



Sinonazal inverted papillom: Tek merkeze ait 38 olgunun değerlendirilmesi

A sinonasal inverted papilloma: an evaluation of 38 cases at a single center

Deniz Arık,¹ Funda Canaz,¹ Evrim Yılmaz,¹ Güneş Deniz Yıldırım,¹ Ercan Kaya,² Mustafa Fuat Açıklan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde inverted papillom tanısı konulan hastalar gözden geçirildi ve klinik ve histopatolojik özellikleri sunuldu.

Hastalar ve Yöntemler: Hastanemizin Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2009 - Ocak 2016 tarihleri arasında inverted papillom tanısı konulan toplam 38 hasta (31 erkek, 7 kadın; ort. yaş 52.2 yıl; dağılım 16-84 yıl) retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, nüks ve malign dönüşüm oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 17'sinde sağ taraf ve 18'inde sol taraf tutulumu izlendi. Üç hastada iki taraflı tutulum vardı. Dört hastada skuamöz hücreli karsinom gelişti. Bu hastalarda invaziv tümöre *in situ* karsinom ve değişen derecelerde displazi eşlik etmekteydi. Bir hastada ise, invaziv karsinom olmaksızın şiddetli displazi ve epitelde verrüköz hiperplastik değişiklikler vardı. Malign dönüşüm oranı %10.5 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, sinonazal inverted papillomların lokal agresif seyirli, nüks ve malign dönüşüm potansiyelleri olan neoplazmlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, tedavi radikal cerrahi olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Inverted papillom; sinonazal papillom; skuamöz hücreli karsinom.

ABSTRACT

Objectives: In this study, we review patients with an inverted papilloma who were diagnosed in our clinic and present their clinical and histopathological features.

Patients and Methods: A total of 38 patients (31 males, 7 females; mean age 52.2 years; range 16 to 84 years) who were diagnosed with an inverted papilloma in the Department of Pathology of our institution between January 2009 and January 2016 were retrospectively analyzed. Clinical characteristics of the patients, recurrence and malignant transformation rates were evaluated.

Results: Of the patients, 17 had right-sided and 18 had left-sided involvement. Three patients had bilateral involvement. A squamous-cell carcinoma developed in four patients. In these patients, the tumor was accompanied by an *in situ* carcinoma and varying degrees of dysplasia. One patient had severe dysplasia and verrucous hyperplastic changes without an invasive carcinoma. The rate of malignant transformation was found to be 10.5%.

Conclusion: Our study results show that sinonasal inverted papillomas are neoplasms with local aggressive course and potential recurrence and malignant transformation. Therefore, treatment should be radical surgery.

Keywords: Inverted papilloma; sinonasal papilloma; squamous-cell carcinoma.

Schneiderian mukoza ektoderm kökenlidir. Birçok benign ve malign neoplazm bu mukozadan gelişebilir. Schneiderian papillomların inverted, onkositik (kolumnar/silendrik) ve egzofitik (fungiform) olmak

üzere üç morfolojik tipi vardır. Inverted papillomlar stromal alana invajine olan epitelin proliferasyonu ile oluşur. Daha çok 40-70 yaş arasında görülür. Etyolojide viral enfeksiyonlar suçlansa da bu tümörler ile ilişkisi

Geliş tarihi: 23 Mart 2016 Kabul tarihi: 12 Ekim 2016

İletişim adresi: Dr. Deniz Arık, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 26040 Meşelik, Eskişehir, Türkiye.
Tel: 0222 - 239 29 79 / 4537 e-posta: denarik@hotmail.com

© 2017 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

net olarak ortaya konamamıştır. Genellikle lateral nazal duvardan gelişen bu tümörler paranasal sinüslere, orbitaya hatta intrakraniyal alana ilerleyebilir.^[1] Nazal tutulum olmadan paranasal sinüslerde de inverted papillom görülebilmektedir.^[1,2] Önceden izole nazal septum tutulumu görülen bir olgu bildirilmemiş ise de son yıllarda nazal septum yerleşimli olgular bildirilmiştir.^[3,4]

