzczaszczkowo).	

ka krwawienia, mniejszej traumatyzacji zdrowych tkanek i szybszego gojenia się, aż po względy estetyczne z powodu braku widocznych blizn i są uważane za złoty standard postępowania. Jednak w wielu przypadkach znacznego zaawansowania wciąż konieczne jest wykorzystywanie dostępów otwartych [7,33].

Obecnie w przypadku zmian niewielkich rozmiarów i lokalizacji z łatwym dostępem zaleca się usunięcie guza w całości – *en bloc*, jednak w przypadku bardziej rozległych zmian dopuszcza się resekcję po kawałku (*piecemeal clearance*) gdyż, niejednokrotnie zdecydowanie poprawia to uwidocznienie zmiany i zidentyfikowanie punktu wyjścia, przez co pozwala na bardziej precyzyjną resekcję. Wskazane jest również usunięcie fragmentu przylegającej do guza kości z uwagi na wnikanie zmiany poprzez mikroszczeliny do kości [3,32,7].

Lokalizacja przyczepu na przedniej, dolnej i przyśrodkowej ścianie zatoki szczękowej jest problematyczna z uwagi na utrudniony dostęp endoskopowy i słabą widoczność, często nawet przy zastosowaniu optyki 70 stopni. Stąd odsetek nawrotów jest w tej lokalizacji statystycznie większy. Postępowaniem z wyboru jest wykorzystanie dostępu przedłżowego (*endoscopic sinus surgery (ESS) - assisted prelacrimal duct approach* z zaoszczędzeniem małżowiny nosowej dolnej i przewodu nosowo-łzowego, zwane inaczej endoskopową zmodyfikowaną maksilektomią środkową (*EMMM - endoscopic modified medial maxillectomy*) [22,29,31,32]. W bardziej zaawansowanych zmianach autorzy sugerują endoskopową maksilektomię przyśrodkową i przednią z całkowitym usunięciem bocznej ściany nosa oraz, jeśli jest taka konieczność, z usunięciem przewodu nosowo-łzowego [32].

Największe wyzwanie stanowi usunięcie zmian w obrębie zatoki czołowej z uwagi na jej kształt, wąską przestrzeń i anatomicznie zmienny ząchylek czołowy oraz bliskie sąsiedztwo gałki ocznej i przedniego dołu czaszki [29,33]. W pracy Meng i wsp. zatoka czołowa została podzielona na 3 przedziały: między linią środkową twarzy a blaszką papierowatą, między blaszką papierowatą a środkiem żrenicy, bocznie do linii poprowadzonej poziomo przez środek żrenicy. Zmiany zlokalizowane w pierwszym przedziale są stosunkowo łatwe do usunięcia. W przypadku lokalizacji między blaszką papierowatą a środkiem żrenicy lub zmiany obejmującą obie zatoki czołowe zalecaną techniką zabiegową jest Draf IIb z usunięciem blaszki papierowatej lub Draf III zwaną inaczej zmodyfikowaną operacją Lothrop (EMLP - *endoscopy modified Lothrop procedure*) pod kontrolą endoskopu, gdyż technika ta pozwala na dobre zobrazowanie miejsca wyjścia guza z jednoczesnym brakiem okaleczenia twarzy [16,29]. Wykonanie zabiegu Draf III jest możliwe, jeżeli wymiar przednio-tylny zatoki czołowej jest większy niż 1 cm [32].

Dostęp zewnątrznosowy pod kontrolą endoskopu jest odpowiedni w przypadku guzów w bocznej części zatoki czołowej (bocznie w stosunku do środka żrenicy), gdyż doszczętne usunięcie zmian wyłącznie z dostępu endoskopowego nawet w przypadku techniki Draf III jest bardzo mało prawdopodobne, a ryzyko wznowy wzrasta zdecydowanie w porównaniu do pozostałych lokalizacji [29, 32]. Najrzadszą lokalizacją IP jest zatoka klinowa. W grupie pacjentów z dobrze pneumatyzowanym ząchylem bocznym zatoki wykorzystuje się jej podział na część przyśrodkową i bocz-

ną. Zmiany zlokalizowane w części przyśrodkowej skutecznie mogą być usunięte za pomocą ESS. Guzy zlokalizowane w bocznej części stanowią wyzwanie dla operatora z uwagi na bliskie sąsiedztwo ważnych struktur – tętnicy szyjnej, nerwu wzrokowego. W tej lokalizacji zalecaną techniką operacyjną jest dostęp endoskopowy przez wyrostek skrzydłowy (*ESS-assisted pterygoid process approach*) [29] oraz dziób klinowy (*rostrum sphenoidale*) [16].

