

Alpi Höytämö

SINONASAALISEN INVERTIN PAPILLOOMAN
LEIKKAUSTEKNIIKAT, RESIDIVOINTI JA
MALIGNISOITUMINEN TYKS, KORVA-, NENÄ-
JA KURKKUTAUTIEN KLINIKALLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Alpi Höytämö

SINONASAALISEN INVERTIN PAPILLOOMAN
LEIKKAUSTEKNIIKAT, RESIDIVOINTI JA
MALIGNISOITUMINEN TYKS, KORVA-, NENÄ-
JA KURKKUTAUTIEN KLINIKALLA

Lääketieteellinen tiedekunta

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilöt: LT Perttu Halme, professori Jaakko Pulkkinen

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Klininen laitos

ALPI HÖYTÄMÖ: Sinonasaalisen invertin papillooman leikkaustekniikat, residivointi ja malignisoituminen TYKS, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 32 s.
Korva-, nenä- ja kurkkutaudit
Huhtikuu 2023

Tässä syventävien töiden opinnäytetyössä tutkittiin TYKS korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla invertin papillooman vuoksi leikattuja potilaita. Invertti papillooma on nenäkaviteetin ja nenän sivuonteloiden harvinainen papilloomiin kuuluva primaaristi hyvänlaatuinen kasvain. Invertille papilloomalle ominaisia piirteitä ovat merkittävä tendenssi residivoida vielä vuosienkin kuluttua leikkauksen jälkeen ja osassa tapauksista on olemassa myös riski edelleen malignisoitumiselle levyepiteelisyöväksi. Benigninä kasvaimenakin invertti papillooma on aina leikattava kuratiivisesti riittävällä kudismarginaalilla ja sen positioon sopivalla kirurgisella tekniikalla.

Tutkimusaineisto koostui potilaista, joille oli vuosien 2004 ja 2014 välillä tehty leikkaus invertin papillooman vuoksi TYKS korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla. Potilaita oli 97, joista 23 suljettiin pois tutkimuksen analyysistä epäspesifin diagnoosin, riittämättömien sairauskertomusmerkintöjen tai liian lyhyen seuranta-ajan vuoksi. Potilaiden sairauskertomusmerkinnöistä kerättiin manuaalisesti tutkimuksen kannalta merkittäviä muuttujia, jotka taulukoitiin Windows Excel-ohjelmaa käyttäen. Kerätty data anonymisoitiin ja analysoitiin Turun yliopiston biostatistikon toimesta SAS-datankäsittelyohjelman avulla.

Potilaiden keski-ikä oli 54,5 vuotta ja miehiä aineistossa oli 48 sekä naisia 26 (suhdeluku 1,8:1), ja 33 (44,6%) tupakoi. Invertin papillooman residivi muodostui potilaista 22:lle (29,7%) ja invertin papillooman malignisoituminen levyepiteelikarsinoomaksi tapahtui 9:llä (12,2%) potilaalla. Tupakointi lisäsi myös riskiä invertin papillooman residivoidessa edelleen malignisoitumiselle. Endoskooppisesti ja kombinaatiotekniikalla leikattujen potilaiden invertin papillooman residivien osuus oli tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin sublabiaali- ja muilla avotekniikoilla leikatuilla. Invertin papillooman lokalisaaation ja residivoinnin välillä ei tullut esille tilastollisesti merkittävää yhteyttä, eikä tupakointi ollut yhteydessä taudin residivoinnin kanssa.

Avainsanat: invertti papillooma, residivointi, malignisoituminen, tupakointi.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	Nenäontelon anatomia	2
1.2	Esiintyvyys	5
1.3	Etiologia	6
1.4	Diagnostiikka	9
1.4.1	Histologia	10
1.4.2	Kuvantaminen	11
1.4.3	Levinneisyyden luokittelu	13
1.5	Hoito	14
1.6	Residivointi	16
1.7	Malignisoituminen	18
1.8	Seuranta	21
2	TAVOITTEET	21
3	AINEISTO	22
4	MENETELMÄT	25
5	TULOKSET	26
6	POHDINTA	29
7	LÄHDELUETTELO	33

1 JOHDANTO

Sinonasaalinen invertti papillooma on harvinainen nenäonteloiden ja paranasaalisiinusten benigni epiteliaalinen neoplastinen tuumori, joka tyypillisesti saa alkunsa nenäontelon lateraaliseinämän tai paranasaalisiinusten epiteelistä (Wang ja Noel 2016). Nenäontelossa esiintyvistä tuumoreista invertin papillooman osuus on 0,5 – 4% (Wood, Casio 2012).

Sinonasaalisiin papilloomiin lukeutuvat onkosyyttiset, eksofyttiset ja invertit papilloomat, joista invertti on yleisin muoto (Bishop 2016). Valtaosa inverteistä papilloomista kasvaa unilateraalisesti (89%) ja verrattain vain pieni osa molemminpuolisesti (11%) (Weissler ym. 1986). Aggressiivinen paikallinen kasvu, residivointi ja osassa tapauksista malignisoituminen ovat invertille papilloomalle tyypillisiä piirteitä (Lisan ym. 2016). Toispuoleinen nenän tukkoisuus, paineen tunne keskikasvojen ja poskionteloiden alueella ja nenän eritteisyys ovat yleisiä oireita, joita sinonasaalista inverttiä papilloomaa sairastavilla potilailla on raportoitu ilmenevän (Bielamowicz ym. 1993).

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli kerätä ja analysoida dataa retrospektiivisesti TYKS korva, nenä- ja kurkkutautien klinikalla (KNK-klinikka) vuosien 2001 – 2015 välillä hoidetuista potilaista, joiden diagnoosina on ollut invertti papillooma. Aineisto koostui 98 potilaasta, joille oli TYKS KNK-klinikalla tehty nenäontelon leikkauksia invertin papillooman vuoksi.

Potilaiden sairauskertomusmerkinnöistä selvitettiin ikä diagnoosin hetkellä, sukupuoli, tupakointi, käytetty leikkaustekniikka, mahdollinen residivointi, aika vuosissa primaarista toimenpiteestä residiviin, residivien määrä, primaarituumorin paikka nenäontelossa sekä toteutuneen seuranta-ajan kesto vuosissa. Kerätty data taulukoitiin ja analysoitiin ilman

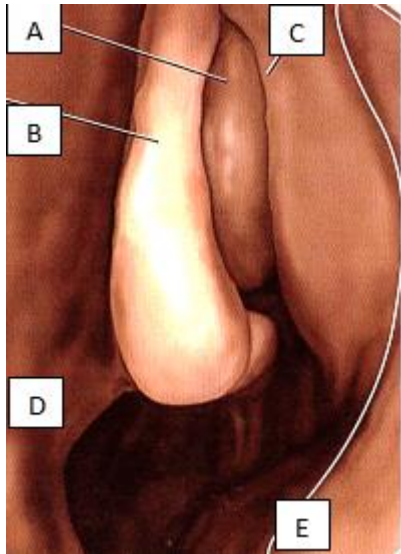
potilastietoja käyttäen SAS-datankäsittelyn ohjelmaa (SAS, Statistical Analysis System, Institute Inc., Cary, NC, USA).

1.1 NENÄONTELON ANATOMIA

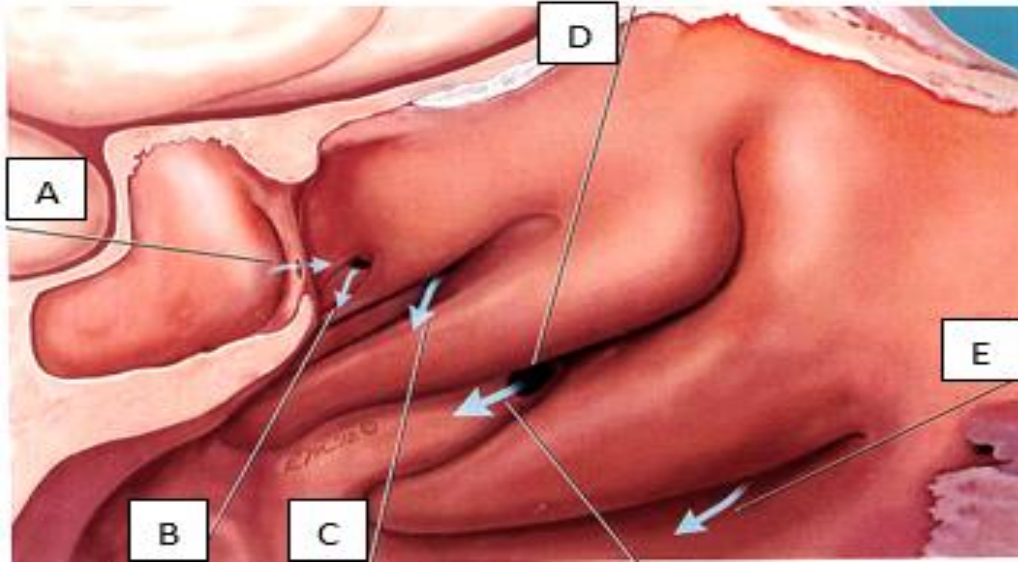
Nenäontelo on luisista ja rustoisista rakenteista muodostuva kaviteetti, joka alkaa sierainaukkojen takareunasta ja päättyy koana-aukkoihin. Nenäonteloa ja sivuonteloita verhoaa limakalvo, joka limanerityksen avulla kostuttaa nenä- ja sivuonteloita. Sen tehtävänä on nenän kautta sisään hengitetyn ilman kostuttaminen, lämmittäminen ja puhdistaminen sisäänhengityksen aikana. Limakalvon värekarvatoiminnan avulla sivuonteloiden ja nenäkäytävän lima siirtyy nenänieluun. Hajuaisti perustuu sisään hengitetyn ilman mukana kulkeutuvien molekyylien sitoutuessa nenäontelon katossa sijaitsevan hajukämin reseptorisoluihin.