Epitelial invajinasyonlar skuamöz veya respiratuar epitelden oluşabilir. Olguların %10-20'sinde skuamöz epitelde keratinizasyon, %5-10'unda değişen derecelerde displazi görülebilir.^[5] Inverted papillomlar karsinomlara dönüşebilir. Skuamöz hücreli karsinom (SHK) dışında verrüköz, mukoepidermoid, iğsi ve berrak hücreli karsinomlar da tanımlanmıştır. Literatürde bir derleme çalışmasında 2000'den fazla inverted papillom olgusunda %10.7 malign değişim bildirilmiştir.^[6]

Histolojik olarak tamamen benign de olsa bu tümörlerin büyüme potansiyeli yüksektir. Yüksek oranda nüks bildirilmiştir. Önerilen tedavi şekli lateral rinotomi ile medial maksillektomi ve paranasal sinüs mukozasının çıkarılmasıdır. Bu yöntemle bile nüks yaklaşık %20'dir.^[7] Bu çalışmada tek merkeze ait 38 inverted papillom olgusunun klinik özellikleri, malign dönüşüm oranları değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2009 - Ocak 2016 tarihleri arasında inverted papillom tanısı konulan hastalar retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya toplam 38 hasta (31 erkek, 7 kadın; ort. yaş 52.2 yıl; dağılım 16-84 yıl) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve tümörün yerleşim yeri belirlendi ve eşlik eden displazi ve malignite yönünden sınıflandırıldı, malign dönüşüm oranları değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 17'sinde sağ taraf, 18'inde sol taraf tutulumu izlenirken, üçünde iki taraflı tutulum vardı. Yirmi altı hastada sadece nazal kavitede, sekiz hastada nazal kavite ve maksiller sinüste, bir hastada nazal kavite ve frontal sinüste tümör izlenirken, iki hastada nazal kaviteye ek olarak birden fazla paranasal sinüste tümör gözlemlendi. Bir hastada nazal kavite ve maksiller sinüs yanı sıra orbita tutulumu vardı (Tablo 1).

Tümörlerde tipik olarak stromal alana invajine olan epitelin proliferasyonu gözleniyordu (Şekil 1, 2). Nüks yedi hastada (%18.4) gözlemlendi. Bu hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi ile eksizyon uygulanmıştı. Cerrahi sonrası ortalama 24.3 ayda (dağılım 3-72 ay) nüks gelişti. Tümör, altı hastada aynı yerleşim yerinde tekrarlar, bir hastada tümörün ilk yerleşim yeri

olan sol nazal kaviteye ek olarak maksiller sinüste de gelişmişti.

Hastaların dördünde (%10.5) inverted papillomda malignite gelişimi izlendi (Şekil 3). Malignite SHK şeklinde olup hastaların hepsi erkek idi. İnvaziv tümöre epitelde in situ karsinom ve değişen derecelerde displazi eşlik etmekteydi. Malignite saptanan hastaların ortalama yaşı 59.6 (dağılım, 46-76) yıl olup, malignitesi olmayanlara kıyasla (53.4 yıl) daha yüksekti. Malignite izlenen dört olgunun üçü sağ taraf, biri sol taraf yerleşimliydi. Tümörlerin üçü orta derecede, biri ise iyi diferansiye olarak değerlendirildi. İki hastada tümör nazal kavitede sınırlı iken, bir hastada maksiller sinüse, diğer hastada ise maksiller sinüse ve orbita tabanına uzanmaktaydı. Dört hastada invaziv tümör olmadan, epitelde displastik değişiklikler vardı (Şekil 4). Displazi bir hastada hafif, iki hastada orta derecede, bir hastada ise şiddetliydi. Şiddetli displazi bulunan hastada ek olarak epitelde verrüköz hiperplastik değişiklikler dikkati çekiyordu.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), inverted papillomları, "epitelin stromaya invajine olduğu ve burada proliferasyon gösterdiği, Schneiderian membran kökenli papillom" olarak tanımlamıştır.^[8] Epitel stromaya doğru invajinasyon gösterir ve intakt bazal membranı vardır. Inverted papillom primer nazal tümörlerin %0.5-4'ünü oluşturur.^[8] Erkek/kadın oranı 3/1 ile 5/1 arasında değişmektedir.^[6] Çalışmamızda bu oran 4.4/1 (dağılım, 31/7) idi. Hastaların yaklaşık %5'inin iki taraflı olduğu belirtilmektedir.^[9] Bu tümörler en sık lateral nazal duvarlarda görülür. Sağ ve sol nazal kavite eşit oranda tutulurken, azalan oranlarda sırasıyla etmoid, maksiller, frontal ve sfenoid sinüsler tutulur.^[10] Paranasal sinüs tutulumu genellikle primer tümörün yayılımı ile ortaya çıkmaktadır. Ancak seyrek olarak izole sfenoid sinüs tutulumu bildirilmiştir.^[2] Önceleri nazal septumun primer tutulum yeri olmadığı bildirilmiş ise de son yıllarda nazal septum yerleşimli olgular da bildirilmiştir.^[3,4] Olgularımızda septum yerleşimi görülmedi. Nazal kaviteye ek olarak sekiz hastada maksiller sinüste de tümör vardı. Bir hastada orbitaya uzanım saptandı.

