

Brodawczak odwrócony – etiologia, epidemiologia, klasyfikacja

Inverted papilloma – etiology, epidemiology, classification

MONIKA CIELIŃSKA, WOJCIECH ŚCIERSKI, PAWEŁ SOWA, GRAŻYNA LISOWSKA

Katedra i Oddział Kliniczny Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej SUM w Katowicach, Zabrze

Brodawczak odwrócony to łagodny nowotwór wywodzący się z nabłonka błon śluzowej nosa i zatok przynosowych. W codziennej praktyce laryngologicznej istotnym problemem klinicznym jest duża tendencja nowotworu do nawrotu po leczeniu operacyjnym. W poniższym artykule przedstawiono biologię brodawczaka odwróconego – etiologię, czynniki epidemiologiczne, klasyfikację kliniczną nowotworu, problematykę wznowy oraz transformacji w postać złośliwą. Opierając się na danych z piśmiennictwa, biologia brodawczaka odwróconego jest wciąż niejednoznaczna i wymaga przeprowadzenia dalszych badań celem lepszego poznania nowotworu.

Słowa kluczowe: brodawczak odwrócony, epidemiologia, etiologia, klasyfikacja

Inverted papilloma (IP) is a benign tumor of the epithelium of the mucous membranes of the nose and paranasal sinuses. In everyday practice ENT important clinical problem is a big tendency for cancer recurrence after surgery. The following article presents the biology of sinonasal inverted papilloma – etiology, epidemiological factors, clinical classification of IP, problems of recurrence and malignant transformation. Based on data from the literature, the biology of inverted papilloma is still equivocal and requires further research for better understanding the biology of IP.

Key words: inverted papilloma, epidemiology, etiology, classification

© Otolaryngologia 2016, 15(2): 80-86

www.mediton.pl/orl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Grażyna Lisowska
Katedra i Oddział Kliniczny Otolaryngologii i Onkologii
Laryngologicznej SUM w Katowicach
ul. Curie-Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze
tel. 323732395; e-mail: grazyna.lisowska@onet.pl

Epidemiologia i klasyfikacja brodawczaka odwróconego

W nomenklaturze anglojęzycznej brodawczak odwrócony jamy nosa po raz pierwszy został opisany przez Wanda w 1854 r. jako „follikularny guz zajmujący kości nosa, wyrostki czołowe kości szczękowej oraz przegrodę nosa” [1]. 81 lat później Ringertz po raz pierwszy zróznicował brodawczaka odwróconego pod względem histopatologicznym, określając go jako „nabłonek odwracający się do leżącego pod nim zrębu” [2].

Brodawczak odwrócony stanowi od 0,5-4% pierwotnych guzów nosa. Jest to łagodny guz wywodzący się z nabłonka błony śluzowej nosa i zatok przynosowych o typowej jednostronnej lokalizacji. Występuje on z częstotliwością 1,5 przypadków na 100 000 z przewagą u mężczyzn [3]. Główne miej-

scą jego występowania to ściana boczna jamy nosa, zatoka szczękowa, sitowie. Nowotwór ten występuje 3x częściej u mężczyzn niż u kobiet, w przedziale wiekowym między 40. a 60. rokiem życia [4]. Pod względem klinicznym cechuje się miejscową złośliwością oraz wysokim wskaźnikiem nawrotów od 20-47% [5,6]. Ryzyko nawrotu wzrasta wraz z niską radykalnością resekcji guza podczas zabiegu [7]. W piśmiennictwie opisywane są przypadki szerzenia się nowotworu na przyległe kości twarzoczaszki, zajęcie oczodołów oraz inwazja w obrębie dołów czaszki na poziomie około 7% [8]. Złośliwa forma brodawczaka odwróconego – *squamous cell carcinoma* (SCC) dotyczy ok. 5-15% przypadków [9].

Przyjętym podziałem histopatologicznym brodawczaków jamy nosa i zatok przynosowych jest stworzona w 1991 r. przez WHO kwalifikacja

uwzględniająca stopień złośliwości guzów wywodzących się z tkanki nabłonkowej Schneideriana [10].