Nenäonteloita erottaa toisistaan nenän väliseinä (septum), joka muodostaa kummankin nenäontelon mediaalisen seinämän. Väliseinä rakentuu etuosastaan rustosta, takaosistaan os ethmoidalesta, os maksillaesta ja os palatinaesta. Alhaalta nenäontelo rajautuu kovaan, luiseen suulakeen, joka koostuu os maksillaesta anteriorisesti ja os palatinaesta posteriorisesti, minkä jatkeena on osittain lihasten muodostama pehmeä suulaki. Nenäontelon luinen katto muodostuu anteriorisesti os nasaliksesta ja os frontaliksesta, posteriorisest os frontaliksesta lateraalisesti sekä os ethmoidalen lamina cribrosasta (lamella lateralis ja lamella medialis) sekä rustoisten rakenteiden muovaamasta tuesta. Nenäkäytävän lateraaliseinä rakentuu suurimmaksi osaksi os maxillaesta ja posteriorisemmin os ethmoidalesta ja os sphenoidalen processus

pterygoideuksesta, os conchae inferiorista ja os palatinaesta (kuva 1). Nenäkuorikot ovat nenäkäytävän lateraaliseinämään kiinnittyviä luisia limakalvon verhoamia rakenteita, jotka lisäävät nenäontelon pinta-alaa. Ylä- ja keskikuorikko (conchae superior et media) ovat os ethmoidaliksena rakenteita (osalla voi olla myös ylimääräinen, neljäs kuorikko sijaiten yläkuorikosta posteriorisemmin, ns. supreme conchae) ja alakuorikko on oma erillinen luu (os conchae inferior). Kuorikkojen alla sijaitsevat vastaavat ylä-, keski-, ja alakäytävä. Näistä käytävistä keskikäytävä on anatomisesti ja kliinisesti tärkein. Keskikäytävän lateraaliosassa sijaitsee hiatus semilunarikseksi nimetty alue, jonka kautta frontaaliontelo, maksillaariontelo ja anterioristen ethmoidalisten sinusten eritteet poistuvat nenäkäytävään.



Kuva 1. Vasemman nenäkäytävän alueella rakenteina ovat anterioristen ethmoidalisten sinusten etuseinä, bulla ethmoidalis (A), keskikuorikko, conchae media (B), nenäkäytävän sivuseinämän sinus maxillariksen laskuaukon peittävä luinen suoja, processus uncinatus (C), sekä keskiviivassa oleva septum (D), ja nenäkäytävän etuosan sivuseinämän muodostava luinen tuki, os maxillae. (Roy R Casiano, Endoscopic Sinonasal Dissection Guide 2017)



Kuva 2. Vasemman nenäkäytävän sivuseinämän alueella sinus sphenoidaliksen laskuaukko (A), posterioristen ethmoidalisten sinusten taaempi laskuaukko ylimääräisen neljännen kuorikon yhteydessä (B) ja posterioristen ethmoidalisten sinusten normaali laskuaukkojen alue yläkäytävään (C), sekä anterioristen ethmoidalisten sinusten laskuaukkojen, että sinus maxillariksen laskuaukon alue keskikäytävään (D), ja kyynelteiden laskuaukko alakäytävään. Kaikkien näiden laskuaukkojen kautta tapahtuu paranasaalisten sinusten ventiloituminen ja liman poistuminen nenäkäytävään ja edelleen koana-aukon kautta nenänieluun. (Roy R Casiano, Endoscopic Sinonasal Dissection Guide 2017)

Nenäonteloa ympäröivät ilmatäytteiset nenän sivuontelot eli paranasaaliset sinukset: sinus maxillaris, sinus frontalis, sinus sphenoidalis sekä sinus ethmoidalisten muodostamat anterioriset ja posterioriset ethmoidaaliset sinusalueet ja näiden laskuaukot nenään (kuva 2). Nenäontelon verisuonitus on runsaasti anastomooseja sisältävä kokonaisuus, joka koostuu arteria carotis internasta ja arteria carotica externasta alkunsa saavista valtimohaaroista. Nenäontelon ja sen ympäröivien rakenteiden verisuonituksen kannalta oleellisin valtimo on

a.sphenopalatinae haarautuen a.maxillariksesta (carotis externan haara) fossa pterygopalatinaen alueella ennen tuloaan nenäonteloon foramen pterygopalatinaesta. Nenäontelon puolella a.sphenopalatina haarautuu edelleen anatomisille suonitusalueilleen. A. ethmoidaliksien anteriorinen ja posteriorinen haara (osalla myös mediaalinen) saavat alkunsa a. ophtalmicasta ja edelleen a. carotis internasta. Ethmoidaliset arteriat haarautuvat vastaavasti suonittamaan omia anatomisia rakenteitaan. Lisäksi nenäontelon anteriorisia osia suonittavat a. maxillariksen haara a. palatinae descendens ja a. facialiksen (carotis externan haara) a. labialis superioriksen haara.

Laskimot seuraavat pääsääntöisesti valtimoiden kulkua nenäontelossa ja laskevat plexus pterygoideukseen, vena facialikseen tai sinus cavernosukseen.

1.2 ESIINTYVYYS

Sinonasaalinen invertti papillooma on harvinainen, kattaen vain n. 0,5 – 4% nenäontelossa esiintyvistä tuumoreista (Wood ja Casio 2012). Se on yleisempi miehillä kuin naisilla. Lawson ym. (2003) tutkimuksessa miesten ja naisten välinen suhdeluku oli 3.4:1. Lawsonin ym. potilasaineistossa esiintymisiän keskiarvo oli 56 vuotta vaihteluvälin ollessa 19 – 96 vuotta. Tutkimus koostui 160:stä kirurgisesti hoidetusta potilaasta, joilla sinonasaalinen invertti papillooma oli histologisella tutkimuksella varmistettu (124 miestä, 36 naista). Vastaavia tuloksia sukupuolten välisen suhdeluvun ja esiintymisiän osalta on kirjallisuudessa lukuisia (Klimek ym. 2000, Mirza ym. 2007, Goudakos ym. 2018).

1.3 ETIOLOGIA

Inverttien papilloomien etiologiasta löytyy kirjallisuudesta laajalti tutkimuksia, mutta konklusiivisia etiologisia syitä ei ole varmuudella löytynyt. Virukset (HPV, human papilloma virus), onkogeenit, angiogeneesiin vaikuttavat tekijät, ympäristö- ja ammattialtisteet sekä krooninen inflammaatio ovat tekijöitä, joiden on esitetty olevan vaikuttamassa invertin papillooman kehityksessä (Wang ja Noel 2016).

Human Papilloma Virus (HPV) on tunnettu altistava tekijä kohdunkaulan syövän kehittymisessä, mutta sen rooli sinonasaalisen invertin papillooman kehittymisen ja mahdollisen malignisoitumisen suhteen on edelleen avoin. Sinonasaalisen invertin papilloman etiologian kannalta HPV luokituksista relevantein on jako korkean riskin ja matalan riskin tyypeihin. HPV tyypit 16, 18 ja 31 lukeutuvat korkean riskin tyypeihin ja tyypit 6 ja 11 matalan riskin tyypeihin. (Kraft ym. 2001.) HPV:n roolista sinonasaalisen invertin papilloman kehittymisessä on tehty useita tutkimuksia ja meta-analyyseja, mutta niiden tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Jenko ym. (2011) suorittamassa meta-analyysissä HPV infektioiden määrä oli tilastollisesti merkittävästi koholla ($p = 0.032$) sinonasaalista inverttiä papilloomaa sairastaneiden ryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Päinvastaisiakin tutkimustuloksia on myös julkaistu. Justice ym. (2014) analysoivat tutkimuksessaan 36:n inverttiä papilloomaa sairastaneen potilaan HPV ilmaantumista, mutta kykenivät löytämään positiivisen tuloksen vain 2,7%:lla (1/36) potilaista. Lisäksi tutkimukseen sisältyi katsaus kirjallisuudesta, jonka johtopäätöksenä oli, että HPV on epätodennäköinen etiologinen tekijä invertin papillooman osalta. Vastaavaan tulokseen päätyivät Mohajeri ym. (2018) analysoidessaan 76:n potilaan HPV positiivisuutta. He kykenivät

osoittamaan HPV:n vain 10:llä potilalla (13%). Näistä 6 olivat matalan riskin tyyppejä (HPV 6 ja 11,8%) ja korkean riskin tyyppejä 4 (HPV 16 ja 18,5%).

Työ ja ympäristöperäisten altisteiden on havaittu olevan yhteydessä invertin papillooman esiintymisen kanssa tapaus-verrokki tutkimuksissa. Sham ym. (2001) kyselytutkimuksessa verrattiin logistista regressioanalyysiä käyttäen 50 invertin papillooman diagnoosin saaneen potilaan ja 150 verrokin ammattialtistumisia. Tutkimuksessa 20%:lla invertin papillooman diagnoosin saaneista potilaista oli teollisuustyöhön liittyvä altistuma verrattuna 5,3%:in kontrolliryhmän verrokipotilaisiin. Tulos oli tilastollisesti merkittävä (OR, 8.69; 95% CI = 2.53–29.86; $p = 0.001$). Vastaava tilastollisesti merkittävä yhteys pystyttiin osoittamaan myös ulkotiloissa työskennelleiden välillä (OR, 3.49; 95% CI = 1.18-10.36; $p = 0.001$). Mahdollisista yksittäisistä orgaanisten liuottimien ja hitsauskaasujen altistumisista on osoitettu olevan myös yhteyttä osalle invertin papillooman esiintymiselle (D'Errico ym. 2013).

Tupakoinnin on osoitettu olevan merkittävä riskitekijä hengityselinten syöpien kehittymiselle, joten on herännyt epäilyjä sen toimimisesta mahdollisena riskitekijänä myös invertin papillooman kehittymiselle. Tapaus-verrokki tutkimuksissa ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan tilastollisesti merkittävää yhteyttä tupakoinnin ja invertin papillooman kehittymisen välillä. Sham ym. (2001) tapaus-verrokki kyselytutkimuksessa vertailtiin 50:n invertin papillooman diagnoosin saaneen potilaan ja 150:n verrokin riskitekijöitä. Tupakoivien prosentuaalinen määrä oli suurempi invertin papillooman diagnoosin saaneissa potilaissa verrattuna verrokkeihin (56% vs. 51.3%), mutta logistisen regressioanalyysin jälkeen ei

ryhmien välillä pystytty osoittamaan tilastollisesti merkittävää eroa (OR, 2.62; 95% CI = 0.64-10.66; p = 0.18).