Inverted papillomların etyolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Human papilloma virüs (HPV)'ün patogenezde rolü olduğu düşünülmektedir.^[11] Human papilloma virüs enfeksiyonunun, çok basamaklı tümör gelişimi mekanizmasında erken dönemde rolü olduğu, ek genetik değişiklikler ile inverted papillom gelişimi ve sonrasında displazi ile karsinoma dönüşüm olabileceği belirtilmiştir.^[12] Bir meta-analizde 76 çalışmanın sonuçları derlenmiş ve farklı coğrafik bölgelerden 1956 olguda farklı çalışma yöntemleri ile %37.8 HPV pozitifliği saptanmıştır.^[11] Kronik enflamasyon, sigara,

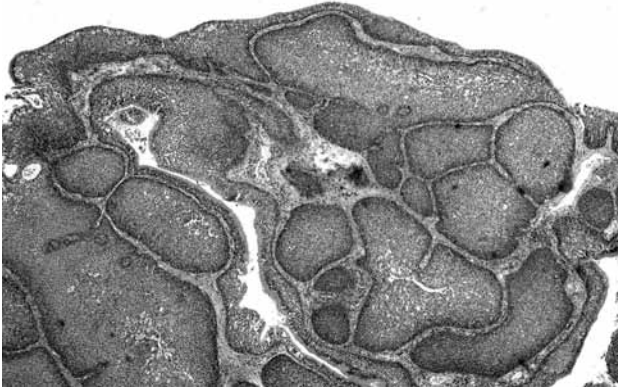
Tablo 1
Hastaların klinikopatolojik özellikleri

No	Yaş/Cinsiyet	Tümörün yerleşim yeri	Ek özellikler
1	61/E	Sağ nazal kavite, maksiller sinüs	<i>İn situ</i> ve invaziv SHK
2	46/E	Sağ nazal kavite	<i>İn situ</i> ve invaziv SHK, displazi
3	55/E	Sol nazal kavite, sol maksiller sinüs, orbita	<i>İn situ</i> ve invaziv SHK, displazi
4	76/E	Sağ nazal kavite	<i>İn situ</i> ve invaziv SHK, displazi
5	60/E	Sağ nazal kavite, etmoid ve frontal sinüs	Verrüköz hiperplastik değişiklikler, şiddetli displazi
6	50/E	Sağ nazal kavite ve maksiller sinüs	Orta derecede displazi
7	54/E	Sol nazal kavite, sol maksiller sinüs	Nüks, 72. ayda ve orta derecede displazi
8	54/E	Sağ ve sol nazal kavite	Nüks 14. ayda ve hafif displazi,
9	42/E	Sol nazal kavite	Nüks, 18. ayda
10	58/E	Sol nazal kavite ve maksiller sinüs,	Nüks, 31. ayda
11	53/E	Sağ ve sol nazal kavite	Nüks, 14. ayda
12	46/E	Sol nazal kavite	Nüks, 18. ayda
13	46/E	Sağ nazal kavite	Nüks, 3. ayda
14	63/E	Sağ ve sol nazal kavite	REAH + enflamatuvar nazal polip
15	50/K	Sol nazal kavite ve maksiller sinüs	Enflamatuvar nazal polip
16	55/E	Sol nazal kavite	Enflamatuvar nazal polip
17	36/E	Sol nazal kavite	Fungal hifler
18	60/K	Sağ nazal kavite, maksiller ve sfenoid sinüs	
19	16/E	Sol nazal kavite, maksiller sinüs	
20	64/E	Sol nazal kavite ve frontal sinüs	
21	51/E	Sağ nazal kavite ve maksiller sinüs	
22	42/E	Sağ nazal kavite ve maksiller sinüs	
23	75/K	Sol nazal kavite	
24	67/E	Sol nazal kavite	
25	70/E	Sol nazal kavite	
26	36/E	Sol nazal kavite	
27	49/K	Sol nazal kavite	
28	21/K	Sol nazal kavite	
29	47/E	Sol nazal kavite	
30	57/E	Sağ nazal kavite	
31	77/K	Sağ nazal kavite	
32	44/E	Sağ nazal kavite	
33	77/E	Sağ nazal kavite	
34	53/E	Sol nazal kavite	
35	62/K	Sağ nazal kavite	
36	84/E	Sağ nazal kavite	
37	45/E	Sağ nazal kavite	
38	58/E	Sağ nazal kavite	