Śródoperacyjne badanie histopatologiczne jest konieczne w celu potwierdzenia radykalności zabiegu zwłaszcza w przypadkach o znacznym zaawansowaniu oraz trudno dostępnych lokalizacjach [3,7,14,32,34,35].

Zastosowanie lasera konfokalnego w endoskopii mikroskopowej wydaje się być dobrym narzędziem do różnicowania prawidłowej błony śluzowej lub zmienionej zapalnie od tkanek brodawczaka odwróconego. Metoda ta prawdopodobnie mogłaby przyczynić się do jeszcze precyzyjniejszego usuwania zmian pierwotnych [36].

Wykorzystanie chlorowodoru anlotinibu – inhibitora kinazy tyrozynowej – który poprzez działanie na receptor czynnika wzrostu śródbłonki naczyniowego (*vascular endothelial growth factor - VEGF*) hamuje proces angiogenezy, a tym samym wzrost guza może w przyszłości stanowić alternatywę w przypadku zmian nieoperacyjnych [37].

3.2. Leczenie uzupełniające

W przypadku znacznego zaawansowania guza lub bardzo częstych wznów w lokalizacjach trudno dostępnych niektórzy autorzy sugerują zastosowanie radioterapii jako leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym, podobnie jak w przypadku transformacji złośliwej w raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma - SCC*) [38,39]. Opisywana jest również możliwość zastosowania chemioterapii z użyciem 5-fluorouracylu w przypadku zmian nieoperacyjnych oraz jako leczenie pomocnicze przy podejrzeniu nieradykalnej operacji lub częstych nawrotów. Lek podawany jest miejscowo w postaci kremu na opatrunku wewnątrznosowym utrzymywanym przez 7-10 dni [12].

Zwiększona ekspresja cyklooksygenazy 2 (*cyclooxygenase-2/COX-2*) na komórkach brodawczaka odwróconego występuje w prawie 60% przypadków [38]. Enzym ten bierze udział m.in. w proliferacji komórek, angiogenezie czy apoptozie. Istnieją doniesienia odnośnie wzmożonej ekspresji COX2 na komórkach również w przypadku innych nowotworów głowy i szyi [40]. Podobna tendencja występuje także w nawracających brodawczakach układu oddechowego [41]. Prawdopodobnie istnieje korelacja między aktywnością COX-2, a obrazem histopatologicznym i etapami transformacji od IP do SCC. W związku z powyższym wydaje się, że inhibitory COX-2 mogą być pomocne w leczeniu uzupełniającym IP, tak jak sugeruje się w przypadku raka jelita grubego lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Wymaga to jednak dalszych badań [41,42].

4. Wznowy brodawczaka odwróconego

4.1. Czynniki ryzyka wznowy

Częstość nawrotów IP waha się między 10-20% [43] chociaż według niektórych autorów może dochodzić nawet do 70% [1,44]. Tak jak w przypadku etiologii brodawczaka odwróconego, również w przypadku jego nawrotów, przyczyny nie do końca zostały poznane lub wyniki

badania pozostają ze sobą w sprzeczności. Najczęściej wśród przyczyn nawrotów wymieniane są: wcześniejsze zabiegi operacyjne z nieradykalnym usunięciem zmiany, rodzaj techniki chirurgicznej, zaawansowanie kliniczne, obecność dysplazji, infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV-*Human Papillomavirus*), nikotynizm [5,7,12,15,17,45].

Ze względu na to, że głównym powodem nawrotu są wcześniejsze nieradykalne zabiegi operacyjne [15, 43], procedura chirurgiczna powinna być starannie zaplanowana i dostosowana nie tylko do rozmiarów i lokalizacji guza, ale również do doświadczenia i umiejętności operatora [3,29, 33,46]. Meta-analiza Kim i wsp. wykazała, iż zabieg endoskopowy zmniejsza ryzyko wznowy o 45% w przypadku zaawansowania T1 w skali Krousa, ale w przypadku stopnia T4 już zdecydowanie podnosi to ryzyko do 92%. Najpewniej wynika to z faktu, iż pojawienie się wznowy nie zależy tylko od dostępu operacyjnego, ale również od lokalizacji czy rozległości guza. Zmiany w stopniu zaawansowania Krousa T1, T2 mogą być skutecznie operowane endoskopowo, natomiast T3 i T4 często wymagają dodatkowo dostępu zewnętrznego lub są na tyle rozległe, że dostęp jest wyłącznie otwarty. Zawsze możliwe jest połączenie dwóch dostępuów lub przejście z dostępu endoskopowego do otwartego [33]. Również inni autorzy potwierdzają, że przy operacji z dostępu endoskopowego odsetek wznów jest mniejszy [17,47]. Przy zastosowaniu zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Krousa znamienne statystycznie zwiększone ryzyko wznowy występuje w stadium T3 w porównaniu do T2 [30,48,49], aczkolwiek istnieją również doniesienia przeciwne [50].