Nenäontelon kroonista tulehdusta on myös epäilty mahdolliseksi tekijäksi invertin papillooman kehittymisen taustalla. Kirjallisuudessa on julkaistu tutkimustuloksia, joiden tulokset tukevat tätä epäilyä. Neutrofiilien ja muiden tulehdussolujen on osoitettu ilmenevän merkittävästi suuremmissa määrissä invertti papillooma kudoksessa verrattuna terveeseen kudokseen (Zhao ym. 2015). Orlandi ym. (2002) havaitsivat tutkimuksessaan inverttiä papilloomaa sairastavilla potilailla sinus-TT kuvissa korkeammat arvot Lund-Mackay pisteytyksessä kontralateraalisisä paranasaalisinuksissa verrokkiryhmiin verrattuna. Lund-Mackay pisteytykseen perustuva luokitus on 1980 luvulla kehitetty ja radiologisessa käytössä oleva luokittelusysteemi, jonka avulla voidaan arvioida mm. kroonisen sinuiitin vaikeusastetta (Hopkins ym. 2007). Tutkimus koostui 16:sta invertin papillooman diagnoosin saaneesta potilaasta, joita verrattiin 9:n muuta sinonasaalista tuumoria sairastaneeseen potilaaseen sekä 12:ta non-traumaattista orbitamuutosta sairastaneeseen potilaaseen. Melkein 20 vuotta myöhemmin vastaavanlaiseen tulokseen päätyivät Papagiannopoulos ym. (2020) tutkimuksessaan, jossa verrattiin unilateraalista inverttiä papilloomaa sairastavien potilaiden Lund-Mackay pisteytyksen tuloksia ja tulehdusmuutoksia sinus-TT kuvissa verrokkiryhmään nähden. Tässä tutkimuksessa invertin papillooman omaavilla potilailla kontralateraalisen sinuiitin esiintyvyys oli verrokkiryhmää suurempi (58.9% vs. 26.7%) ja Lund-Mackay pisteytyksen arvot isommat (1.9 vs. 0.26).

Monien solun jakautumiseen ja apoptoosiin liittyvien merkkiaineiden on havaittu olevan koholla invertin papillooman kudoksessa verrattuna terveeseen nenän limakalvoon. PCNA ja

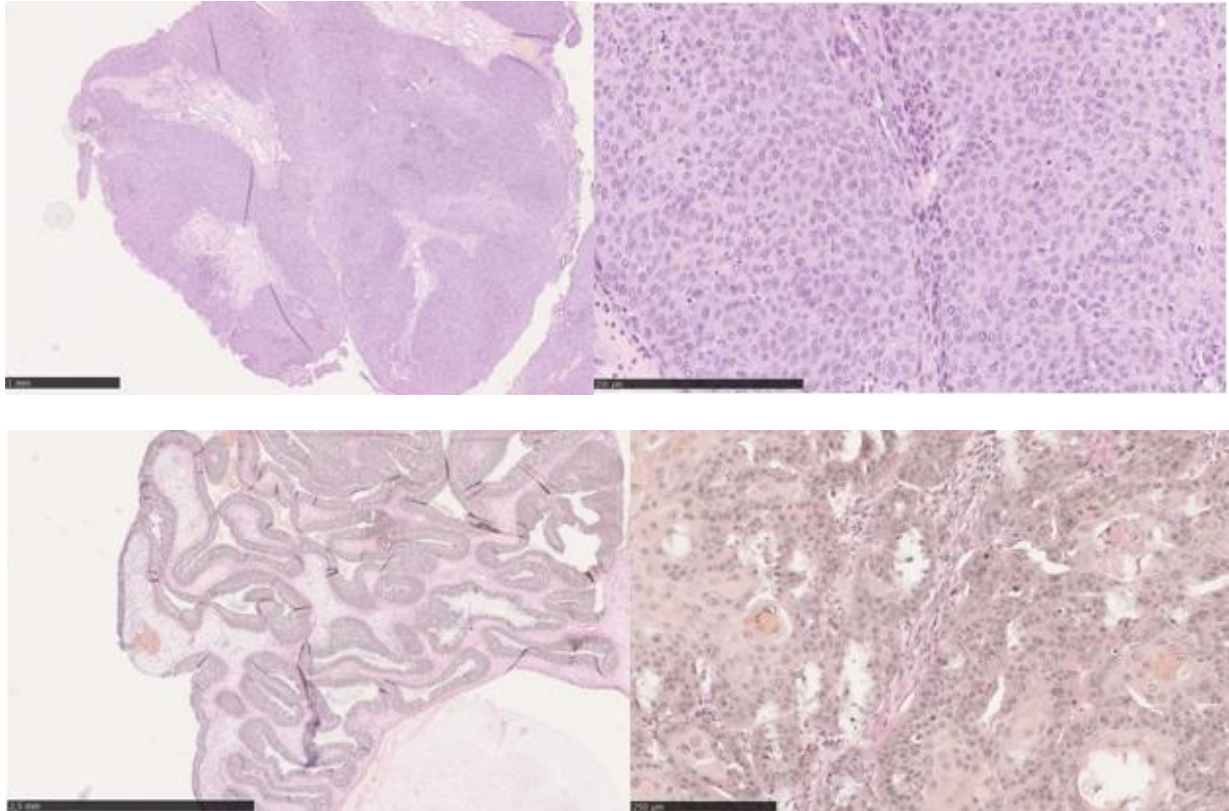
Ki67 ovat solun itsensä tuottamia proteiineja, jotka assosioituvat solunjakautumiseen. Näiden proteiinien on havaittu esiintyvän invertin papillooman kudoksessa merkittävästi suuremmissa määrin terveeseen nenän limakalvoon verrattuna (PCNA $p = 0.04$, Ki67 $p < 0.001$). Apoptoosia estävien proteiinien, kuten BAX ($p = 0.004$) ja caspase-8 ($p = 0.01$) pitoisuudet ovat päinvastoin olleet merkittävästi alhaisemmat kuin normaalissa kudoksessa (Giotakis ym. 2012).

1.4 DIAGNOSTIIKKA

Epäspesifisten oireiden vuoksi sinonasaalista inverttiä papilloomaa sairastavat potilaat hakeutuvat yleensä 1-4 vuoden sisällä hoitoon ensioireiden alkamisesta, jolloin tauti on saattanut edetä jo suhteellisen pitkälle (Klimek ym. 2000). Kliinisen kuvan ja oireiden perusteella erotusdiagnoosiin tekeminen on lähes mahdotonta. Oireisiin lukeutuvat toispuoleinen nenän tukkoisuus, nenän eritteisyys, päänsärky, kasvokipu ja hajuaistin aleneminen. Etenkin toispuolisten oireiden ollessa kyseessä tulisi aina herätä epäily kasvaimesta, mahdollisesti sinonasaalisesta invertistä papilloomasta. (Lisan ym. 2016). Makroskooppisesti tarkasteltuna invertti papillooma näyttää kudoksena harmahtavalta, läpikuultamattomalta, kiinteäköltä tuumorilta, jonka pinta on invaginoitunut ja epäsäännöllinen (WHO Classification of head and neck tumours 2005). Sinonasaalisen invertin papillooman diagnoosi perustuu rigidiin endoskooppiseen tähystykseen ja kuvantamislöydösten perusteella tehtyyn tuumorista otettaviin edustaviin koepaloihin ja näiden histopatologiseen tutkimukseen. (Carta ym. 2012).

1.4.1 HISTOLOGIA

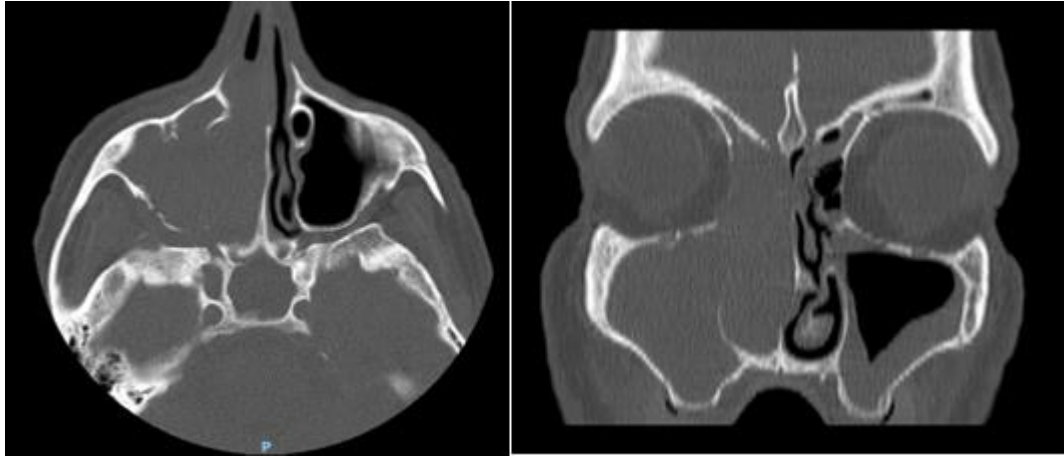
Mikroskooppisesti tarkasteltuna nähdään tyypillisesti nenän limakalvon värekarvallisen pintaepiteelin valekerrostuminen ja työntyminen sisäänpäin ilman alemman tukikudoskerroksen vaurioita. Epiteelikudos voi koostua keratinisoituneesta levyepiteelistä, respiratorisesta tai välimuotoisesta epiteelistä. (WHO Classification of head and neck tumours 2005).



Kuva 3. Histologiset preparaattileikkeet, joissa vasemmalla olevissa on tyypillistä invertin papillooman valekerrostuneen pintaepiteelin invaginaatiota eli sisäänpäin työntymistä (kuvan mittasuhte; vasen alalaita). Oikealla ylhäällä olevassa kuvassa on invertin papillooman kanssa vaikea-asteista dysplasiaa ja alhaalla invertin papillooman synkronista malignisaatiota levyepiteelikarsinoomaksi vaurioituneen tukirakennekerroksen sekä runsaan mitoosin kera.

