

Polipy? Brodawczak odwrócony? Rak zatok przynosowych?

Polyps? Inverted papilloma? Sinonasal cancer?

Bartosz Zakrzewski, Joanna Witkiewicz, Maciej Pabiszczak

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W artykule przedstawiono przegląd molekularnych i genetycznych zagadnień dotyczących nowotworów płaskonabłonkowych zatok przynosowych na podstawie przypadku raka współistniejącego z brodawczakiem odwróconym.

Słowa kluczowe: brodawczak odwrócony, rak płaskonabłonkowy zatok przynosowych.

Abstract

This article provides an overview of the molecular and genetic issues in sinonasal squamous cell carcinomas based on a case of comorbid carcinoma with inverted papilloma.

Key words: inverted papilloma, sinonasal squamous cell carcinoma.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2021; 2: 31–36)

Wprowadzenie

Raki płaskonabłonkowe zatok przynosowych (*sinonasal squamous cell carcinoma* – SNSCC) to rzadkie nowotwory złośliwe o znacznej różnorodności histologicznej. Brodawczaki odwrócone (*inverted papilloma* – IP) są również rzadkimi guzami łagodnymi, typowymi dla tej lokalizacji anatomicznej, niemniej niosą w swoim utkaniu różny stopień dysplazji i ryzyka przemiany złośliwej. Wyróżniamy następujące sytuacje kliniczne: pierwotne SNSCC niepowiązane z IP, SNSCC rozwijające się na bazie IP poprzez przemianę złośliwą oraz współistnienie SNSCC i IP. Ryzyko współwystępowania SNSCC i IP szacuje się na około 2% [1]. Lokalizacja to udokumentowany czynnik ryzyka współistnienia patologii; zajęcie zatoki czołowej przy koincydencji jest częstsze w porównaniu z pierwotnym SCC zatok [1, 2].

Na podstawie opisanego przypadku autorzy chcą przedstawić metody rozpoznania i różnicowania SNSCC i IP, odpowiedzieć na pytanie, jak pilne powinno być skierowanie do operacji zatok u skąpoobjawowych pacjentów bez wywiadu zatokowego, jak zaplanować diagnostykę i leczenie przy obrazie radiologicznym mało typowym dla zmian zapalnych i dlaczego pacjent powinien trafić na oddział IV stopnia referencji. Ponad-

to autorzy prezentują przegląd molekularnych i genetycznych zagadnień dotyczących SNSCC, aby lepiej zrozumieć podstawy genomowe i czynniki onkogenne dla tej grupy patologii [3].

Opis przypadku

Mężczyzna 41-letni został przyjęty w trybie planowym do Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu w celu leczenia operacyjnego brodawczaka odwróconego zatok czołowych. Skarżył się na występujące okresowo od kilku lat dolegliwości bólowe głowy, niedrożność nosa oraz wyciek surowiczej treści z nosa.

Pacjent diagnostykę rozpoczął w innym ośrodku. Początkowo, na podstawie objawów klinicznych, rozpoznano u niego przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i włączono leczenie zachowawcze, jednak bez poprawy. W ambulatoryjnym badaniu metodą tomografii komputerowej zatok przynosowych wykazano masywne zmiany miękotkankowe wypełniające prawie całkowicie światło lewej zatoki czołowej, z odcinkowym rozrzedzeniem struktury kostnej tylnej ściany zatoki (na odcinku o długości 15 mm) oraz polipowatą zmianę (o wymiarze 27 × 14 mm) w obrębie lewej jamy