Ryzyko nawrotu zależy również od lokalizacji zmiany. Jest ono największe, jeśli guz zajmuje zatokę czołową, przednią ścianę zatoki szczękowej lub zatokę klinową, a zwłaszcza jej część boczną. Wynika to z trudności technicznych związanych z budową anatomiczną, a w przypadku zatoki klinowej również bliskiego sąsiedztwa takich struktur jak tętnica szyjna wewnętrzna czy nerw wzrokowy

[7,15,17,34, 39,45]. Większe ryzyko wznowy związane jest również z obecnością dysplazji średniego lub dużego stopnia [15,34] lub zwiększoną ekspresją Ki-67, białka będącego markerem komórkowej proliferacji na komórkach IP, co ma także związek z większym ryzykiem transformacji w SCC [22].

Lee i wsp. biorąc pod uwagę trzy czynniki – zajęcie zatoki czołowej, niecałkowitą resekcję guza i obecność dysplazji stworzyli śródoperacyjną klasyfikację zaawansowania IP. Według niej odsetek wznów wynosi od 20 % w stadium I, 38% w stadium II, a do 100% w stadium III [15] - (Ryc.1.)

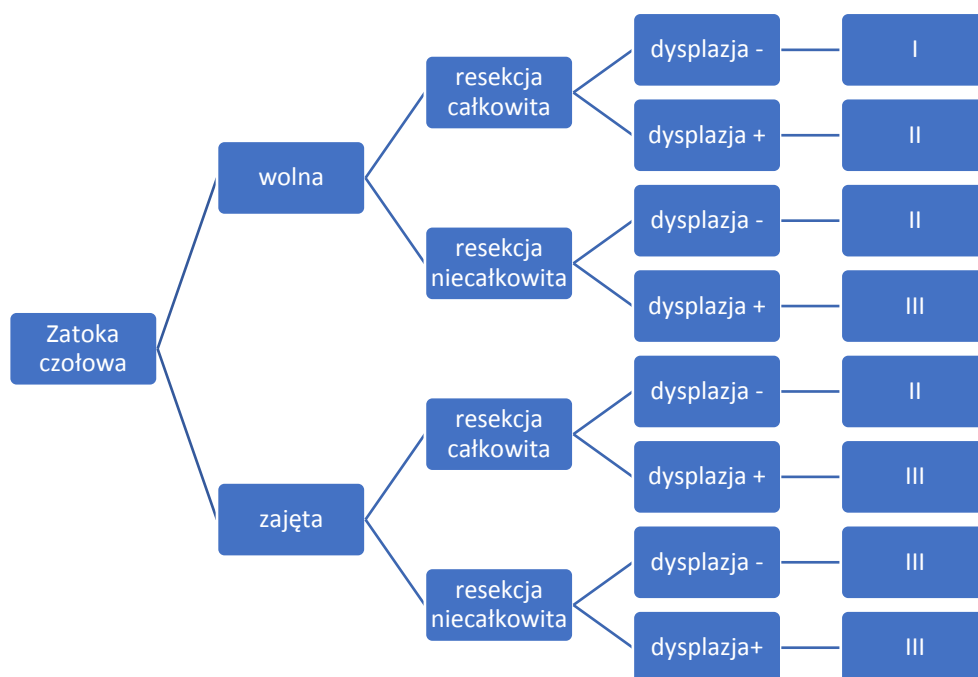
Związek wirusa HPV z ryzykiem wznowy budzi kontrowersje. Istnieją badania, w których nie potwierdzono wpływu infekcji HPV na ryzyko wznowy IP [50], w innych wykazano, że wznowom brodawczaka odwróconego znacznie częściej towarzyszy obecność wirusa HPV (zwykle typów związanych z niskim ryzykiem transformacji nowotworowej – *low risk* HPV- np. HPV typu 6), a progresja w raka *in situ* lub SCC zachodzi statystycznie częściej w przypadku infekcji HPV, zwłaszcza typami wysokiego ryzyka (*high risk* HPV) [51,52]. Związek nikotynizmu z ryzykiem wznowy IP również jest niejednoznaczny [48,49,50].