1.4.2 KUVANTAMINEN

Sinonasaalista inverttiä papilloomaa epäiltäessä sinusten natiivi TT on ensisijainen kuvantamisvaihtoehto. Yleisesti sinonasaalinen invertti papillooma on TT kuvissa lobuloituneena pehmytkudosmassana, joka tuumorin koosta riippuen ulottuu nenäontelon eri osiin. Pienet tuumorit ovat yleensä pinnallisia. Suuremmat ja ekstensiiviset tuumorit usein kasvavat monessa paranasaalisinuksessa ja mahdollisesti ulottuen nenäontelon lisäksi nenänieluun ja/tai anterioriseen kallonpohjan tasoon. (Chawla ym. 2016). Vaikka TT:llä kuvattuna sinonasaalisella invertillä papilloomalla ei ole taudille tunnusomaisia kuvantamislöydöksiä, voidaan tiettyjen piirteiden perusteella pyrkiä erottamaan epäillyt sinonasaaliset invertit papillomat maligneista sekä osin muista benigneistä kasvaimista. Toispuoleinen kasvu ja ympäröivän luukudoksen tietyt muutokset ovat pääasiallisesti sinonasaalisella invertille papilloomalle ominaisia löydöksiä (kuva 4). Sinonasaalisen invertin papillooman on havaittu aiheuttavan tuumoria ympäröivään luustoon fokaalista skleroosia ja eroosiota tai neo-osteogeneesiä. (Head ym. 2007). TT kuvissa nähtävän paikallisen hyperosteosin on myös havaittu korreloivan sinonasaalisen invertin papillooman primaarin kasvupaikan kanssa (Lee ym. 2007). Toisin kuin primaaristi malignissa tuumorissa, edellä mainitut sinonasaalisella invertille papilloomalle tyypilliset luumuutokset eivät ole destruktiivisia vaan enintään painevaikutuksellaan luisia rakenteita yleensä dislokoivia (Maroldi ym. 2004). Heikkoutena sinonasaalisen invertin papillooman paikallisen levinneisyyden kartoittamisessa TT-kuvantamisen avulla on sen kyvyttömyys erottaa kasvaimen positiot ympäröivästä inflammaatiosta ja nesteretentiosta onteloissa. (Lisan ym. 2016).



Kuva 4. Invertin papillooman aiheuttama radiologinen löydös varjostumana sinusten tietokonekuvauksessa oikean puoleisissa paranasalisinuksissa ja nenäkäytävässä. Invertin papillooman progressiivisen kasvun myötä painevaikutus on ohentanut ja osittain myös resorboinut ohuempia luisia rakenteita kuten kuorikkojen luuta ja ethmoidalisten sinusten seinämiä.

Verrattuna TT-kuvantamiseen selkeästi paremman pehmytkudosresoluution tarjoava MRI-kuvantaminen on käyttökelpoinen arvioitaessa nenäontelon kasvaimien ja inflammatorisen reaktiivisen kudoksen rajapintaa sekä etenkin potentiaalista extra-sinusaalista kasvua. Sinonasaaliseen inverttiin papilloomaan viittaava kuvantamislöydös MRI:ssä on tuumorin monikerroksinen ns. “serebriforminen” ulkonäkö, viitaten löydöksen samankaltaiseen ulkonäköön kuin aivokuoren kuvantamislöydös. T1-painotetuissa kuvasarjoissa invertti papillooma kuvautuu iso- tai hypointensiivisenä ja T2-painotetuissa lihaksiin verrattuna hyperintensiivisinä. (Ojiri ym. 2000). Varsinkin varjoainevahvistettuna MRI-kuvantaminen kykenee erottamaan TT-kuvantamisesta poiketen myös kasvaimen rajapinnat mahdollisesta nesteretentiosta (Chawla ym. 2016).

PET-kuvantamisen käytöstä sinonasaalisen invertin papillooman diagnostiikassa ei vielä ole merkittävästi tutkimusta. PET-MRI-kuvasarjojen erotuskyky antaa operatiivisesti vastaavan edun kuin pelkkä MRI-kuvantaminen tiheämmillä leikepaksuuksilla, minkä yhdistäminen fuusiotekniikalla PET-merkkiainepositivisten kollektioalueiden tasoon tuo niin diagnostisen kuin operatiivisen tarkkuuden merkitsevästi paremmaksi. SUV arvojen (engl. standard uptake value) on havaittu olevan koholla pään alueen tuumoreissa ¹⁸FDG-PET/TT tutkimuksissa potilailla, joilla tuumori osoittautui histopatologisesti varmennetuksi invertiksi papilloomaksi. ¹⁸FDG-PET/TT-tutkimuksessa invertin papillooman eroavuus verrattuna terveisiin verrokkeihin oli tilastollisesti merkitsevä (n=5, SUV = 5.88±1.3 vs. n=7, SUV = 0.55 ± 1.0, p = 0.0001). (Allegra ym. 2012). Synkronisen maligniteetin osoittamiseksi ¹⁸FDG-PET on kuitenkin osoittautunut alustavien tutkimustulosten mukaan epäluotettavaksi metodiksi (Shojaki ym. 2007, Zhang ym. 2015)

1.4.3 LEVINNEISYYDEN LUOKITTELU

Useita luokittelutapoja on julkaistu vuosien mittaan sinonasaalisen invertin papillooman levinneisyyden luokittelemiseksi. Näihin lukeutuvat mm. Krouse (2000), Han ym. (2001), Kamel ym. (2005), Cannady ym. (2007) ja Dragonetti ym. (2011) kehittämät luokittelu systeemit. Näistä Krousen kehittämä luokittelusysteemi on kansainvälisessä kirjallisuudessa eniten käytössä sen yksinkertaisuuden ja toistettavuuden vuoksi. (Lisan ym. 2016). Krousen luokittelusysteemissä invertin papillooman levinneisyys luokitellaan neliportaisella asteikolla kuvantamislöydösten perusteella ja yksityiskohdat on esitetty taulukossa 1 (Krouse J. 2000).

Han ym. kehittämällä luokituksella on kirjallisuudessa havaittu olevan paras ennustearvo invertin papillooman residivoinnin suhteen (Mak ym. 2018, Nakayama ym. 2020)

Taulukko 1. Krousen invertin papillooman levinneisyyden luokittelujärjestelmä

T1	Tuumori rajoittuu nenäonteloon ei tuumorimassaa paranasaalisinuksissa. Ei malignia.
T2	Tuumori osteomeetaali kompleksin, sinus ethmoidalisten ja/tai maksillaari sinusten mediaalisissa osissa. Ei välttämättä nenäontelossa. Ei malignia.
T3	Tuumori levinnyt maksillaari sinusten lateraalsiin, superiorisiin, anteriorisiin tai posteriorisiin seinämiin, seulaluuonteloihin ja/tai frontaalionteloihin. Ei malignia.
T4	Tuumori on levinnyt nenäontelon tai paranasaalisinusten ulkopuolelle (esim. orbitaan, intrakraniaalitalaan tai fossa infratemporale/pterygopalatinaen alueelle) Kaikissa tuumoreissa malignia.

1.5 HOITO

Sinonasaalisen invertin papillooman hoitona on leikkaus, jossa poistetaan kaikki kasvainkudos riittävällä terve kudosemarginaalilla residivoinnin estämiseksi.

Vähimmäisvaatimus riittäväksi leikkausmarginaaliksi on tuumoria ympäröivän limakalvon ja periostin sekä tuumorin pohjan poistaminen vähintään 5 millimetrin terve kudosemarginaalilla (Wang ym. 2012). Tämä kasvaimen kokonaispoisto (ransk. "en bloc"), ns. sentripetaalinen histologinen resektio on invertin papillooman residivoinnin estämisen kannalta äärimmäisen tärkeää. Vähemmän selektiiviset tekniikat, kuten ainoastaan kasvaimen näkyvän osan poisto ilman selkeitä terve kudosemarginaaleja johtaa lisääntyneeseen residivointiin.

Polypektomiatekniikalla poistetuista inverteistä papilloomista saattaa uusia jopa 71%.
(Kristensen ym. 1985, Bielasowicz ym. 1993).

Aikaisemmin sinonasaalisten inverttien papilloomien leikkaustekniikoiden kultaisena standardina (engl. surgical golden standard) pidettiin ulkoista lähestymistapaa lateralisen rinotomian tai sublabiaalisen maksillektomian kautta (Kim ym. 2017). Lateraaliossa rinotomiassa tehdään ihoviilto nenän lateraaliosaan nasomaksillaarijunktion alueelle saaden näkyvyys nenän sisäosiin. Mediaalisessa maksillektomiassa pyritään nenäontelon lateraalisten seinämien, maksillaari- tai ethmoidi sinusten osien "en bloc"-poistoon lateraalisen rinotomian avulla saadusta avauksesta. (Weisman 1995). Tällä leikkaustekniikalla on kuitenkin haittana merkittävä verenvuoto ja kasvojen pysyvä arpeutuminen (Kim ym 2017). Kosmeettisten haittojen välttämiseksi aikaisemmin on myös käytetty ns. sublabiaalista rinotomiaa leikkaustekniikkana. Sublabiaalisessa rinotomiassa keskikasvojen iho dissekoidaan irti os maxillaesta ja nenän rustoista tekemällä avaus suuontelon superioriseen labiaalisulkukseen ja sierainonteloiden suulle. Viiltojen ja dissekaation jälkeen kasvojen iho nostetaan pois edestä saaden suora näkyvyys leikattavalle alueelle. (Jaber ym. 2010).

Kuluneiden 20-30 vuoden aikana jatkuva endoskooppisten leikkaustekniikoiden ja itse endoskopiategnologian kehittyminen ovat muuttaneet ensisijaista lähestymistapaa sinonasaalisten inverttien papilloomien hoidossa (Kim ym. 2017). Nykyään endonasaalista endoskooppista leikkaamista pidetään myös sinonasaalisen invertin papilloman hoidossa ensisijaisena eli ”golden standard”-tekniikkana (Goudakos ym. 2018). Endoskooppisen leikkaustekniikan etuina ulkoisiin lähestymistapoihin verrattuna ovat parempi näkyvyys

poistettavan tuumorin alueelle, pienempi riski leikkauskomplikaatioille sekä pienemmät leikkauksen jälkeiset haitat potilaille kuten verenvuoto, turvotus, kipu, arvet ja keskikasvojen luuston sekä kyynelteiden, että yläleuan hampaiden tuntohäiriöt. Modernilla optiikalla varustetut endoskoopit mahdollistavat myös tuumorin ja ympäröivän poistettavan kudoksen huomattavasti tarkemman visualisaation leikattavalla alueella. (Lund ym. 2010, Kim ym. 2017).