Głównymi typami guzów łagodnych wg Hyams'a są:

- *Exophytic papilloma (inverted papilloma)* – guz o charakterze łagodnym, który stanowi około 5% brodawczaków, występuje głównie u ludzi powyżej 50. r.ż., jego typowe miejsce występowania to przegroda nosa i jamy nosa;
- *Inverted papilloma* (brodawczak odwrócony)
- *Oncocytic (cylindrical) papilloma* – charakteryzuje się najmniejszą progresją w postaci złośliwą, stanowi około 30% brodawczaków oraz zajmuje głównie sitowie [11].

Do klasyfikacji klinicznej brodawczaka odwróconego wykorzystuje się podziały wg Krouse'a, Hanna oraz Cannady, uwzględniające przede wszystkim, rozległość zajętego przez guza obszaru w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych [9,12,13]. Najczęściej stosowaną klasyfikacją w badaniach nad nowotworem jest klasyfikacja Krouse'a, która uwzględnia również złośliwość nowotworu – stopień T4 [12].

Tabela I. Klasyfikacja kliniczna wg Han [9]

Grupa I	Guz ograniczony do jamy nosa, bocznej ściany jamy nosa, przyśrodkowej części zatoki szczękowej, zatok sitowych oraz zatoki klinowej
Grupa II	Rozprzestrzenianie guza w kierunku bocznym od przyśrodkowej ściany zatoki szczękowej, z lub bez występowania kryteriów Grupy I
Grupa III	Guz obejmujący zatokę czołową
Grupa IV	Guz obejmujący zatokę klinową

Tabela II. Klasyfikacja kliniczna IP wg Cannady [13]

Grupa A	Guz ograniczony do jamy nosa, zatok sitowych lub ściany przyśrodkowej zatoki szczękowej
Grupa B	Guz obejmujący jakąkolwiek ścianę zatoki szczękowej (inną niż ściana przyśrodkowa zatoki) lub zatokę czołową, lub zatokę klinową
Grupa C	Guz rozprzestrzeniający się poza jamę nosa i zatoki przynosowe

Tabela III. Klasyfikacja kliniczna IP wg Krouse [12]

T1	Guz całkowicie ograniczony do jamy nosa, bez przejścia do zatok. Brak cech procesu złośliwego
T2	Guz obejmujący kompleks ujściowo-przewodowy, zatoki sitowe lub przyśrodkową część zatoki szczękowej, z lub bez zajęcia jamy nosa. Brak cech procesu złośliwego
T3	Guz obejmujący boczna, dolną, górną, przednią lub tylną ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową lub zatokę czołową, z lub bez kryteriów T2. Brak cech procesu złośliwego
T4	Guz obejmujący boczna, dolną, górną, przednią lub tylną ścianę zatoki szczękowej, zatokę klinową lub zatokę czołową, z lub bez kryteriów T2. Brak cech procesu złośliwego

Wg Cannady i wsp. [13] klasyfikacja Krouse'a jest narzędziem prognostycznym co do częstości nawrotów nowotworu, po zastosowaniu, na podstawie stopnia T1-T4, leczeniu operacyjnym. Największy poziom nawrotów 35,3% dotyczy stopnia T4 – postać złośliwa brodawczaka lub zajęcie obszaru poza zatokami.

Etiologia brodawczaka odwróconego

Głównymi czynnikami potencjalnie zwiększającymi ryzyko zachorowania na nowotwór są: infekcja HPV, alergia, przewlekłe zapalenie zatok, ekspozycja zawodowa, palenie papierosów, czynniki genetyczne.

Infekcja wirusem HPV (*human papillomavirus*) wzbudza zainteresowanie jako czynnik etiologiczny brodawczaka odwróconego. Średnio w ¼ przypadków IP wykrywany jest materiał genetyczny HPV (6,11,16,18). W piśmiennictwie dominuje podział wirusa HPV na */low-risk/* HPV 6/11 oraz */high-risk/* HPV 16/18. Głównym podtypem HPV, wykrywanym w materiale z IP bez dysplazji lub z dysplazją małego stopnia, jest postać HPV 6/11, koinfekcja występuje rzadko. Infekcja HPV dotyczy głównie postaci (*Exophytic papilloma*). Częstość wykrywanego w materiale HPV wzrasta wraz z histopatologicznym wzrostem stopnia złośliwości IP. Infekcja wirusem HPV 16/18 dotyczy głównie przypadków brodawczaka odwróconego z dysplazją dużego stopnia oraz postacią złośliwą IP-SCC. Ponadto infekcja HPV (6,11) sprzyja tendencji do nawrotów nowotworu [14]. Wykazano również, że infekcja HPV wpływa na białka cyklu komórkowego, powodując niestabilność genomu komórek nowotworu – obniżony poziom białka p53, bądź występowanie jej formy zmutowanej doprowadza do wzmożonej karcynogenezy poprzez nadmierną proliferację komórkową [15]. Wg Jenko i wsp. [16] infekcja HPV jest raczej incydentalną kolonizacją zmienionego nabłonka niż czynnikiem etiologicznym IP.