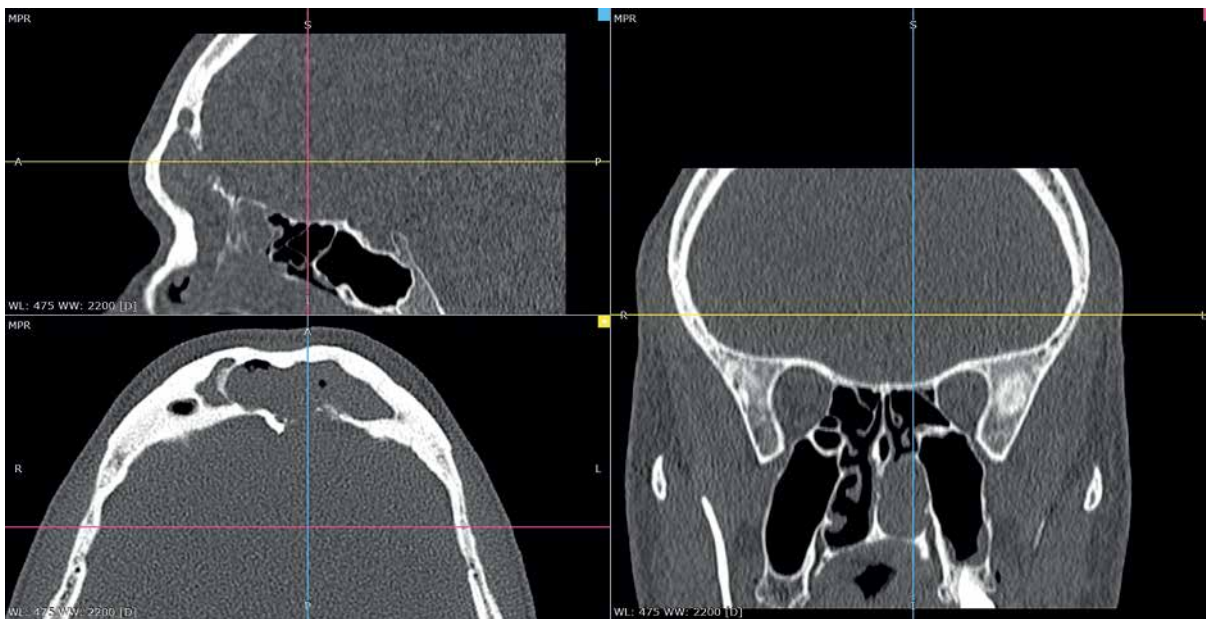


nosowej, wrastającą w obszar nozdrzy tylnych (ryc. 1). Na podstawie powyższego badania obrazowego chorego zakwalifikowano do endoskopowej operacji zatok przynosowych (zabieg przeprowadzono poza kliniką w Poznaniu).

W trakcie zabiegu usunięto polipowatą masę z okolicy nozdrzy tylnych, jednak z powodu wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego z okolicy lewej zatoki czołowej odstąpiono od dalszej resekcji. W badaniu histopatolo-

gicznym wycinków pobranych w trakcie zabiegu opisano: utkanie brodawczaka odwróconego, ogniskowo z cechami dysplazji małego i dużego stopnia, bez naciekania podścieliska (p53+, Ki67 wysokie w nabłonku dysplastycznym).

W wykonanym tydzień po zabiegu badaniu tomografii komputerowej (ryc. 2) stwierdzono masywne zmiany miękko tkankowe wypełniające całkowicie światło (obu) zatok czołowych, z odcinkowym rozrzedzeniem struk-



Rycina 1. Wyjściowy obraz tomografii komputerowej przedstawiający masy miękko tkankowe wypełniające zatoki czołowe, z odcinkową destrukcją ściany tylnej lewej zatoki czołowej oraz polipowatą masę w lewej jamie nosa, penetrującą w kierunku nozdrzy tylnych



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej po pierwszym zabiegu przedstawiający progresję zmian w zatokach czołowych, z zajęciem przestrzeni przymózgowej oraz brak zmian w okolicy nozdrzy tylnych