1.6 RESIDIVOINTI

Leikkauksella hoidetuista inverteistä papilloomista 20 – 30% uusiutuu (WHO classification of head and neck tumors 2017). Riittämättömän leikkausmarginaalin, tupakoinnin ja tiettyjen histopatologisten löydösten on kirjallisuudessa havaittu olevan yhteydessä invertin papillooman residivoinnin kanssa.

Riittämättömään leikkausmarginaaliin johtavia tekijöitä voi olla useita. Väärä diagnoosi, riittämätön invertin papillooman levinneisyyden kartoitus ennen leikkausta ja jääleikkein sen aikana, kirurgin kokemattomuus ja inkompetenssi, kasvaimen leikkausteknisesti hankala lokalisaatio sekä neurovaskulaarirakenteiden hallinnan puuttuminen voivat kukin itsessään, tai yhdessä aiheuttaa riittämättömän poistomarginaalien osalta johtaen taudin residivoimiseen. Uusiutuessaan invertti papillooma kasvaa todennäköisimmin primaarikasvaimen alueelle. (Lawson ym. 2003).

Vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä, joka kattoi 96 julkaisua ja yhteensä 4134 invertin papilloman diagnoosin saanutta potilasta todettiin endoskooppisen leikkaustekniikan assosioituvan alhaisempaan residivointiprosenttiin. Avoimella kirurgisella tekniikalla leikatuista potilaista residivointi tapahtui 16,58% (n=182/1098), endoskooppisesti 12,8% (n=182/1098) ja ns. kombinaatioleikkauksissa 12,6% (n=65/516). Uusiutumisosuus endoskooppisesti leikatuilla potilailla oli merkittävästi pienempi verrattuna ulkoisesti leikattuihin potilaisiin (RR, 0.61; 95% CI 0.44 – 0.85, p = 0.003). Myös ulkoisen ja kombinaatiotekniikan välillä oli merkittävä ero (RR, 1.61; 95% CI 1.06 – 2.43, p = 0.025). Sen sijaan endoskooppisen ja kombinaatiotekniikan välillä ei ollut osoitettavissa merkittävää eroa uusiutumisen suhteen (p = 0.901). (Peng ym. 2019).

Tärkein invertin papillooman residivointia vähentävä tekijä itse leikkauksessa käytetyn tekniikan osalta on kasvaimen kiinnittymiskohdan tunnistaminen ja poisto kiinnittymiskohdan ympäristöstä riittävillä marginaaleilla. Suurin hyöty tällaisesta ns. kiinnittymiskohta leikkauksesta (engl. attachment-oriented surgery) on saavutettavissa ensimmäisen leikkauksen aikana, kun nenäkäytävän anatomia ei ole vielä merkittävästi muuttunut aiempien leikkauksien myötä. Invertin papillooman residivoinnin ja operaatioiden jälkeen kiinnittymiskohdan luotettava tunnistaminen hankaloituu. (Adriaensen ym. 2015). Vastaavia tuloksia kiinnittymiskohtaan kohdistuvan leikkauksen hyödyistä invertin papillooman hoidossa on myös osoitettu suomalaistutkimuksessa (Viitasalo ym. 2022).

Tupakoinnin on osoitettu olevan yhteydessä invertin papillooman residivoimisen kanssa.

Jardine ym. (2001) havaitsivat 89:stä invertin papillooman diagnoosin saaneesta potilaasta koostuvassa aineistossa merkitsevän trendin tupakoinnin ja uusimisen välillä ($p = 0.07$, OR 0.43). Moon ym. (2012) osoittivat vastaavasti tilastollisesti merkitsevän yhteyden tupakoinnin ja residivoineen invertin papillooman välillä retrospektiivisessä 132:n potilaan tutkimuksessaan (OR, 3.446; 95% CI = 1.367-8.685; $p = 0.009$).

Tiettyjen histopatologisten löydösten on havaittu olevan yhteydessä invertin papillooman residivoinnin kanssa. Katori ym. (2009) havaitsivat hyperkeratoosin, levyepiteelihyperplasian ja kohonneen mitoottisen indeksin olevan yhteydessä invertin papillooman uusiutumisen kanssa. Lee ym. (2020) havaitsivat 76:sta leikkauksella hoidetusta invertin papillooma-potilaasta koostuvassa retrospektiivisessä tutkimuksessaan dysplasian merkittävän yhteyden taudin residivoimiseen (aOR 4.38, 95% CI 1.01-19.10).

1.7 MALIGNISOITUMINEN.

Invertin papillooman malignisoitumisen ilmaantuvuutta on kirjallisuudessa kartoitettu runsaasti, mutta yksittäisten tutkimusten välillä ilmaantuvuusluvut ovat suuresti vaihtelevia. Lawson ym. (2003) kokoamassa 58:n eri tutkimuksen tuloksia käsittelevässä katsausartikkelissaan raportoivat invertin papillooman ja samanaikaisen tai myöhemmän malignisoitumisen levyepiteelikarsinoomaksi (SCC, squamous cell carcinoma) vaihtelevan ilmaantuvuudeltaan eri

tutkimuksissa 2% - 53% välillä. Yhteenlaskettuna aineisto koostui 2684 potilaasta, joilla oli diagnosoitu invertti papillooma ja näistä 240 oli saanut myös karsinoomadiagnoosin.

Yhteenlaskettu ilmaantuvuus oli Lawson ym. keräämässä aineistossa 8,9%. Vastaavanlaiseen tulokseen päätyivät Mirza ym. (2007) review aineistossaan joka käsitti 2297 potilasta, joiden malignisoitumisen ilmaantuvuus oli 7,1%.

Malignisoituminen jaotellaan perinteisesti kahteen luokkaan. Synkroninen maligniteetti esiintyy primaaristi diagnosoidun invertin papillooman kanssa saman aikaisesti tai 6kk sisällä tämän diagnosoinnista. Metakroninen maligniteetti käsittää uusiutuneen invertin papillooman kohdalla tai sen ympäristössä 6kk primaaridiagnoosin jälkeen esille tulleen maligniteetin. (Mirza ym. 2007).

Kliinisesti malignisoituneeseen invertin papillooman oirekuvaan kuuluu unilateraalinen (harvoin bilateraalinen) nenäverenvuoto sekä progressiivinen obstruktio ja bilateraalinen nenän eritteisyys, kipu, luuston destruktio, silmän lisääntyvä exoftalmus liikerajoitteineen, että neurovaskulaariset dysfunktiot (aivohermot I-VI) (Miyazaki ym. 2018).

Human papilloma -viruksen (HPV) ja invertin papillooman malignisoitumisen yhteyttä on tutkittu runsaasti vuosien ajan. Viimeisen kolmen vuoden sisällä julkaistun kolmen kattavan meta-analyysin tulosten perusteella on muodostunut käsitys, että invertin papillooma-kasvaimen

HPV-positiivisuudella on yhteys differentiaatioon nenäkaviteetin ja sen sivuonteloiden alueen maligniteetiksi (levyepiteelisyöpä).

Ding ym. (2020) totesivat, että potilailla, joilla invertin papillooman lisäksi oli todettu HPV-infektio, oli metakronisen levyepiteelikarsinooman esiintyvyyden riski kohonnut. HPV-alytyypeillä 16 (OR 8.51; 95% CI 3.36 – 21.59, $p < 0.001$), 11/16 (OR 7.95; 95% CI 1.13 – 56.01, $p = 0.038$), 18 (OR 23.26; 95% CI 5.27 – 102.73, $p < 0.001$) sekä 16/18 (OR 24.34; 95% CI 5.74 – 103.18, $p = 0.001$) todettiin merkitsevä yhteys. HPV-alytyyppien 6 ($p = 0.343$), 11 ($p = 0.806$) tai 6/11 ($p = 0.426$) suhteen vastaavaa riskiä ei kuitenkaan todettu. McCormik ym. (2021) totesivat vastaavasti meta-analyysissään korkean riskin HPV-alytyyppien mahdollisen yhteyden kohonneeseen malignisoitumisriskiin. HPV-alytyypillä 18 oli McCormik ym. mukaan korkein kerroinsuhde (OR = 2.68). Stepp ym. (2021) havaitsivat myös merkittävän yhteyden HPV infektion ja invertin papillooman malignisoitumisen välillä.

Tupakoinnin ja invertin papillooman malignisoitumisen välillä on myös havaittu olevan yhteys.

Hong ym. 2013 retrospektiivisessä tutkimuksessa 162:sta potilaasta 53 tupakoi (32,7%).

Tupakoivista potilaista 14:sta (26,4%) todettiin invertin papillooman malignisoituminen.

Tupakoimattomilla 103:lla potilaalla vain 3:lla (2,8%) seuranta-aikana ilmeni maligniteetti.

Tulos oli tilastollisesti merkittävä (OR: 12.7, $p < 0.01$).

1.8 SEURANTA

Korkean uusiutumismahdollisuuden ja malignisoitumisriskin vuoksi leikkauksen jälkeinen seuranta on potilaiden toipumisen kannalta oleellista. Kansainvälisesti yhtenevää aikamäärettä seurannan kestolle ei ole kehitetty. Useat julkaisut suosittelevat vähimmäisvaatimukseksi 3-5 vuoden kestoista seurantaa ja osa koko loppuelämän kestävästä seuranta. Seurantakäynneillä oleellista on leikatun alueen tarkastaminen endoskopian avulla residivien poissulkemiseksi. Tarvittaessa alueelta otetaan koepala, mikäli tälle on kliinisesti tarve. MRI tai TT kuvantamista suositellaan kirjallisuudessa vaihtelevin väliajoin seurannassa tietyillä indikaatioilla. (Lisan ym. 2016).