Niektórzy autorzy twierdzą, że niejednoznaczne dane dotyczące znaczenia czynników ryzyka wznowy IP przemawiają za ich brakiem, a wznowa jest następstwem niecałkowitego usunięcia zmiany wyjściowej [53,54].

Podsumowując, na podstawie przeglądu piśmiennictwa wydaje się, że identyfikacja miejsca przyczepu przed zabiegiem operacyjnym i radykalna resekcja zmiany wraz z miejscem wyjścia oraz otaczającymi tkankami jest najistotniejsza w celu zapobiegania i/lub zredukowania ryzyka wznowy po interwencji chirurgicznej [29]. (Tab.2.)

4.2. Monitorowanie wznowy

Ciągle trwają poszukiwania markerów, które byłyby przydatne w monitorowaniu pacjentów pod kątem ewen-



Ryc. 1. Schemat śródoperacyjnej klasyfikacji zaawansowania IP wg Lee i wsp.

tualnej wznowy. Jednym z parametrów stosowanych w tym celu jest stężenie SCCA. Stężenie SCCA we krwi obwodowej zmniejsza się po zabiegu operacyjnym oraz narasta ponownie w przypadku wznowy [55], a wysokie stężenie SCCA w okresie pooperacyjnym ściśle koreluje z ryzykiem wznowy i może świadczyć o niepełnej resekcji guza [13]. SCCA jest białkiem posiadającym 2 podtypy, kodowane przez różne geny - SCCA1 i SCCA2. Stosunek stężenia SCCA2 do SCCA1 może być wykorzystywany w monitorowaniu transformacji złośliwej, ponieważ jest zdecydowanie większy u chorych z rakiem płaskonabłonkowym niż u chorych z IP, bądź ze stanem zapalnym w obrębie zatok [22,23].

Potencjalnym markerem wznowy IP mogłoby być również białko wiążące się z sekwencją CCAAT (*CCAAT enhancer binding proteins α - C/EBP α*) będące czynnikiem transkrypcyjnym biorącym udział w proliferacji i różnicowaniu różnych typów komórek nabłonkowych. W przypadku nawrotu stężenie tego białka jest znacznie większe niż w przypadku guzów pierwotnych, [56,57] podobnie jak w przypadku kinazy keratynowej 10 (*creatine kinase 10 - CK10*) [57]. W przypadkach wielokrotnych nawrotów IP obserwowano zwiększoną ekspresję białka PLUNC (*palate, lung and nasal epithelium clone*) [58].

Istnieje pełna zgodność co do konieczności monitorowania pacjentów z IP z wykorzystaniem endoskopii, natomiast wciąż brak konsensusu dotyczącego odstępów czasowych. Van Zijl i wsp. uzależniają częstość kon-

troli od pooperacyjnego stężenia SCCA we krwi obwodowej. Stężenie SCCA w surowicy mniejsze bądź równe 0,7 wiąże się z 95% prawdopodobieństwem braku wznowy, w związku z czym autorzy zalecają kontrole co 6 miesięcy w ciągu pierwszych dwóch lat oraz co rok do minimalnego 5-letniego *follow up*. Natomiast u pacjentów z wartością SCCA większą bądź równą 1,6 znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia nawrotu, w związku z czym zalecane są kontrole co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 4 miesiące w 3 roku, a następnie 2 razy do roku do 10 lat po zabiegu [13]. Wytyczne przedstawione na 14 Międzynarodowej Konferencji Rinologicznej – Rhinoforum 2015 zalecają kontrolę co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 2 lata oraz raz w roku przez przynajmniej 5 lat [17]. Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko pojawienia się wznowy nawet wiele lat po zabiegu, stąd coraz częściej zaleca się monitorowanie pacjentów do końca życia [12, 13, 59, 60]. Złotym standardem badania w okresie obserwacji jest badanie endoskopowe, które powinno być uzupełnione badaniem obrazowym – MR z kontrastem w sekwencjach T2 co 6 miesięcy [16]. Niektórzy autorzy zalecają kontrolne MR z kontrastem dopiero w przypadku podejrzenia wznowy [15, 45]. Badanie CT często stanowi uzupełnienie badania MR z uwagi na dobre obrazowanie zmian neoosteogenetycznych w ścianach zatok stanowiących potencjalne miejsce przyczepu guza. W obrazach T2-zależnych obraz IP jest hiperintensywny w stosunku do tkanki mięśniowej i ulega wzmocnieniu kontrastowemu.