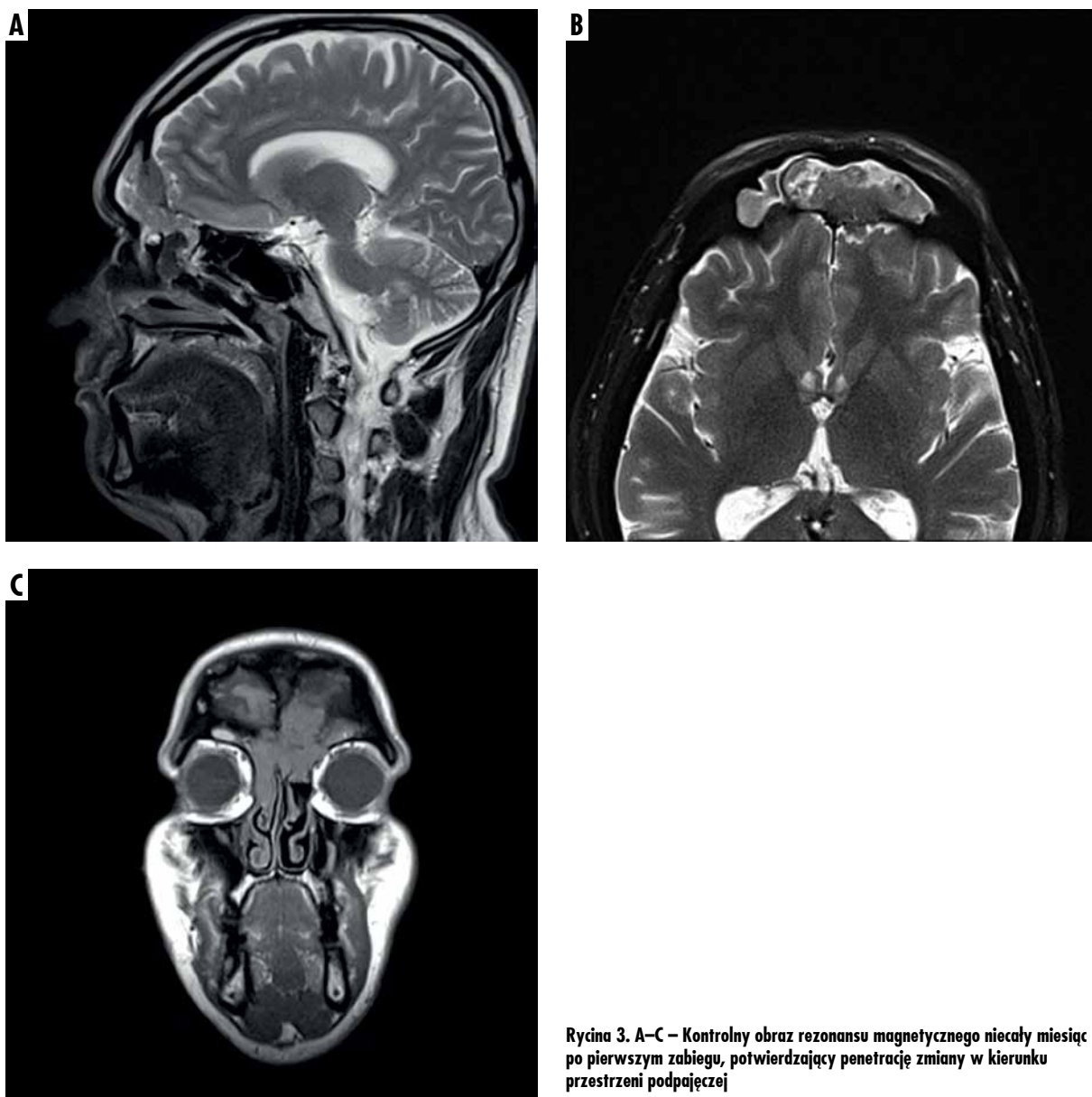
tury kostnej ściany tylnej zatok (na odcinku o długości 18 mm – destrukcja ściany zatoki w tym obszarze, łączność z przestrzenią przymózgową – progresja zmian).

W kontrolnym badaniu metodą rezonansu magnetycznego (niecały miesiąc po pierwszym zabiegu) opisano guz resztkowy wypełniający szczelnie zatoki czołowe, ujścia zatok czołowych i obustronnie sitowie przednie. Wykazano ubytek ściany tylnej zatoki czołowej lewostronnie (o długości 16 mm), z wnikaniem masy guza do przestrzeni podpajęcznej przy przednim biegunie lewego płata czołowego (ryc. 3 A–C). Chory zdecydował się kontynuować leczenie w Poznaniu.

Przy przyjęciu do Kliniki pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Wywiad chorobowy był nieobciążony. Mężczyzna negował nikotynizm, nie wykazano