2. TAVOITTEET

Opinnäytetyön päätavoitteena oli selvittää oliko invertin papillooman hoidossa käytetyllä leikkaustekniikalla ja myöhemmällä seuranta-ajan residivoinnin välillä tilastollisesti merkittävää yhteyttä. Lisäksi haluttiin selvittää oliko invertin papillooman primaarileikkausta edeltävällä tupakoinnilla liitännäisyyttä taudin esiintymiseen sekä se, että oliko invertin papillooman residivoinnin ja tupakoinnin välillä tilastollisesti merkittävää yhteyttä. Lopuksi selvitettiin oliko tupakoinnilla ja invertin papillooman levyepiteelikarsinoomaksi edelleen malignisoitumisella statistisesti osoitettavissa oleva yhteys.

3. AINEISTO

Aineisto koostui alun perin 97:sta potilaasta jotka oli leikattu TYKS korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla vuosien 2004 – 2015 aikana invertti papillooma epäilyn vuoksi. Neljässä tapauksessa primaarileikkaus oli suoritettu ennen vuotta 2004, mutta aktiivihoito ja seuranta jatkuivat yli vuoden 2004. Nämä tapaukset sisällytettiin aineistoon. Aineisto muodostui potilaiden PAD-lausunnoista, joista poimittiin potilaiden henkilötunnukset ja näiden perusteella potilaiden sairauskertomusmerkinnöistä selvitettiin ja taulukoitiin manuaalisesti seuraavat tiedot: ikä diagnoosin hetkellä, sukupuoli, tupakointi, käytetty leikkaustekniikka tai tekniikat, oliko invertti papillooma residivoinut seuranta-aikana, missä invertti papillooma sijaitsi primaaristi sekä kuinka pitkä toteutunut seuranta-aika oli. Lisäksi selvitettiin patologian lehdeltä, oliko leikkaukseen johtanut tuumori lopulta invertti papillooma. Data-analyysiä varten potilastapaukset anonymisoitiin.

Potilastapausta 23 suljettiin pois opinnäytetyön analyysistä. Poissulkuun johtivat väärä histopatologinen diagnoosi, riittämättömät sairauskertomusmerkinnät sekä alle vuoden toteutunut seuranta. Lisäksi poissuljettiin tapaukset, joissa primaarileikkauksen leikkauskertomus ja/tai histopatologinen diagnoosi ei ollut käytettävissä. Poissulun jälkeen analyysiin jäi jäljelle 74 tapausta. Primaarin invertin papillooman leikkaustekniikat luokiteltiin neljään ryhmään:

1. Avoin perinteinen leikkaustekniikka
2. Endoskooppinen tekniikka
3. Edellisten luokkien yhdistelmä
4. Muut avoimet tekniikat

Avoimen perinteisen leikkaustekniikan luokkaan (1) laskettiin sublabiaaliset rinotomiat. Endoskooppiseen tekniikan (2) luokkaan laskettiin puhtaat FESS-leikkaukset (engl. functional endoscopic sinus surgery). Osa tapauksista oli primaaristi leikattu ensin FESS-tekniikalla ja saman leikkauksen aikana jatkettu sublabiaalista tekniikkaa käyttäen ja kyseiset tapaukset luokiteltiin yhdistelmäleikkaukseksi (3). Muihin avoimiin tekniikoihin (4) luokiteltiin debulking, FESS shaver, maxillectomia radicalis Weber Ferguson -viillosta, maxillectomia medialis ja externi frontoethoidektomia. Primaarileikkauksesta selvitettiin myös leikkausvuosi ja leikkauksen suorittanut kirurgi.

Invertin papillooman primaari sijainti luokiteltiin viiteen luokkaan taulukon 2 mukaisesti. Luokittelu perustui kunkin sinonasaalisen anatomis-histologisen alueen mukaiseen luokkaan, jossa määräävä tekijä ei ollut radiologinen arvio (sinus-TT) vaan perioperatiivisesti todetun kasvaimen itse histologisen invertin papilloomaksi todetun alueen positio. Krousen luokittelu perustuu radiologis-anatomiseen arviointiin eikä histologisesti varmennettuun positioon. Tässä opinnäytetyössä alueet jaettiin anatomis-histologisella luokittelulla invertin papillooman primaarin leikkauksen aikana esille tulleisiin luokkiinsa (PAD-varmennettu). Luokissa septum, sphenoidalis, frontalis ja maxillaris (sinus) ei muissa positioissa kuin nimetyissä hyväksyty invertille papilloomalle positiivisia löydöksiä. Nenäkäytävässä ei itsessään ole primaaria inverttiä papilloomaa ja se on kasvaneena ulos sinuksesta, mihin se lasketaan kuuluvaksi tai keski-/yläkuorikosta, jolloin se lasketaan ethmoidalis-luokkaan kyseisten rakenteiden ollessa osa os ethmoidalea. Samanaikainen esiintyminen ethmoidalis-luokassa ja mahdollisesti muissa luokissa (sinuksissa) tulkitaan aina ethmoidalis-luokkaan sen ollessa aina primaarikasvun

lokalisatio muualle protrusoituvissa invertteissä papilloomissa, eli niiden kasvaessa laajoiksi koko nenäkaviteetin täyttäviksi ja muihin sinuksiin työntyviksi kasvainmassoiksi.

Taulukko 2. Invertin papillooman primaarin sijainnin luokittelu PAD lausunnon mukaan. Histopatologisen lausunnon perusteella luokittelu invertille papilloomalle positiivisten näytepositioiden (PAD-positio) perusteella viiteen eri anatomiseen luokkaan (Luokittelu).

		Luokittelu				
		Ethmoidalis	Maxillaris	Sphenoidalis	Frontalis	Septum
PAD -positio	Ethmoidalis	+	-	-	-	-
	Cavittatis nasi	+/-	+/-	+/-	-	+/-
	Maxillaris	+	+	-	-	-
	Sphenoidalis	+	-	+	-	-
	Frontalis	+	-	-	+	-
	Septum	+	-	-	-	+

Residivoinnin osalta tapaukset luokiteltiin kahteen ryhmään sen perusteella uusiko invertti papillooma seurannassa primaarileikkauksen jälkeen vai ei. Residivoineissa tapauksissa selvitetiin ensimmäisen residiivin havaitsemisvuosi, aika vuosissa primaarileikkauksen ja ensimmäisen residiivin välillä sekä residiivien määrä kokonaisseurannan aikana. Residiivien osalta selvitetiin ja taulukoitiin myös jatkoleikkausten tekniikat sekä kyseisten leikkausten

vuodet, ja kyseinen data jätettiin analyysin ulkopuolelle mahdollista laajennettua jatkotutkimusta varten.

Tupakoinnin osalta tapaukset luokiteltiin aktiivisesti tupakoiviin ja tupakoimattomiin.

Tupakoinnin lopettaneilta selvitettiin lisäksi lopettamisvuosi.

Mikäli seuranta-aikana nenäkaviteetissa todettiin malignisoituminen levyepiteelikarsinoomaksi, kirjattiin tämän osalta havaitsemisvuosi.

4. MENETELMÄT

Tutkimuksen muuttujia tarkasteltiin tunnusluvuin. Luokallisia muuttujia tutkittiin frekvenssitaulukoilla ja jatkuvia muuttujia niiden jakaumien avulla. Jatkovien muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin visuaalisesti ja testattiin Shapiro-Wilkin testillä.

Muuttujien epänormaalisuuden takia käytettiin epäparametrisiä menetelmiä. Tutkittiin Fisherin testillä (luokalliset muuttujat) ja Kruskal-Walliksen testillä onko muuttujilla (leikkaustekniikka, primaaripositio, tupakka, seuranta-aika) vaikutusta residivointiin. Tutkittiin myös vaikuttavatko muuttujat (sukupuoli, tupakka, primaaripositio, residivien lukumäärä) maligniteetin ilmaantuvuuteen.

Kaikissa testeissä tilastollisena merkitsevyytasona käytettiin 0.05. Analyysit tehtiin käyttämällä SAS-järjestelmän Windows-versiota 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5. TULOKSET

Potilaiden mediaani-ikä invertin papillooman diagnoosin hetkellä oli 58 vuotta (vaihteluväli 28 – 76 vuotta). Miesten ja naisten välinen suhdeluku oli 1,8:1 (48 miestä ja 26 naista). Seuranta-aika vaihteluväli oli 1 vuodesta 17 vuoteen ja mediaani 5 vuotta. Aktiivisesti tupakoivia potilaita oli 33 (44,6%) ja tupakoimattomia 41 (55,4%). Tupakoivista potilaista 9 (27,3%) oli lopettanut tupakoinnin leikkauksen jälkeen.

Invertin papillooman primaari lokalisaatio oli 46:ssa (62,2%) tapauksessa ethmoideissa, 20:ssä (27%) sinus maxillariksessa, 4:ssä (5,4%) sinus sphenoidalessa, 1:ssä (1,4%) sinus frontaliksessa sekä 3:ssa (4%) septumissa. Primaari leikkaustekniikka oli 30:ssä (40,6%) tapauksessa endoskooppinen (FESS), 16:sta (21,6%) tapauksessa avoin (SubLab), 24:ssä (32,4%) tapauksessa kombinaatio (FESS+SubLab) sekä 4:ssä (5,4%) tapauksessa muihin ulkoisiin tekniikoihin luokiteltu lähestymistapa.

Invertin papillooman residivi todettiin 22:lla (29,7%) potilaalla seuranta-aikana. Residiviveistä kertaluonteisia oli 14 (60%), 4 (20%) residivoi kahdesti, 2 (10%) residivoi kolme kertaa, 1 (5%) viisi kertaa ja 1 (5%) kuusi kertaa.

Seuranta-aikana 9:llä (12,2%) potilaalla todettiin maligniteetti, levyepiteelikarsinooma nenäontelossa ja/tai nenän sivuonteloissa (SCC). Yhdeksän potilaan osalta neljällä oli kyse residivoineista inverteistä papilloomista ja niiden myötä kehittyneistä metakronisista syövästä. Lopuilla viidellä potilaalla syöpä havaittiin luokittelultaan synkronisena eli joko primaarin

invertin papillooman leikkauksen yhteydessä tai postoperatiivisen 6kk seurannan aikana.