Wirus HPV nie jest w stanie sam zainfekować normalnego nabłonka dróg oddechowych, ma on powinowactwo do nabłonka kolczysto-komórkowego [17].

Coraz większe znaczenie ma rola stanu zapalnego w inicjowaniu powstania metaplastyki nabłonka. Zwraca również uwagę fakt, że punktem wyjścia dla rozwoju IP mogą być polipy nosa, powstające na podłożu przewlekłego zapalenia [18,19].

Wśród wszystkich typów guzów nosa, komórki stanu zapalnego najczęściej wykrywane były w materiale histopatologicznym z IP. Sugerowany wpływ, przewlekłego stanu zapalnego tkanek w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych, alergii czy polipów, na

patogenezę brodawczaka odwróconego, nie został jednak udowodniony [17].

Stwierdzono również, że flora bakteryjna izolowana z materiału z IP, jak bakterie Gramm (-): *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus*, jest taka sama jak u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. IP nie rozwija się zatem po narażeniu na określony czynnik mikrobiologiczny [20].

Kolejnym potencjalnym czynnikiem jest ekspozycja zawodowa na związki chemiczne takie jak rozpuszczalniki organiczne (benzen, toluen, styren), opary spawalnicze, związki niklu, kurcz. Wg Herrola [21] narażenie na związki takie jak dietylnitrozamina (obecna w żywności) ma istotny wpływ na rozwój brodawczaków nabłonkowych.

Majumdar i wsp. [22] podają 54% przypadków guza w przebadanej populacji męskiej, pracującej w przemyśle związanym z obróbką stali. Podejrzewają, że wpływ na rozwój nowotworu mają czynniki środowiskowe. Deitmer i wsp. [23] w swojej pracy dowiedli, że wyższy stopień narażenia na substancje szkodliwe, takie jak dym, kurcz, aerozol, poprzez wdychanie, ma istotny wpływ na rozwój brodawczaka odwróconego. Natomiast wg Barbieri i wsp. [24] narażenie na pył drewna i skóry, opary chromu i niklu oraz formaldehydu nie ma związku z zachorowaniem na nowotwór IP. Wg Sham i wsp. [25] 10/50 (20%) pacjentów z IP miało zawodową ekspozycję na materiały tekstylne, papier, farby, bądź było pracownikami przemysłu elektronicznego oraz budowlanego. W porównaniu z grupą kontrolną (pracownicy przemysłu spożywczego, budowlanego, tekstylnego) wykazano istotny statystycznie wpływ wymienionych gałęzi przemysłu na rozwój IP. Najbardziej narażoną grupą zawodową na rozwój IP wg Sham i wsp. [25] byli robotnicy przemysłowi, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Wzięto również pod uwagę zawody wykonywane na wolnym powietrzu. Okazało się, że kierowcy to grupa zawodowa o największej zapadalności na IP. Dodatkowe badania na większej populacji robotników przemysłowych oraz kierowców są jednak konieczne by potwierdzić korelację tych zawodów z zachorowalnością na IP.

Sugerowano również przez długi czas, że przewlekłe palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu są czynnikami ryzyka IP. Deitmer i wsp. [23] oraz Sham i wsp. [25] wykazali, że narażenie na dym papierosowy nie predysponuje do wystąpienia IP. Wg Sham i wsp. [25] spożycie alkoholu w grupie badanej było większe niż w grupie kontrolnej jednak nie wykazano istotności statystycznej przy narażeniu na alkohol.

Biologia molekularna brodawczaka odwróconego stanowi istotnie ciekawe zagadnienie poruszane w licznych pracach naukowych.