Tabela II. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego wg Meng i wsp. wraz z zaleceniami dotyczącymi dostępu chirurgicznego.

Klasyfikacja zaawansowania wg Meng i wsp.		Zalecany dostęp chirurgiczny
Stadium 1	guz ograniczony do jamy nosa	ESS (prosta resekcja guza)
Stadium 2	guz obejmujący : zatoki sitowe (bez komórki nadoczodołowej), Tylną, boczną lub górną ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową (przyśrodkowo do kanału Stambergera), zatokę czołową (od linii pośrodkowej twarzy do blaszki papierowatej)	ESS
Stadium 3	guz obejmujący: komórkę nadoczodołową,	ESS - dostęp wewnątrznosowy (np. operacja Draf IIb z resekcją blaszki papierowatej)
	Dolną, przednią lub przyśrodkową ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową (boczenie do kanału Stambergera),	Dostęp wewnątrznosowy, pod kontrolą endoskopu: przed przewodem nosowo-łzowym (ESS-assisted prelacrima duct approach) lub przez wyrostek skrzydłowy (ESS-assisted pterygoid process approach)
	zatokę klinową (zajęcie obustronne zatoki),	Dostęp wewnątrznosowy, pod kontrolą endoskopu przez dziób klinowy (ESS-assisted sphenoidal rostrum proces approach)
Stadium 4	zatokę czołową (od blaszki papierowatej do linii poprowadzonej przez środek źrenicy, lub obustronne zajęcie zatok czołowych)	Operacja Draf IIb z usunięciem blaszki papierowatej lub Draf III pod kontrolą endoskopu.
	guz obejmujący zatokę czołową – boczenie do linii poprowadzonej przez środek źrenicy.	ESS połączony z dostępem zewnątrznosowym

W obrazach T1-zależnych IP jest izointensywny [16]. Badanie to również zastępuje MR w przypadku przeciwwskazań do jego wykonania.

Podsumowanie

1. Badania obrazowe pełnią istotną rolę nie tylko w rozpoznawaniu IP, ale i również w planowaniu rozległości zabiegu i wyboru adekwatnej techniki chirurgicznej z naciskiem na zlokalizowanie miejsca przyczepu brodawczaka.
2. Nie ma jednoznacznie określonych czynników ryzyka wznowy IP, a za najbardziej istotne w aspekcie zapobiegania wznowy uważa się identyfikację miejsca przyczepu

pu przed zabiegiem operacyjnym i radykalną resekcją zmiany wraz z miejscem wyjścia oraz otaczającymi tkankami.

3. Bardzo ważna jest prawidłowa obserwacja odległa pacjentów z IP oparta na badaniu endoskopowym i badaniach obrazowych, trwająca najlepiej do końca życia z uwagi na możliwość wznowy nawet kilkanaście lat po zabiegu.
4. Pomimo braku specyficznego i czułego markera ewentualnej wznowy IP, coraz częściej wykorzystuje się w tym celu oznaczanie stężenia SCCA.