Metakroniseen levyepiteelikarsinoomaan johtaneista invertin papillooman vuoksi primaaristi operoiduista neljästä potilaasta residivointeja oli keskimäärin 2.5 kertaa (vaihteluväli 1-6) syövän muodostumiseen mennessä.

Endoskooppisesti ja kombinaatiotekniikalla leikattujen potilaiden osalta invertin papillooman residivoinnin riski oli merkittävästi pienempi kuin sublabiaalisesti ja muilla avoimilla tekniikoilla leikattujen potilaiden, $p = 0.0014$. Endoskooppisesti leikatuista 30:stä potilaasta vain 5 (16,7%) sai residiivin seuranta-aikana. Kombinaatiotekniikalla leikatuista 24:stä potilaasta residiivi ilmeni myös vain viidellä (20,8%) potilaalla. Endoskooppisesti tai kombinaationa leikatuilla potilailla ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa residivoinnin osalta ($p = 0.763$). Endoskooppisesti leikatuilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän residiiveja kuin sublabiaalisesti hoidetuilla ($p = 0.0362$) tai muilla tekniikoilla operoiduilla (100% residivoi). Sen sijaan kombinoidulla tekniikalla ei ollut eroa pelkkään sublabiaaliseen ryhmään ($p = 0.0857$), toisin kuin muilla tekniikoilla operoituihin (100% residivoi). Sublabiaalisesti leikatuista 16:sta potilaasta residiivi sen sijaan ilmeni puolella (50%) ja muilla ulkoisilla tekniikoilla leikatut potilaat saivat residiivin kaikissa tapauksissa (100%). Invertin papillooman primäärin lokalisaation ja residivoinnin välillä ei havaittu yhteyttä, $p = 0.6609$.

Taulukko 3. Leikkaustekniikka ja invertin papillooman residiivien lukumäärät.

LEIKKAUSTEKNIikka	EI RESIDIIVIA	RESIDIIVI	KOKONAISMÄÄRÄ
FESS	25 (83,3%)	5 (16,7%)	30
FESS+SUBLAB	19 (79,2%)	5 (20,8%)	24
SUBLAB	8 (50%)	8 (50%)	16
MUU ULKOINEN	0 (0%)	4 (100%)	4

Taulukko 4. Invertin papillooman lokalisaatio ja residiivien lukumäärät.

LOKALISAATIO	EI RESIDIIVIA	RESIDIIVI	KOKONAISMÄÄRÄ
ETHMOIDALIS	30 (65,2%)	16 (34,8%)	46
MAXILLARIS	15 (75%)	5 (25%)	20
SPHENOIDALIS	4 (100%)	0 (0%)	4
FRONTALIS	1 (100%)	0 (0%)	1
SEPTUM	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3

Taulukko 5. Tupakointi ja invertin papillooman residiivien lukumäärät.

TUPAKOINTI	EI RESIDIIVIA	RESIDIIVI	KOKONAISMÄÄRÄ
EI	32 (78%)	9 (22%)	41
KYLLÄ	20 (60,6%)	13 (39,4%)	33

Tupakoinnin ja invertin papillooman residivoinnin välillä ei havaittu yhteyttä, $p = 0.1027$.

Tupakoivilla potilailla oli suurempi todennäköisyys maligniteetin ilmaantumiselle seuranta-aikana verrattuna tupakoimattomiin potilaisiin (OR: 5.25, 95% CI 1.01 – 27,281, $p = 0.0486$).

41:stä tupakoimattomasta potilaasta vain 2:lla (4,9%) todettiin nenäontelon maligniteetti.

Tupakoivista 33:stä potilaasta 7:llä todettiin maligniteetti, levyepiteelisyöpä (21,2%).

6. POHDINTA

Tässä syventävien työssä esille tulleet tulokset valittavan parhaan leikkaustekniikan merkityksestä invertin papillooman residivoinnin riskin vähentämiseksi olivat yhteneväisiä kirjallisuuskatsauksen kanssa. Vastaavasti nyt analysoidun retrospektiivisen ja postoperatiivisen seurannan aineiston perusteella myös tupakoinnin ja malignisoitumisen välinen yhteys osoittautui merkittäväksi aiempien muiden asiaa selvittäneiden tutkimusten kanssa. Tähän tutkimukseen valittujen potilaiden ikä ja sukupuoli jakauma olivat kirjallisuutta vastaavia.

Valtaosassa leikkauksia oli hyödynnetty endoskooppista tekniikkaa joko yksinään tai yhdistettynä sublabiaaliseen lähestymistapaan. Vaikka opinnäytetyössä ei kerätty ja tilastoitu dataa eri leikkaustekniikoiden ajallisesta esiintymisestä, ovat ulkoiset lähestymistavat mm. sublabiaalinen rinotomia vähentyneet merkittävästi viimeisen 20-30 vuoden aikana TYKS KNK-klinikalla ja etenkin 2010-luvun alusta lähtien.

Endoskooppisten leikkaustekniikoiden myötä tarkentunut invertin papillooman perioperatiivisen kiinnittymiskohdan identifioinnin on todettu vähentävän residivoinnin riskiä (Peng ym. 2019, Viitasalo 2023). TYKS KNK-klinikalla vuosien 2004 - 2015 välillä inverttiä papilloomaa sairastaneista potilaista residiivi havaittiin kokonaisuudessaan 29,7%:ssa (n=22) tapauksista. Tilastollisesti merkittävä ero residivoinnin esiintymisessä havaittiin vertailtaessa endoskooppisesti leikattuja potilaita (FESS ja FESS+SubLab) pelkästään avoimesti leikattuihin potilaisiin (SubLab ja muut avoimet), joilla postoperatiivisessa seurannassa inverttiä papilloomaa esiintyi runsaasti, yli puolella tapauksista. Puhtaasti endoskooppisesti operoiduilla potilailla oli myös merkitsevästi pienempi residivointiriski verrattaessa kombinoitua kirurgian potilaisiin (FESS+SubLab). Tätä eroa voi osittain selittää jälkimmäisen ryhmän osittain kompleksisemmalla kasvainten sijainnilla. Kokonaistulos vahvistaa käsitystä endoskooppisten (FESS) leikkausten merkittävistä edusta ulkoisiin lähestymistapoihin nähden taudin pienemmän residivointiriskin osalta, mikä tulee lisäksi esille leikkausteknisistä syistä endoskooppisesti hoidetun potilasryhmän huomattavasti pienempien tai kokonaan puuttuvien postoperatiivisten kudosvauriot osalta (neurovaskulaariset rakenteet, luut, rustot ja mukoperiostit).

Invertin papillooman primaarin lokalisaation ja residivoinnin välillä ei havaittu yhteyttä.

Viimeisten vuosikymmenten aikana kehittyneet endoskooppiset leikkaustekniikat ja niiden spesifi kudostarkkuus voivat osittain selittää tulosta. Endoskooppista leikkaustekniikkaa käytettäessä tuumorin kiinnittymiskohta pystytään tunnistamaan varmemmin leikkausalueella.

Tämä ominaisuus korostuu varsinkin operoitaessa inverttiä papilloomaa nenäontelossa hankalassa positiossa, esimerkiksi sinus sphenoidalis- ja sen ala major recessus -alueella.

Ulkoista lähestymistapaa käytettäessä näkökontrollin saavuttaminen saattaa olla haastavaa

tuumorin primaaripaikasta leikkausalueella johtaen vajaaseen resektioon ja non-kuratiiviseen leikkaustulokseen. Endoskooppista leikkaustekniikkaa tulisikin nykytiedon valossa käyttää ensisijaisena lähestymistapana sinonasaalista inverttiä papilloomaa leikattaessa.

Tupakoineiden potilaiden riski invertin papilloman joko synkroniselle tai seuranta-ajan jatkuessa metakroniselle malignisoitumiselle levyepiteelisyöväksi (SCC) oli viisinkertainen verrattaessa tupakoimattomiin potilaisiin. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä ja yhtenevä aiemman kirjallisuuden kanssa. Tutkimuksessa ei kuitenkaan huomioitu tupakoinnin huomattavasti aiemmin lopettaneita potilaita vaan ensimmäiseen invertin papillooman vuoksi tehdyn leikkauksen aikainen status tupakoinnin mahdollisuudesta kirjattiin pohjatiedoksi vertailtaessa residivointia ja malignisoitumista. Neljällä yhdeksästä levyepiteelisyöpä muodostui metakronisena ja täten tilastomatemattinen vertailu ei ollut mahdollista kuten ei niiden viiden synkronisen syövän osalta hoidetunkaan suhteen. Tulevaisuudessa tarvitaan suurempi otanta ja mahdollisesti HPV-tyypitys sekä tähän pohjautuva luokittelu. Osa tupakoinnin lopettaneista potilaista oli ollut ilman tupakkaa vuosikymmeniä ennen itse invertin papillooman diagnoosia ja osa lopetti vasta saatuaan levyepiteelikarsinooma diagnoosin, joten altistuma-aika ja sen vaikutus itse maligniteetin muodostumiseen ovat vielä avoimia asioita selvitettäväksi tulevaisuudessa ja monikeskustutkimuksen kaltaisella tiedon keräämisellä olisi saavutettavissa lukumääräisesti pienen tautipoolin suhteen nopeammin riittävä aineisto tilastollista analyysiä varten.

Prosentuaalisesti tupakoivilla potilailla oli enemmän residivejä verrattuna tupakoimattomiin potilaisiin (39,4% vs. 22%), mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei pystytty osoittamaan. Tulos

poikkeaa Moon ym. (2013) julkaisemasta retrospektiivisestä tutkimuksesta, jossa tupakoinnin havaittiin lisäävän invertin papillooman residivoinnin riskiä. Syytä eroavalle tulokselle on vaikea spekuloida, koska kirjallisuudessa ei ole spesifejä tutkimustuloksia tupakoinnin ja invertin papillooman residivoinnin välisistä mekanismeista. Tulos on myös mielenkiintoinen, sillä opinnäytetyön aineistossa tupakoivien potilaiden määrä oli korkeampi kuin Moon ym. (2013) julkaisemassa aineistossa (44,6% vs. 29,5%). Mahdollisesti opinnäytetyöllä luodun tutkimuspohjan karttuessa seuraavien vuosien aikana leikattujen potilaiden 5-vuotisseurannan osalta on saatavissa uutta tutkimusnäyttöä tupakoinnin ja residivoinnin osalta. Lisäksi tulee pohdittavaksi tutkimusaineiston selektiivisempi otos keskittyen ainoastaan endoskooppisesti leikkaushoidettujen (FESS) inverttiä papilloomaa sairastaneiden potilasryhmään ja tämänkin osalta yhden kirurgin suorittamaan koherentimpaan, sentripetaalisen tekniikan käyttöön.