Tsou YA i wsp. [26] wykazali, że podwyższony poziom markera apoptozy PCNA (jądrowy antygen proliferacji komórkowej) oraz Ki67 (marker proliferacji) a także obniżony poziom kapsazy 8 i białka bax, determinuje biologię nowotworu poprzez niezahamowaną proliferację oraz zahamowanie apoptozy komórek [27].

Dowiedziano, że w polskiej populacji istotne znacznie dla rozwoju brodawczaka ma gen dla metalotioneiny 2A (MT2A). Metalotioneiny to grupa białek, która ma zdolność do łączenia się z jonami metali. Ich rola to ochrona przed toksycznymi metalami ciężkimi oraz jonami innych metali, oraz regulacja mechanizmów biologicznych, takich jak proliferacja. Wg Starskiej i wsp. [28] postać polimorficzna genu -5 A/G (rs28366003) MT2A jest odpowiedzialna za podwyższony poziom agresywności nowotworu oraz może być potencjalnym biomarkerem jego złośliwości.

Wg Duray i wsp. [29] rodzina endogennych lektyn (to białka lub glikoproteiny wiążące węglowodany), w szczególności galektyny-3, -4, -9, -7, jest zaangażowana w rozwój nowotworu poprzez swój wpływ na zahamowanie apoptozy. Ciekawą funkcję pełni galektyna-9, która jest supresorem adhezji komórkowej. W przyszłości metodą leczenia przerzutów SCC może okazać się inhibicja genu galektyny-9.

Białka niezwiązane bezpośrednio z molekularnym wpływem na powstanie IP również mogą przyczynić się do większej progresji i rozwoju brodawczaka. Zwiększony poziom ekspresji białka angiomotyny (AMOT), należącej do białek prawidłowej angiogenezy, które reguluje powstawanie migracji i kanalików w komórkach śródbłonna, został wykryty przez Byun i wsp. [30] w materiale z IP. Świadczy to o zwiększonym unaczynieniu nowotworu, a przez to skłonności do wzrostu komórek IP.

Nadekspresja enzymu cyklu kwasu arachidowego COX-2 (cyklooksygenaza-2) jest charakterystyczna dla wielu nowotworów. Jej zwiększony poziom został wykryty przez Suh i wsp. [31] w materiale z IP. Budzi to nadzieję na przyszłość do znalezienia nowych możliwości terapeutycznych brodawczaka.

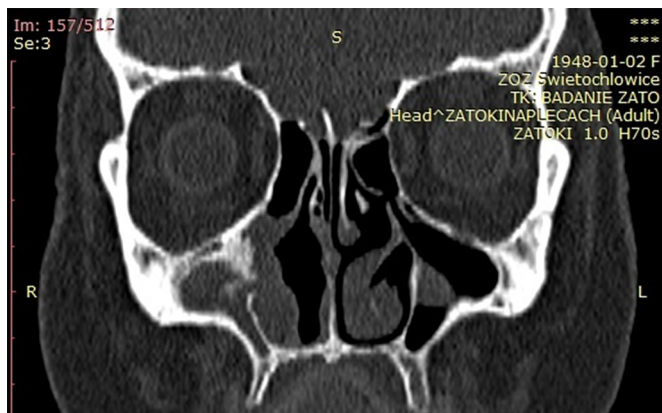
Wznovy brodawczaka odwróconego

Brodawczak odwrócony cechuje się dużą skłonnością do nawrotów, wg Cannady i wsp. [13] średnio 30% po pierwotnym leczeniu operacyjnym. Obecnie

przyjmuje się, że nawroty występują najczęściej po 5 latach po operacji usunięcia nowotworu [32].

Miejsce nawrotu zwykle odpowiada pierwotnej lokalizacji guza. Tłumaczy się to tym, że w czasie operacji nie została całkowicie usunięta błona śluzowa i okostna w miejscu przyczepu brodawczaka, co skutkuje jego nawrotem. Najważniejszym, zatem warunkiem, by uniknąć nawrotów, jest całkowita i doszczętna resekcja wraz z błoną śluzową i okostną w zakresie przynajmniej 5 mm wokół miejsca przyczepu guza podczas pierwszego zabiegu operacyjnego [7,33].