Piśmiennictwo

1. Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2016; 21;3:54-58. doi: 10.1016/j.wjorl.2016.11.004. PMID: 29204580; PMCID: PMC5683660.
2. Hyams V J. "Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases." *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1971 vol. 80, 2: 192-206. doi:10.1177/000348947108000205.
3. Osuch-Wójcikiewicz E, Wojas O, Nyckowska J, Checiński P, Sielska-Badurek E, Bruzgielewicz i wsp. "Postępowanie w przypadkach wznowy brodawczaka odwróconego nosa i zatok przynosowych po leczeniu operacyjnym w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego" [Management of recurrent sinonasal inverted papilloma in the experience of ENT Department Medical University of Warsaw]. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. 2010 vol. 64,7 : 73-6. doi:10.1016/S0030-6657(10)70014-7.
4. Marza A, Sarafoleanu C, Musat G. Sinonasal inverted papilloma – what's new. *Romanian Journal of Rhinology*. 2019. 9: 170-176.
5. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2016 vol. 133,5 : 337-341. doi:10.1016/j.anorl.2016.03.006.
6. Russo C, Elefante A, Romano A, Cama A, Erra M, Ugga, et al. A multimodal diagnostic approach to inverted papilloma: Proposal of a novel diagnostic flow-chart. *Current problems in diagnostic radiology*. 2021 vol. 50,4 499-504. doi:10.1067/j.cpradiol.2020.04.009.
7. Minni A, Gera R, Bulgheroni C, Ralli M, Cialente F, Candelori F, et al. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: A Multivariate Retrospective Analysis of Factors Affecting Recurrence and Persistence. *Ear, nose, & throat journal*. 2019 Nov 28;145561319890454. doi: 10.1177/0145561319890454. Epub ahead of print. PMID: 31777289.
8. Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *The Journal of laryngology and otology*. 2010 Jul;124(7):705-15. doi: 10.1017/S0022215110000599.
9. 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. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2017 Aug;274(8):2991-3000. doi: 10.1007/s00405-017-4571-2.
10. Cielińska M, Ścierański W, Sowa P, Lisowska G. Brodawczak odwrócony - etiologia, epidemiologia, klasyfikacja. *Otolaryngologia - Przegląd kliniczny*. 2016;15(2):80-86.
11. Ward N. A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London: London Hospital.: Follicular tumour involving the nasal bones, nasal processes of superior maxillary bone, and the septum of the nose; removal; death from pneumonia; autopsy. *Lancet*. 1854; 64 (1632) pp. 480-482
12. Adriaensen GF, Lim KH, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ .Challenges in the Management of Inverted Papilloma: A Review of 72 Revision Cases. *The Laryngoscope*. 2016 Feb;126(2):322-8. doi: 10.1002/lary.25522.
13. van Zijl FWJ, Monserez DA, Korevaar TIM, Bugter O, Wieringa MH, Baatenburg de Jong RJ, et al. Postoperative value of serum squamous cell carcinoma antigen as a predictor of recurrence in sinonasal inverted papilloma. *Clinical Otolaryngology*. 2017 Jun;42(3):528-535. doi: 10.1111/coa.12757.
14. Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. 2018 Dec 1;56(4):407-414. doi: 10.4193/Rhin18.039.
15. Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, Orlowski HLP, Jiramongkolchai P, Piccirillo JF, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. *The Laryngoscope*. 2020 Mar;130(3):590-596. doi: 10.1002/lary.28078.
16. Gotlib T. Chirurgia brodawczaka odwróconego zatok przynosowych. *Polski Przegląd Otorhinolaryngologiczny*. 2020; 9 (4): 60-66. DOI: 10.5604/01.3001.0014.6345
17. Gamrot-Wrzoł M, Sowa P, Lisowska G, Ścierański W, Misiótek M. Risk Factors of Recurrence and Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma. *BioMed research international*. 2017;2017:9195163. doi: 10.1155/2017/9195163.
18. Glikson E, Dragonetti A, Soudry E, Rozendoren N, Landsberg R, Bedrin L, et al. Can Computed Tomography Findings Predict the Recurrence of Sinonasal Inverted Papilloma? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* vol. 164,5. 2021 May;164(5):1116-1121. doi: 10.1177/0194599820964798
19. Erdur ZB, Özdoğan HA, Yener HM, Karaman E, Cansız H, Aliyeva Ç, et al. Evaluation of Inflammatory Blood Markers in Sinonasal Inverted Papilloma. *Ear, nose, & throat journal*. 2021 Jan 18;145561320988366. doi: 10.1177/0145561320988366
20. Yasumatsu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Hirakawa N, Azuma K, Tomita K, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract. *Cancer*. 2002 Jan 1;94(1):152-8. doi: 10.1002/cncr.10144
21. Matoušek P, Zelenik K, Safarčík K, Cáblová L, Komínek P. Squamous cell carcinoma antigen as a marker of sinonasal inverted papilloma. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2014 Mar;271(3):535-8. doi: 10.1007/s00405-013-2604-z
22. Suzuki M, Deng Z, Hasegawa M, Uehara T, Kiyuna A, Maeda H. Squamous cell carcinoma antigen production in nasal inverted papilloma. *American journal of rhinology & allergy*. 2012 Sep-Oct;26(5):365-70. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3797.