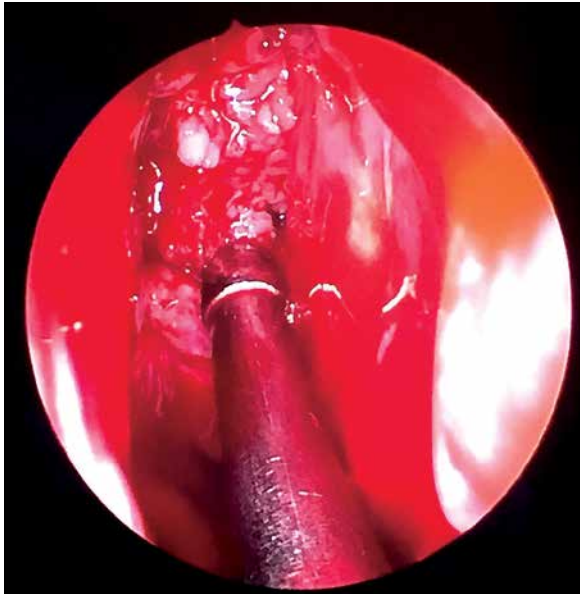
nażenia zawodowego. W wywiadzie rodzinnym opisano: wśród krewnych drugiego stopnia od strony matki 5 przypadków nowotworów płaskonabłonkowych (w obrębie głowy i szyi, narządów rodnych, przewodu pokarmowego) powiązanych z przedwczesnym zgonem (do 35. roku życia).

Po przygotowaniu u chorego wykonano endoskopową operację zatok przynosowych. Przy użyciu endoskopu 30° skontrolowano lewą jamę nosa. Stwierdzono masy miękkotkankowe o morfologii brodawczaka odwróconego wypełniające przewód nosowy środkowy, sitowie przednie i tylne (ryc. 4). Zmedializowano małżowinę nosową środkową i przystąpiono do usuwania powyższej zmiany. Wykonano antrostomię środkową lewostronną – zatoka szczękowa wolna. Poszerzono za-



Rycina 3. A–C – Kontrolny obraz rezonansu magnetycznego niecały miesiąc po pierwszym zabiegu, potwierdzający penetrację zmiany w kierunku przestrzeni podpajęcznej



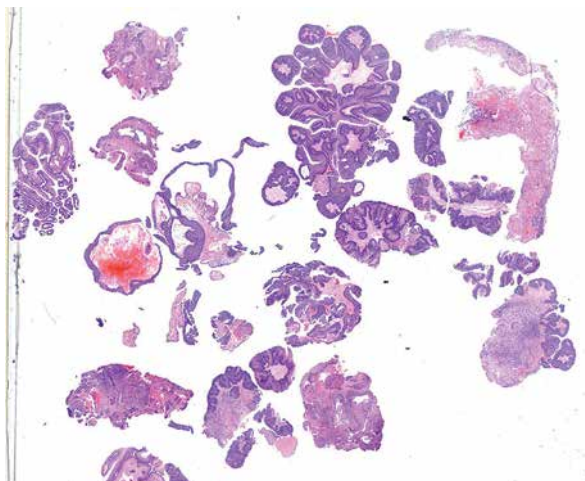


Rycina 4. Masy miękkotkankowe o morfologii brodawczaka odwróconego w lewym przewodzie nosowym środkowym

chylek czołowy i częściowo ewakuowano patologiczne masy z zatoki czołowej lewej – bez cech płynotoku.

Następnie przy użyciu endoskopu 45° skontrolowano światło zatoki czołowej lewej – zatoka wypełniona masami miękkotkankowymi. Po częściowym oczyszczeniu zatoki na jej tylnej ścianie uwidoczniono podejrzane zgrubienie. Przy użyciu wiertła wykonano połączenie pomiędzy lewą i prawą jamą nosa. Skontrolowano prawą jamę nosa, usunięto masy miękkotkankowe z przewodu nosowego środkowego i sitowia.

Dla uzyskania lepszego wglądu zdecydowano o otwarciu zatoki czołowej lewej z dostępu zewnętrznego



Rycina 5. Rozfragmentowany materiał pobrany z jamy nosowej zawiera utkanie brodawczaka odwróconego, brodawczaka odwróconego z dysplazją stopnia dużego, raka *in situ* i raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego. Barwienie H + E, powiększenie 0,5x

przez cięcie w łuku brwiowym. Zniesiono przednią ścianę zatoki, skontrolowano jej światło, uwidoczniając masy polipowate oraz powyższe uwypuklenie na tylnej ścianie. Fragmenty błony śluzowej tylnej ściany zatoki czołowej pobrano do badania śródoperacyjnego, w którym wykazano w preparacie utkanie raka płaskonabłonkowego.