W obrazie tomografii komputerowej (TK) miejscem przyczepu guza jest ossyfikacja. TK pomaga różnicować miejscową ossyfikację o charakterze zlokalizowanym i ekscentrycznym – typowym dla IP (ryc. 1) od rozproszonego i koncentrycznego pogrubienia kości, co odpowiada stanowi zapalnemu. Wg Lee i wsp. [34] wysoka korelacja między miejscem przyczepu guza a lokalną ossyfikacją może ułatwić przedoperacyjną ocenę miejsca przyczepu IP oraz zaplanowanie operacji z zaoszczędzeniem niezajętych struktur anatomicznych.



Ryc. 1. Brodawczak odwrócony zatoki szczękowej prawej z widocznym miejscem przyczepu - ossyfikacja (materiał własny Katedry i Oddziału Klinicznego Otorynolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze)

Występowanie przypadków nawrotów w miejscach innych niż pierwotna lokalizacja tłumaczy się zjawiskiem „*Multi center origin*” brodawczaków odwróconych [35].

Nie udowodniono korelacji między stopniem zaawansowania nowotworu wg Krouse’a a występowaniem nawrotów jak i rodzajem zastosowanej techniki operacyjnej (tradycyjnej – z dojścia zewnętrznego oraz endoskopowej bądź obu jednocześnie). Drugie i kolejne podejście operacyjne wiąże się z większym ryzykiem pozostawienia tkanek nowotworu i zwiększa ryzyko nawrotu IP [7].

Do monitorowania potencjalnej wznowy nowotworu powinno wykorzystywać się badanie endoskopowe nosa oraz TK i MR. Kliniczny *follow up* pacjentów po zabiegu powinno prowadzić się co najmniej przez 5 lat. Obecnie zalecaną metodą jest rezonans magnetyczny, ze względu na ograniczenia w różnicowaniu tkanek miękkich i innych substancji w tomografii komputerowej [32].

Transformacja w nowotwór złośliwy

Transformacja brodawczaka odwróconego w postać złośliwą dotyczy od 2-53% (5-15%) w zależności od różnych dostępnych w piśmiennictwie danych [36]. Pod względem histologicznym guz cechuje się występowaniem cech atypii, różnych stopni dysplazji oraz raka *in situ* [11]. Najczęstszą postacią złośliwą brodawczaka odwróconego jest rak płaskonabłonkowy (SCC), występuje w około 10-15% [37]. SCC występuje w większości przypadków z IP synchronicznie. Znane są również przypadki, gdy postać ta powstaje po wcześniejszym usunięciu guza, jako postać metachroniczna SCC. Rak kolczystokomórkowy może powstać na podłożu brodawczaka odwróconego jako progresja zmian dysplastycznych lub niezależnie od łagodnej postaci IP ze zmienionego dysplastycznie nabłonka jam nosa i zatok [38].

Rzadkimi postaciami złośliwymi IP są rak brodawczakowaty, niskozróżnicowany oraz mukoepidermalny [10,39].

Lokalizacja guza, taka jak zatoki czołowe, bądź zachyłek czołowo-sitowy, predysponuje do częstszego umiejscowieniem postaci złośliwej [7].

Czynnikami ryzyka występowania dysplazji w IP jest infekcja HPV – głównie typ HPV 16/18. Sama infekcja nie prowadzi jednak do rozwoju postaci złośliwej, gdyż do rozwoju raka potrzebne są dodatkowe czynniki, takie jak utrata genu supresorowego nowotworu oraz integracja wirusowego DNA z genomem brodawczaka [14]. Wg Altavilla i wsp. [40] onkogenne białka wirusowego HPV DNA, takie jak E6 i E7 mają wpływ na główne białko cyklu komórkowego – p53, gen dla retinoblastomy (pRb) oraz inne elementy cyklu komórkowego, takie jak cyklina D1 oraz inhibitory kinaz cyklinozależnych. Powodują one niestabilność genomu komórkowego oraz rozwój karcynogenezy poprzez utratę supresji proliferacji komórkowej, a co za tym idzie rozwój nowotworu.