23. Promsopa C, Suwansri S, Khuntikij P. The serum squamous cell carcinoma antigen level in inverted sinonasal papilloma and nasal polyps patients. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2020 Mar 23;7(1):23-27. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.02.002
24. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, Seo SS, Park SY, Moon SH, et al. Use of serum squamous cell carcinoma antigen for follow-up monitoring of cervical cancer patients who were treated by concurrent chemoradiotherapy. *Radiation oncology (London, England)* 2010 Sep 15;5:78. doi: 10.1186/1748-717X-5-78.
25. Krouse, J H. "Development of a staging system for inverted papilloma." *The Laryngoscope* vol. 110,6 (2000): 965-8. doi:10.1097/00005537-200006000-00015
26. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *The Laryngoscope*. 2001 Aug;111(8):1395-400. doi: 10.1097/00005537-200108000-00015.
27. Oikawa K, Furuta Y, Nakamaru Y, Oridate N, Fukuda S. Preoperative staging and surgical approaches for sinonasal inverted papilloma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2007 Sep;116(9):674-80. doi: 10.1177/000348940711600909.
28. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *The Laryngoscope*. 2007 Jul;117(7):1283-7. doi: 10.1097/MLG.0b013e31803330f1
29. 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 Feb;41(2):440-447. doi: 10.1002/hed.25435.
30. Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2017 Nov 1;143(11):1104-1110. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1686.
31. Nakayama T, Tsunemi Y, Kashiwagi T, Kuboki A, Yamakawa S, Konno W, et al. Comparison of Current Staging Systems for Sinonasal Inverted Papilloma. *American journal of rhinology & allergy*. 2021 Jan;35(1):64-71. doi: 10.1177/1945892420933178.
32. Dragonetti A, Gera R, Sciuto A, Scotti A, Bigoni A, Barbaro E, et al. Sinonasal inverted papilloma: 84 patients treated by endoscopy and proposal for a new classification. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):207-13. doi: 10.4193/Rhino09.053.
33. Kim JS, Kwon SH. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2017 Jan;127(1):52-58. doi: 10.1002/lary.26222.
34. Suh JD, Ramakrishnan VR, Thompson CF, Woodworth BA, Adapa ND, Nayak J, et al. Inverted papilloma of the sphenoid sinus: risk factors for disease recurrence. *The Laryngoscope*. 2015 Mar;125(3):544-8. doi: 10.1002/lary.24929.
35. Khandekar S, Dive A, Mishra R, Upadhyaya N. Sinonasal inverted papilloma: A case report and mini review of histopathological features. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2015 Sep-Dec;19(3):405. doi: 10.4103/0973-029X.174644.
36. Óvári A, Starke N, Schuldt T, Schröder S, Zonnur S, Erbersdobler A, et al. Optical coherence tomography and confocal laser scanning microscopy as non-invasive tools in the diagnosis of sinonasal inverted papilloma: a pilot study. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2018 Jul;275(7):1775-1781. doi: 10.1007/s00405-018-4995-3.
37. Yang P, Meng G, Shu Q, Dong Y, Li C, Lu Y, et al. A Short-Term Efficacy of Anlotinib in the Treatment of Refractory Nasopharyngeal Inverted Papilloma: A Case Report. *Frontiers in oncology*. 2021 Aug 23;11:648895. doi: 10.3389/fonc.2021.648895.
38. Suh JD, Hur K, Ference EH, Lam DD, Fong A, Correa AJ, et al. COX-2 Overexpression in Schneiderian Papillomas. *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*. 2020 Dec 8;11:2152656720973689. doi: 10.1177/2152656720973689.
39. He X, Wang Y. Clinical characteristics of sinonasal inverted papilloma associated with recurrence and malignant transformation. *Auris, Nasus, Larynx*. 2021 May 5:S0385-8146(21)00131-0. doi: 10.1016/j.anl.2021.04.008.
40. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer cell international*. 2015 Nov 5;15:106. doi: 10.1186/s12935-015-0260-7.
41. Robinson AB, Das SK, Bruegger DE, Hoover LA, Sanford TR. Characterization of cyclooxygenase in laryngeal papilloma by molecular techniques. *The Laryngoscope*. 1999 Jul;109(7 Pt 1):1137-41. doi: 10.1097/00005537-199907000-00025.
42. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, Kemp BL, Lotan R, Lippman SM, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research*. 2001 Apr;7(4):861-7.
43. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal Inverted Papilloma: Risk Factors for Local Recurrence After Surgical Resection. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2017 Jun;126(6):498-504. doi: 10.1177/0003489417705671.
44. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *The Journal of laryngology and otology*. 2007 Sep;121(9):857-64. doi: 10.1017/S002221510700624X.
45. Binz GHA, Soyka MB, Holzmann D, Meerwein CM. Need for long-term follow-up in sinonasal inverted papilloma: A Single-institution experience. *Head & Neck*. 2021 Feb;43(2):630-638. doi: 10.1002/hed.26523.
46. Fang G, Lou H, Yu W, Wang X, Yang B, Xian J, et al. Prediction of the originating site of sinonasal inverted papilloma by preoperative magnetic resonance imaging and computed tomography. *International forum of allergy & rhinology*. 2016 Dec;6(12):1221-1228. doi: 10.1002/alr.21836.
47. Peng R, Thamboo A, Choby G, Ma Y, Zhou B, Hwang PH. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*. 2019 Jun;9(6):573-581. doi: 10.1002/alr.22305.
48. Roh HJ, Mun SJ, Cho KS, Hong SL. Smoking, not human papilloma virus infection, is a risk factor for recurrence of sinonasal inverted papilloma. *American journal of rhinology & allergy*. 2016 Mar-Apr;30(2):79-82. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4272.
49. Moon IJ, Lee DY, Suh MW, Han DH, Kim ST, Min YG, et al. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Sep-Oct;24(5):325-9. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3510.
50. Fulla M, Szafarowski T, Frias-Gomez J, Quiros B, Clavero O, Gomà M, et al. Human Papillomavirus and Factors Associated with Recurrence in Sinonasal Inverted Papillomas from Poland and Spain. *Head and neck pathology*. 2020 Sep;14(3):758-767. doi: 10.1007/s12105-019-01125-y.
51. Paehler Vor der Holte A, Fangk I, Glombitza S, Wilkens L, Welkoborsky HJ. Impact of human papillomaviruses (HPV) on recurrence rate and malignant progression of sinonasal papillomas. *Cancer medicine*. 2021 Jan;10(2):634-641. doi: 10.1002/cam4.3642.
52. Stepp WH, Farzal Z, Kimple AJ, Ebert CS Jr, Senior BA, Zanation AM, et al. HPV in the malignant transformation of sinonasal inverted papillomas: A meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*. 2021 Oct;11(10):1461-1471. doi: 10.1002/alr.22810.
53. Kim DY, Hong SL, Lee CH, Jin HR, Kang JM, Lee BJ, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study. *The Laryngoscope*. 2012 Mar;122(3):487-94. doi: 10.1002/lary.22495.
54. Lombardi D, Tomenzoli D, Buttà L, Bizzoni A, Farina D, Sberze F, et al. Limitations and complications of endoscopic surgery for treatment for sinonasal inverted papilloma: a reassessment after 212 cases. *Head & Neck*. 2011 Aug;33(8):1154-61. doi: 10.1002/hed.21589.