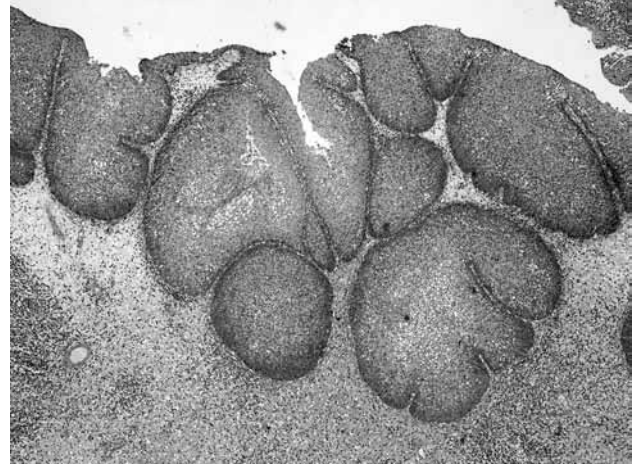
SHK: Skuamöz hücreli karsinom; REAH: Respiratuvar epitelyal adenomatoid hamartom.

mesleki aerosol ve toz maruziyeti de etyolojide suçlanmaktadır. Daha önce Epstein-Barr virüs enfeksiyonunun sinonazal inverted papillom gelişiminde rolü olduğu düşünülse de son dönemde öneminin olmadığı belirlenmiştir.^[13]

Nüks, ilk tedaviden sonra, çoğunlukla aynı yerleşim yerinde, ortalama 31 ayda ortaya çıkmaktadır.^[14] Cerrahi tedavinin şekli ile nüks oranları yakından ilişkilidir. Ortalama nüks oranı %25.3 olmakla birlikte, en yüksek nüks oranı (%50) non-endoskopik endonazal yaklaşım uygulanan olgularda görülürken en düşük nüks (%10)



Şekil 1. Stromaya doğru invajasyonlarla büyüyen değişik boyutlarda epitelyal hücre adaları (H-E x 100).

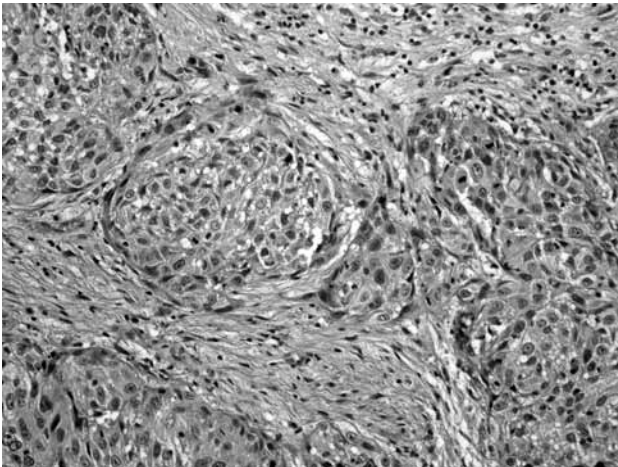


Şekil 2. Stromada hafif lenfositik infiltrasyon izlenmektedir (H-E x 200).