Podjęto decyzję o przekazaniu pacjenta zespołowi neurochirurgicznemu i poszerzeniu zakresu zabiegu (konwersja do kraniotomii dwuczółowej). Wykonano cięcie dwuwieńcowe, odwarstwiono płat skórny do poziomu górnego brzegu oczodołu. Frezem wykonano trzy otwory w kości czołowej, do boku od zatoki strzałkowej górnej. Przeprowadzono kraniotomię dwuczółową. Po uniesieniu płata kostnego stwierdzono obfite krwawienie z guza, który naciekał oponę twardą po stronie lewej. Usunięto kolejno ścianę tylną zatok czołowych, guza ze światła zatok oraz śluzówkę zatok. Wycięto oponę twardą z naciekiem guza. Wykonano plastykę przedniego dołu czaszki oraz opony. Przywrócono płat kostny, założono dren ssący pod czepiec i zszyto warstwowo ranę. Po zabiegu pacjenta w stanie stabilnym przekazano na oddział intensywnej terapii, a następnie w drugiej dobie na Oddział Pooperacyjny Kliniki Otolaryngologii. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Pacjent wypisał się do domu na własne żądanie w ósmej dobie po zabiegu. Obecnie oczekuje na uzupełniającą radioterapię.

Do badania histopatologicznego wysłano rozfragmentowany materiał pobrany z obu jam nosowych. Wycinki z prawej jamy nosowej miały łączne wymiary 2,7 × 2,0 × 0,6 cm, natomiast materiał uzyskany z lewej jamy nosa 3,0 × 2,2 × 0,5 cm. Materiał został utrwalony w 10% buforowanej formalinie, a następnie opracowany rutynowo do bloczka parafinowego. Po jego skrojeniu wycinki zabarwiono hematoksyliną i eozyną.

W obrazie mikroskopowym w obu jamach nosa stwierdzono utkanie brodawczaka odwróconego (wg WHO, 4 edycja, 2017: *Sinonasal papilloma, inverted type*) z transformacją do raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego G2. Obecne były także fragmenty brodawczaka odwróconego z dysplazją dużego stopnia oraz z rakiem *in situ* (ryc. 5–7).

Diagnostyka różnicowa brodawczaka odwróconego

Na podstawie powyższego przypadku dokonano przeglądu najnowszej literatury, aby podsumować wiedzę na temat: 1) różnicowania SNSCC i IP, 2) roli brodawczaka ludzkiego (HPV) w IP i w przemianie do SNSCC oraz 3) etiologii i molekularnych podstaw SNSCC i IP.

Dokładne przedoperacyjne przewidywanie transformacji nowotworowej IP jest kluczowe w radykalnej resekcji guzów i zapobieganiu nawrotom. Endoscopia nosa z biopsją guza jest złotym standardem identyfikacji IP-SCC; może jednak dać wynik fałszywie ujemny.



Rezonans magnetyczny jest preferowaną metodą obrazowania prowadzącą do rozpoznania transformacji złośliwej, gdy biopsja jest trudna lub niediagnostyczna, ale nie ma pojedynczego wskaźnika o znaczeniu klinicznym dla potwierdzenia procesu przejścia IP do złośliwego SNSCC [4]. To mozaika cech widoczna w rezonansie magnetycznym: ubytki kości, martwica i niska dyfuzyjność w litych komponentach guza i brak homogennego wzoru [5, 6]. Do identyfikacji SCC może być wykorzystywana tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości. Spośród zidentyfikowanych radiologicznych, niezależnych czynników ryzyka złośliwej transformacji IP osiągnięto najlepszą wartość predykcyjną w powiązaniu kombinacji normogram – model oparty na destrukcji kości w tomografii komputerowej oraz obrazach typu wypłukiwania w DCE-MRI [7] i to ich pomiar może stanowić podstawę do odróżniania IP od SCC [8].

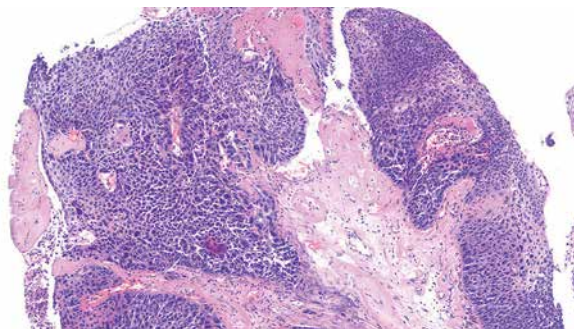
W badaniu histologicznym IP może być podobny do raka zatokowo-nosowego (Schneiderian) (LGPSC), ale ten ostatni cechuje się jawnie inwazyjnym wzrostem i daje przerzuty; w porównaniu z przypadkami IP ma bardziej niespokojny obraz histologiczny, natomiast ciągle bardziej regularny od konwencjonalnego nierogowaciejącego raka płaskonabłonkowego (SNSCC) ze wzrostem brodawkowatym. LGPSC są dodatnie pod względem p53. Aktywność mitotyczna i wskaźniki Ki67 są znacznie wyższe dla LGPSC niż IP, ale znacznie niższe niż SCC, podczas gdy immunohistochemia p53 w LGPSC jest identyczna jak SCC i wyższa niż dla IP [9].