Tsou i wsp. [26] podają również, że podwyższony poziom antygenu PCNA (antygen jądrowy proliferacji komórkowej) oraz antygenu Ki-67 mogą świadczyć o zwiększonej predyspozycji brodawczaka odwróconego do postaci złośliwej, poprzez wpływ

na cykl komórkowy. Pozytywny wynik barwienia na białko cyklu komórkowego p53 jest korelujące z rozwojem nowotworu, jednakże nie sama ilość wykrywanego białka, ale występowanie jego form zmutowanych może prowadzić do rozwoju formy złośliwej brodawczaka odwróconego [15,41].

Ostatnie badania nad przemianą postaci łagodnej IP w złośliwą wg Lou i wsp. [42] sugerują wpływ limfocytów Treg (limfocyty T regulatorowe) na powstanie SCC (*squamous cell carcinoma*). Zwiększony poziom limfocytów Treg został wykryty w tkankach oraz w krążącej krwi w naczyniach wokół guza. Oddziaływanie limfocytów Treg poprzez receptory komórkowe CCR4/CCL22 oraz podwyższenie poziomu czynnika TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta), sugerują wpływ limfocytów Treg na komórki nowotworu oraz ich zwiększoną tendencję do przeżycia oraz rozwoju w postać złośliwą. Zastosowanie mikroiniekcji przeciwciał anti-TGF- β oraz anti-CCL22 może być nowym podejściem w leczeniu SCC. Uznanie limfocytów Treg jako biomarkera progresji IP do SCC wymaga jednak dalszych badań.

Lee i wsp. [43] podają, że zwiększony poziom enzymu COX-2 (cyklooksygenazy, który katalizuje konwersję kwasu arachidonowego w prostaglandyny) występuje w IP z SCC w porównaniu z łagodnym IP oraz IP z dysplazją. Wyniki sugerują wpływ ekspresji COX-2 na karcynogenezę IP.

Wg Oncel i wsp. [44] podwyższone poziomy p63, białka odpowiedzialnego za zwiększenie nowotworzenia przez wpływ na replikację DNA, koreluje ze zwiększoną tendencją brodawczaka odwróconego do powstania jego formy złośliwej. Koo i wsp. [45] podają, że obniżona ekspresja e-kadheryny oraz b-kateniny (białek błony komórkowej, pośredniczących w adhezji komórek nabłonka, których nieprawidłowa ekspresja powoduje utratę adhezji międzykomórkowej) również ma wpływ na rozwój postaci złośliwej nowotworu.

Wg Lu H i wsp. [46] inaktywacja białka PDCD5 (*programmed cell death 5*) oraz aktywacja proteiny Bcl-2 (Bcelllymphoma/leukemia-2) może odgrywać istotną rolę w rozwoju SCC. Pozytywna korelacja między PDCD5, Bcl-2 a SCCS (*sinonasal squamous cell carcinoma*) może stać się w przyszłości nowym celem terapeutycznym nowotworu.

Klinicznie transformacja złośliwa brodawczaka odwróconego powinna być uwzględniona, gdy obserwujemy szybki wzrost guza, szybką ingerencję

w otaczające tkanki po resekcji guza, oraz krwawienie z nosa. Dalsze postępowanie to przede wszystkim zabieg operacyjny oraz następnie radioterapia [7]. Wg Yuan i wsp. [47] radioterapia obecnie ma znaczenie jako leczenie drugiego rzutu lub leczenie paliatywne.

Podsumowanie

Brodawczak odwrócony (IP) jest łagodnym guzem wywodzącym się z tkanki nabłonkowej Schneideriana. Zajmuje najczęściej boczną ścianę nosa i zatoki szczękowej. Występuje głównie u mężczyzn, ze szczytem zachorowalności między 5. a 6. dekadą życia. Nowotwór cechuje się lokalną agresywnością oraz dużą tendencją do nawrotów. Najczęstszą postacią złośliwą IP jest SCC. Do diagnostyki IP wykorzystuje się pobranie wycinka ze zmiany do badania histopatologicznego oraz TK. Metodą z wyboru leczenia brodawczaków odwróconych jest leczenie chirurgiczne z dojścia endoskopowego. Najważniejszym etapem operacji jest usunięcie przyczepu brodawczaka (widoczne na TK jako proces ossyfikacji) wraz z okostną. Operacja wykonana radykalnie istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy. Po leczeniu obowiązuje monitorowanie pacjentów przez co najmniej 5 lat wraz z diagnostyką obrazową MR. W piśmiennictwie podaje się wpływ przewlekłego stanu zapalnego, infekcji HPV, alergii, ekspozycji zawodowej, palenia papierosów oraz czynników genetycznych na rozwój IP. Nie potwierdzono jednoznacznie, istotnego wpływu przewlekłego stanu zapalnego, infekcji HP, alergii oraz palenia papierosów jako czynników etiologicznych brodawczaka odwróconego. Infekcja HPV ma natomiast znamienne wpływy na częstość nawrotów IP. Wpływ na powstanie nowotworu ma również narażenie na związki chemiczne, występujące w przemyśle, co dowodzi największą zachorowalność na IP wśród pracowników przemysłowych. Podano również szereg czynników genetycznych, zaangażowanych w biologię komórki, które mają udowodniony wpływ na zwiększenie nowotworzenia, poprzez wpływ na cykl komórkowy.