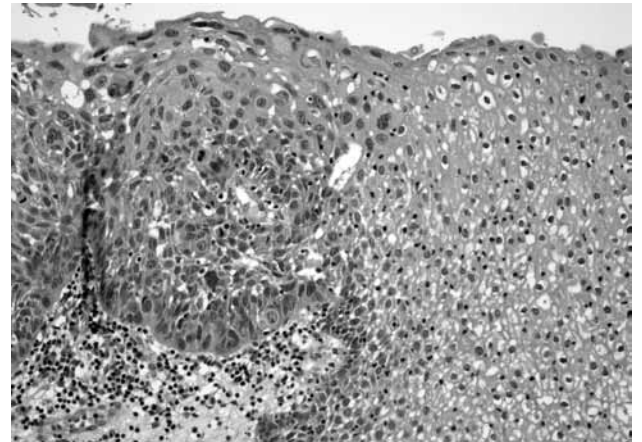
endoskopik ve açık cerrahinin kombine uygulandığı olgularda görülmektedir.^[15] Hastalarımızın yedisinde (%18.4) nüks vardı. Bu hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi ile eksizyon uygulanmıştı. Nüks ortalama 24.3 ay sonra gelişmişti. Tümör altı hastada aynı yerleşim yerinde tekrarlarlarken, bir hastada ilk yerleşim yeri olan sol nazal kaviteye ek olarak maksiller sinüste de gelişmişti. Nüks sıklığının esas olarak cerrahi tipine bağlı olduğu bilirse de ilk cerrahi sonrası sigara içmeye devam edenlerde çok odaklı nüksler olduğu bildirilmiştir.^[16] Ayrıca frontal ve sfenoid sinüs yerleşimli tümörlerde nüks oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[15] Bunun cerrahi tekniğin uygulama zorluğu nedeniyle olması muhtemeldir. Nüksü öngörmede patognomonik histolojik bulgu yoktur. Ancak belirgin hiperkeratozis, skuamöz epitelde hiperplazi ve artmış mitotik indeks nüks riskini artırmaktadır.^[13] Ayrıca artmış Ki-67 proliferasyon indeksi,

bazal hücrelerde sitokeratin 14 ekspresyon kaybı, artmış proliferatif hücre nükleer antijeni ekspresyonu da nüks riskinin yüksek olduğunu gösterebilir.^[14]

İnverted papillom ile ilişkili kanser azalan sıklıkta SHK, verrüköz karsinom ve adenokarsinom ile olmaktadır. Hastalarımızın %10.5'inde malignite gelişmiş olup tümü SHK idi. Literatürde inverted papillomda bildirilen malign dönüşüm oranları değişken olup genellikle %5-10 arasındadır.^[6,17] İnverted papillomda kanser üç şekilde karşımıza çıkabilir: (i) papillom içerisinde invaziv tümör adası, (ii) papilloma ile aynı anda senkron karsinom bulunması ve (iii) inverted papilloma eksizyon yerinde metakron karsinom gelişmesi.^[15] Literatürün gözden geçirildiği bir çalışmada malignite, olguların %7.1'inde senkron, %3.6'sında metakron olarak bildirilmiştir.^[6] Malignite bizim hastalarımızın tamamında senkron



Şekil 3. Desmoplastik stroma içinde invaziv tümör adaları (H-E x 400).



Şekil 4. Nispeten normal skuamöz epitel (sağ taraf) ve komşuluğunda polarite kaybı bulunan, atipik hücrelerin izlendiği displastik epitel (H-E x 200).

olarak görüldü. Çalışmamızda maligniteye dönüşüm saptanan hastaların yaş ortalaması, malignite olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti ve tümü erkek hastalardı. Literatürde de yaş ortalaması, senkron olarak malignite görülen olgularda 60 yaş, malignite görülmeyenlerde ise 50 yaş olarak bildirilmiştir. Kadın hastalarda malignite değişim nadiren bildirilmiştir.^[6]

Verrüköz hiperplazi, baş boyun bölgesi mukozasında prekanseröz lezyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde ilk olarak florid papillomatozis olarak adlandırılan bu değişikliklerin en sık oral kavitede görüldüğü bildirilmiştir.^[18] Bu değişiklikler bizim hastalarımızın sadece birinde saptandı. Paranasal sinüslerde bu lezyonlar Schneiderian papillomlara eşlik edebilir. Bu olguların %29'unda verrüköz karsinom, %66'sında epitelde displazi ve %10'unda ise tipik SHK lezyona eşlik etmektedir.^[18] Bizim hastamızda da verrüköz hiperplastik değişikliklere epitelde şiddetli displazi eşlik etmekteydi. Bu hastada karsinom gelişimi görülmedi.