55. Yasumatsu R, Nakashima T, Masuda M, Kuratomi Y, Shiratsuchi H, Hirakawa N, et al. Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen in the management of sinonasal inverted papilloma. *Head & Neck*. 2005 Jan;27(1):44-8. doi: 10.1002/hed.20115.
56. Shabana EH, Depondt J, Hourseau M, Walker F, Berdal A. Production and significance of CCAAT enhancer binding proteins alpha and beta in sinonasal inverted papilloma. *Histology and histopathology*. 2013 Jan;28(1):53-60. doi: 10.14670/HH-28.53.
57. Yaun Y, Meng X, Wu X. Expression and significance of C/EBP α and CK10 in nasal inverted papilloma. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2015 Mar;29(5):437-40. Chinese. PMID: 26103665.
58. Tsou YA, Huang HJ, Wang TC, Tai CJ, Chen CM, Chen CY. Evaluation of correlation of cell cycle proteins and Ki-67 interaction in paranasal sinus inverted papilloma prognosis and squamous cell carcinoma transformation. *BioMed research international*. 2014;2014:634945. doi: 10.1155/2014/634945.
59. Ferrari M, Schreiber A, Mattavelli D, Rampinelli V, Bertazzoni G, Tomasoni M, et al. How aggressive should resection of inverted papilloma be? Refinement of surgical planning based on the 25-year experience of a single tertiary center. *International forum of allergy & rhinology*. 2020 May;10(5):619-628. doi: 10.1002/alr.22541.
60. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al; European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology. Supplement*. 2010 Jun 1;22:1-143. PMID: 20502772.