Biologia brodawczaka odwróconego wciąż jest niejednoznaczna i stanowi wyzwanie dla naukowców. Problematyka IP wymaga przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań i obserwacji klinicznych, by odpowiednio wcześniej diagnozować, skutecznie leczyć i zapobiegać nawrotom nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Ward N. A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London. *London Hosp Lancet* 1854, 2: 480-2.
2. Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol* 1938, 27(suppl): 31-42.
3. Durucu C, Baglam T, Karatas E, Mumbuc S, Kanlikama M. Surgical treatment of inverted papilloma. *J Craniofac Surg* 2009, 20(6): 1985-8.
4. Von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 15(2): 95-8.
5. Sadeghi N, Al-Dhahri S, Manoukian JJ. Transnasal Endoscopic Medial Maxillectomy for Inverting Papilloma. *The Laryngoscope* 2003, 113(4): 749-53.
6. Kim WS, Hyun DW, Kim CH, Yoon JH. Treatment outcomes of sinonasal inverted papillomas according to surgical approaches. *Acta Otolaryngol* 2010, 130(4): 493-7.
7. Xiao-Ting W, Peng L, Xiu-Qing W, Hai-Bo W, Wen-Hui P, Bing L i wsp. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013, 270(4): 1349-53.
8. Sun C, Lin EY, Hung SH. Sinonasal inverted papilloma with intracranial extension. *Kaohsiung J Med Sci* 2013, 29(11): 646-7.
9. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope* 2001, 111(8): 1395-400.
10. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer* 1993, 71(8): 2689-97.
11. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971, 80(2): 192-206.
12. Krouse JH. Development of staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000, 110(6): 965-8.
13. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope* 2007, 117(7): 1283-7.
14. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol* 2008, 2(2): 49-59.
15. 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(6): 1104-10.
16. Jenko K, Kocjan B, Zidar N, Poljak M, Strojjan P, Zargi M i wsp. In inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Arch* 2011, 459(5): 529-38.
17. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2004, 18(2): 65-74.
18. Yoon JH, Kim CH, Choi EC. Treatment outcomes of primary and recurrent inverted papilloma: an analysis of 96 cases. *J Laryngol Otol* 2002, 116(9): 699-702.
19. Kaza S, Capasso R, Casiano RR. Endoscopic resection of inverted papilloma: University of Miami experience. *Am J Rhinol* 2003, 17(4): 185-90.
20. Kim LY, Cohen NA, Palmer JN, Kennedy DW, Zhang Z, Adappa ND. Bacteriology of inverted papilloma. *Rhinology* 2014, 52(4): 366-70.
21. Herrold KM. Epithelial papillomas of the nasal cavity; Experimental induction in Syrian hamsters. *Arch Pathol* 1964, 78: 189-95.
22. Majumdar B, Beck S. Inverted papilloma of the nose. Some aspects of aetiology. *J Laryngol Otol* 1984, 98(5): 467-70.
23. Deitmer T, Wiener C. Is there an occupational etiology of inverted papilloma of the nose and sinuses? *Acta Otolaryngol* 1996, 116(5): 762-5.
24. Barbieri PG, Tomenzoli D, Morassi L, Festa R, Fericola C. Sino-nasal inverted papillomas and occupational etiology. *G Ital Med Lav Ergon* 2005, 27(4): 422-6.
25. Sham CL, Lee DL, van Hasselt CA, Tong MC. A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 2010, 24(1): 37-40.
26. Tsou YA, Huang HJ, Wang TC. Evaluation of correlation of cell cycle proteins and Ki-67 interaction in paranasal sinus inverted papilloma prognosis and squamous cell carcinoma transformation. *Biomed Res Int* 2014, 2014(634945): 1-16.
27. Giotakis E, Gomatos IP, Alevizos L, Manolopoulos L, Katakaki A, Kandiloros D i wsp. Apoptotic and proliferative status in HPV (+) and HPV (-) inverted papilloma patients. Correlation with local recurrence and clinicopathological variables. *Pathol Res Pract* 2012, 208(6): 338-43.
28. Starska K, Bryś M, Forma E. Metallothionein 2A core promoter region genetic polymorphism and its impact on the risk, tumor behavior, and recurrences of sinonasal inverted papilloma (Schneiderian papilloma). *Tumour Biol* 2015, 36(11): 8559-71.
29. Duray A, De Maesschalck T, Decaestecker C, Rimmelink M, Chantrain G, Neiveyans J i wsp. Galectin fingerprinting in naso-sinusal diseases. *Oncol Rep* 2014, 32(1): 23-32.
30. Byun JY, Lee SH, Shin JM, Baek BJ, Lee JY. Overexpression of angiominin in sinonasal inverted papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014, 4(6): 512-6.
31. Suh JD, Palma-Diaz F, Bhuta S, Wang MB. COX-2 overexpression in sinonasal inverted papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013, 3(12): 997-1000.
32. Petit P, Vivarrat-Perrin L, Champsaur P, Juhan V, Chagnaud C, Vidal V i wsp. Radiological follow-up of inverted papilloma. *European Radiology* 2000, 10(7): 1184-9.
33. Eloy P, Mardyla N, Bertrand B, Rombaux Ph. Endoscopic endonasal medial maxillectomy: case series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010, 62(3): 252-7.
34. Lee DK, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Kim HJ, Bok KH. Focal hyperostosis on CT of sinonasal inverted papilloma as a predictor of tumor origin. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007, 28(4): 618-21.
35. Cai YC, Zhang J. Recurrent factors of inverted papilloma of nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Dermatol Venereol* 2011, 35(3): 167-9.
36. Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope* 2003, 113(9): 1548-56.