Inverted papillomlarda malignite gelişimine neden olan faktörler bilinmemektedir. Prekanseröz inverted papillom olgularında epidermal büyüme faktörü reseptörü ve transforme edici büyüme faktörü alfa seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^[19] Histopatolojik olarak eozinofil lökositlerin azlığı ve plazma hücre varlığının malignite gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^[20] Human papilloma virüsünün varlığı ve p53 aşırı ekspresyonu inverted papillomda malign dönüşümün göstergesi olabilir.^[21] Ancak p53 aşırı ekspresyonunun genellikle HPV negatif olgularda görüldüğü belirtilmiştir.^[22]

Sonuç olarak, inverted papillom, tek taraflı nazal polipozise benzer semptomlar veren, benign bir tümördür. Nüks eğilimi ve malign dönüşüm potansiyeli vardır. Tedavide komplet cerrahi eksizyon gereklidir. Halen malign dönüşüm veya nüks riskini net olarak yansıtan histolojik veya biyolojik belirteç bulunamamıştır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Zhao L, Li CW, Jin P, Ng CL, Lin ZB, Li YY, et al. Histopathological features of sinonasal inverted papillomas in chinese patients. *Laryngoscope* 2016;126:141-7.
- Ileri F, Ceylan A, Uslu S, Asal K. Isolated inverted papilloma

- of the sphenoid sinus: a case report. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2006;16:41-4.
- Kamath MP, Shenoy SV, Prasad V, Bhojwani K, Pai R, Mathew NM. Inverted papilloma of atypical origin with unusual extension into the oropharynx. *J Cancer Res Ther* 2015;11:666.
- Karakuş MF, İkinçioğulları A, Arda HN, Aydemir I, Dere HH. Nazal septum kaynaklı inverted papilloma: Olgu sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2009;47:138-42.
- Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol* 2002;15:279-97.
- Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol* 2007;121:857-64.
- Lawson W, Ho BT, Shaari CM, Biller HF. Inverted papilloma: a report of 112 cases. *Laryngoscope* 1995;105:282-8.
- Shanmugaratnam K. Nasal cavity and paranasal sinuses (excluding nasal vestibule). In: Shanmugaratnam K, editor. *Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag publishers;1991. p. 20-1.
- Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasms: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:601-17.
- Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001;22:87-99.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123:181-92.
- Kim JY, Yoon JK, Citardi MJ, Batra PS, Roh HJ. The prevalence of human papilloma virus infection in sinonasal inverted papilloma specimens classified by histological grade. *Am J Rhinol* 2007;21:664-9.
- Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *J Laryngol Otol* 2010;124:705-15.
- Healy DY Jr, Chhabra N, Metson R, Holbrook EH, Gray ST. Surgical risk factors for recurrence of inverted papilloma. *Laryngoscope* 2016;126:796-801.
- Nygren A, Kiss K, von Buchwald C, Bilde A. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998-2008. *Acta Otolaryngol* 2016;136:333-6.
- Jardine AH, Davies GR, Birchall MA. 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. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:363-9.
- Keskin G, İla K, İşeri M, Aydın Ö, Öztürk M. Sinonazal inverted papillom; Tedavi yöntemleri ve klinik sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33:958-64.
- Sakr WA, Gale N, Gnepp DR, Crissman JD. Squamous intraepithelial neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: Gnepp DR, editor. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier publisher; 2009. p. 10-1.
- Eggers G, Mühling J, Hassfeld S. Inverted papilloma of

- paranasal sinuses. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:21-9.
20. Sauter A, Matharu R, Hörmann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma (review). *Oncol Rep* 2007;17:495-504.
 21. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2006;126:214-8.
 22. Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980-1998. *Laryngoscope* 2001;111:1104-10.