Tupakoinnista pidättäytyminen ja aktiivisen tupakoinnin lopettamiseen tähtäävä potilasohjaus ovat myös jatkossa vahvasti suositeltavaa kyseisellä sinonasaalista inverttiä papilloomaa sairastavilla potilailla kuten muillakin potilasryhmillä. Invertin papillooman vuoksi operoiduille potilaille on lisäksi painotettava huomattavasti lisääntyneestä riskistä saada levyepiteelisyöpä tupakoinnin edelleen jatkuessa leikkauksen jälkeenkin.

LÄHDELUETTELO

Adriaensen, G.F.J.P.M., Lim, K.-H., Georgalas, C., Reinartz, S.M. and Fokkens, W.J. 2016: Challenges in the Management of Inverted Papilloma: A Review of 72 Revision Cases. *The Laryngoscope*, 126: 322-328.

Allegra E, Cristofaro MG, Cascini LG, Lombardo N, Tamburrini O, Garozzo A, 2012: 18FDG uptake in sinonasal inverted papilloma detected by positron emission tomography/computed tomography. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:943412. doi: 10.1100/2012/943412. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22919362; PMCID: PMC3415079.

Bielamowicz S, Calcaterra T, Watson D 1993: Inverted papilloma of the head and neck: The UCLA update. *Otolaryngol head and neck surgery* 1993;109:71-6.

Bishop Justin A. 2017: OPSs and ESPs and ISPs, Oh My! An update on sinonasal (Schneiderian) papillomas. *Head and neck Pathology* 11:269-277.

Chawla A, Shenoy J, Chokkappan K, Chung R 2016: Imaging features of sinonasal inverted papilloma: A pictorial review. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 45 p. 237-353.

Christian S. Head, Joel A. Sercarz, Quang Luu, James Collins & Keith E. Blackwell (2007) Radiographic assessment of inverted papilloma, *Acta Oto-Laryngologica*, 127:5, 515-520.

d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Beatrice F 2013:
Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med.* 70(10):703-708.

Ding, R., Sun, Q. and Wang, Y. 2021: Association Between Human Papilloma Virus Infection and Malignant Sinonasal Inverted Papilloma. *The Laryngoscope*, 131: 1200-1205.

Giotakis E, Gomatos I, Leonidas A, Leonidas M, Katagi A, Kandiloros D, Gorgoulis V, Tsimaratou K, Konstantoulakis M, Yiotakis I, 2012: Apoptotic and proliferative status in HPV (+) and HPV (-) inverted papilloma patients. Correlation with local recurrence and clinicopathological variables. *Pathology – Research and Practice*, vol 208, issue 6, p. 338-343.

Han J.K., Smith T.L., Loehrl T. et al. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope* 111: 1395–1400, 2001.

Hideaki Katori, Akinori Nozawa & Mamoru Tsukuda 2006: Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma, *Acta Oto-Laryngologica*, 126:2, 214-218.

Hong, S.-L., Kim, B.-H., Lee, J.-H., Cho, K.-S. and Roh, H.-J. (2013), Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *The Laryngoscope*, 123: 1087-1091.

Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. 2007: The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 137(4):555-561.

Jaber J, Ruggerio F, Zender C 2010: Facial degloving approach to the midface. *Operative techniques in otolaryngology-head and neck surgery*. Volume 21, issue 3, pages 171-174.

Jardine, A.H., Davies, G.R. and Birchall, M.A. 2000: Recurrence and malignant degeneration of 89 cases of inverted papilloma diagnosed in a non-tertiary referral population between 1975 and 1995: clinical predictors and p53 studies. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 25: 363-369.

John K. Goudakos, Sarantis Blioskas, Angelos Nikolaou, Konstantinos Vlachtsis, Peter Karkos, and Konstantinos D. Markou 2018: Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018 32:3, 167-174.

Justice JM, Davis KM, Saenz DA, Lanza DC, 2014: Evidence that human papillomavirus causes inverted papilloma is sparse. *Int Forum Allergy Rhinol*. 4: 995– 1001.

Kristensen S, Vorre P, Elbrond O, Sogaard H 1985: Nasal Schneiderian papillomas: a study of 83 cases. *Clin otolaryngol*. 10, 125-134.

Krouse, J.H. 2000: Development of a Staging System for Inverted Papilloma. *The Laryngoscope*, 110: 965-968.

Lawson, W., Kaufman, M.R. and Biller, H.F. 2003: Treatment Outcomes in the Management of Inverted Papilloma: An Analysis of 160 Cases. *The Laryngoscope*, 113: 1548-1556.

Lee D.K, Chung S.K, Dhong H.-J, Kim H.Y, Kim H.-J, Bok K.H 2007: Focal Hyperostosis on CT of Sinonasal Inverted Papilloma as a Predictor of Tumor Origin. *American journal of neuroradiology*, 28(4), 618–621.

Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, Orłowski HLP, Jiramongkolchai P, Piccirillo JF, Kallogjeri D, Klatt-Cromwell CN, Chernock RD, Schneider JS. 2020: Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. *Laryngoscope*. Mar;130(3):590-596.

Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P 2016: Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *European annals of otorhinolaryngology, Head and neck diseases* volume 133, issue 5 pages 337-341.

Maina IW, Tong CCL, Baranov E, et al. 2019: Clinical Implications of Carcinoma In Situ in Sinonasal Inverted Papilloma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 161(6):1036-1042.

Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A 2018: Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology* 56(4):407-414.

Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Lombardi D, Tomenzoli D, Nicolai P 2004: Magnetic Resonance Imaging Findings of Inverted Papilloma: Differential Diagnosis with Malignant Sinonasal Tumors. *American Journal of Rhinology*. 18(5):305-310.

McCormick, J.P., Suh, J.D., Lee, J.T., Wells, C. and Wang, M.B. (2022), Role of High-Risk HPV Detected by PCR in Malignant Sinonasal Inverted Papilloma: A Meta-Analysis. *The Laryngoscope*, 132: 926-932.

Mirza S, Bradley P J, Acharya A, Stacey M, Jones N S 2007: Sinonasal inverted papillomas: Recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *The Journal Of Laryngology & Otology* 121 p. 857 – 865.

Miyazaki, T., Haku, Y., Yoshizawa, A., Iwanaga, K., Fujiwara, T., Mizuta, M., Yoshida, A., Satou, S., & Tamaki, H. 2018: Clinical features of nasal and sinonasal inverted papilloma associated with malignancy. *Auris, nasus, larynx*, 45(5), 1014–1019.

Mohajeri S, Lai, C, Purgina, B, Almutairi, D, Baghai, T, Dimitroulakos, J, Kilty S. 2018: Human papillomavirus: An unlikely etiologic factor in sinonasal inverted papilloma. *The Laryngoscope*, 128: 2443-2447.

Moon IJ, Doh YL, Myung-Whan Suh, et al. 2010: Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 24(5):325-9.

Nakayama T, Tsunemi Y, Kashiwagi T, Kuboki A, Yamakawa S, Konno W, Mori A, Iimura J, Tsukidate T, Tanaka Y, Haruna S-H 2021: Comparison of Current Staging Systems for Sinonasal Inverted Papilloma. *American Journal of Rhinology & Allerg*. 35(1):64-71.

Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K, 2000: Potentially Distinctive Features of Sinonasal Inverted Papilloma on MR Imaging *American Journal of Roentgenology* 175:2, 465-468.

Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, Anzai Y, Bugdaj M, Lanza DC 2002: Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. *Am J Rhinol*. Mar-Apr;16(2):91-5.

Papagiannopoulos P, Tong CL, Kuan EC, Tajudeen BA, Yver C, Kohanski M, Cohen N, Kennedy D, Palmer J, Adappa N 2020: Inverted papilloma is associated with greater radiographic inflammatory disease than other sinonasal malignancy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 10: 278– 281.

Peng, R, Thamboo, A, Choby, G, Ma, Y, Zhou, B, Hwang, PH. 2019: Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 9: 573– 581.

Sham CL, Lee DLY, van Hasselt CA, Tong MCF 2010: A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 24(1):e37-e40.

Stepp, WH, Farzal, Z, Kimple, AJ, et al. HPV in the malignant transformation of sinonasal inverted papillomas: A meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11: 1461– 1471.

Thorsten Klimek, E. Atai, M. Schubert, H. Glanz (2000) Inverted Papilloma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: Clinical Data, Surgical Strategy and Recurrence Rates, *Acta Oto-Laryngologica*, 120:2, 267-272.

Wang M-J, Noel Julia E. 2017: Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 3: 54-58.

Weisman R 1995: Lateral rhinotomy and medial maxillectomy. *Otolaryngologic clinics of north America*, Volume 28, issue 6, pages 1145-1156.

Weissler M, Montgomery W, Turner P, Montgomery S, Joseph M 1986: Inverted Papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95.

Wood J, Casiano R 2012: Inverted papillomas and benign non neoplastic lesions of the nasal cavity. *American Journal of Rhinology & Allergy* volume 26, issue 2 pages 157-163.

Xiao-Ting, W., Peng, L., Xiu-Qing, W., Hai-Bo W, Wen-Hui P, Bing L, Er-Peng Z, Guang-Gang S 2013: Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, 1349–1353.

Zhang S, Wei L, Zhou S, Zhao K., 2015: Inability of PET/CT to identify a primary sinonasal inverted papilloma with squamous cell carcinoma in a patient with a submandibular lymph node metastasis: A case report. *Oncology Letters*, 10, 749-753.

Zhao L, Li CW, Jin P, Ng, CL, Lin ZB, Li YY, Li TY, Petersson BF, Shi L, Wang DY, 2016: Histopathological features of sinonasal inverted papillomas in chinese patients. *The Laryngoscope*, 126: E141-E147.