37. Lesperance MM, Esclamado RM. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma. *Laryngoscope* 1995, 105(2): 178-83.
38. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol* 2002, 15(3): 279-97.
39. Nudell J, Chiosea S, Thompson LD. Carcinoma ex-Schneiderian papilloma (malignant transformation): a clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol* 2014, 8(3): 269-86.
40. Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, Canesso A, Giacomelli L, Marioni G. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma. *Acta Otolaryngol* 2009, 129(11): 1242-9.
41. Katori H, Nozawat A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006, 18(4): 300-5.
42. Lou H, Fang J, Li P, Zhou W, Wang Y, Fan E i wsp. Frequency, suppressive capacity, recruitment and induction mechanisms of regulatory T cells in sinonasal squamous cell carcinoma and nasal inverted papilloma. *PLoS One* 2015, 10(5): e0126463.
43. Lee GH, Yoon YH, Kim YM, Yeo MK, Liang ZL, Kim JM, Rha KS. Pattern of expression of cyclooxygenase-2 in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Am J Otolaryngol* 2012, 33(5): 585-9.
44. Oncel S, Cosgul T, Calli A, Calli C, Pinar E. Evaluation of p53, p63, p21, p27, ki-67 in paranasal sinus squamous cell carcinoma and inverted papilloma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011, 63(2): 172-7.
45. Koo BS, Jung BJ, Kim SG, Liang ZL, Kim JM, Yeo MK, Rha KS. Altered expression of E-cadherin and β -catenin in malignant transformation of sinonasal inverted papillomas. *Rhinology* 2011, 49(4): 479-85.
46. Lu H, Wang C, Hao L, Yin G, Hao R. The expression and significance of programmed cell death 5 and Bcllymphoma/leukemia-2 in sinonasal squamous cell carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2014, 28(17): 1301-4.
47. Yuan H, Wang R. Management of sinonasal inverting papilloma with recurrence and malignant transformation. *Zhonghua er bi yan hou ke za zhi* 2002, 37(3): 202-5.