Rola wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w progresji brodawczaka odwróconego

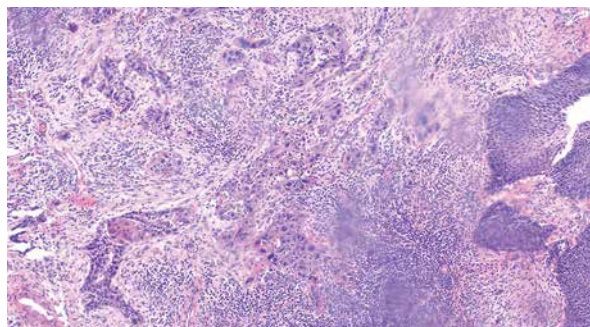
Brodawczaki odwrócone charakteryzują się możliwością częstych nawrotów, progresji i ryzykiem przemiany złośliwej. Rola HPV w IP jest stopniowo wyjaśniana [10, 11]. Udowodniono, że infekcja HPV niskiego ryzyka (LR) (zwłaszcza HPV 6) wpływa na progresję i zwiększa ryzyko nawrotów guza. Agresywne IP i brodawczaki onkocytarne (zmiany znane ze swojego potencjału złośliwego) częściej rozwijają się na bazie HPV wysokiego ryzyka (HR) niż brodawczaki grzybicze, które są łagodne i zwykle nie przechodzą w raka [12]. Reasumując, nawroty brodawczaków zatok przynosowych są promowane przez infekcję LR-HPV, a progresji złośliwej IP sprzyja infekcja HR-HPV [13, 14].

Molekularne mechanizmy progresji brodawczaka odwróconego do raka płaskonabłonkowego zatok przynosowych

Jak wspomniano powyżej, mutacje TP53 i zmiany CDKN2A nie są typowe dla IP, co sugeruje, że te zda-



Rycina 6. Brodawczak odwrócony z utkaniem raka *in situ* (strona lewa) i z dysplazją stopnia dużego (prawy dolny róg). Barwienie H + E, powiększenie 10×



Rycina 7. Brodawczak odwrócony z utkaniem raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego (w środku). Barwienie H + E, powiększenie 10×

żenia molekularne są związane z transformacją nowotworową. W porównaniu z rakami płaskonabłonkowymi przewodu pokarmowego na podstawie danych z The Cancer Genome Atlas (TCGA) raki zatokowo-nosowe związane z brodawczakiem mają odrębny fenotyp molekularny, w tym częstsze mutacje EGFR [15], KRAS i CDKN2A, przyrost liczby kopii TERT oraz zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) niskiego ryzyka [9]. Mutacja EGFR w eksonie 20 to częste zmiany w IP i SNSCC ex IP, podczas gdy w SNSCC odgrywa ważną rolę dodatkowo aktywacja EGFR poprzez fosforylację [16]. Te odkrycia rzucają światło na molekularne mechanizmy progresji złośliwej brodawczaków zatok przynosowych i mogą mieć ważne implikacje diagnostyczne i terapeutyczne dla pacjentów z zaawansowanym rakiem zatokowo-nosowy [17]. SNSCC z mutacją EGFR mają wysokie ryzyko nawrotu i wymagają intensyfikacji leczenia oraz uwagi podczas obserwacji, niemniej można tu wykorzystać nowe podejście terapeutyczne, tj. inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR [5, 18, 19]. Podsumowując, w celu różnicowania IP należy w tkance guza oznaczyć mutację MUC6, CDKN2A, PIK3R1, NOTCH1, EGFR i KRAS [9].

Rokowanie

Ogólnie rokowanie w przypadku SNSCC jest poważne. Ten nowotwór złośliwy może powstać *de novo*



lub na podłożu IP albo może występować koincydencja obu. Nie wiadomo, czy istnieją różnice w przeżywalności między tymi nowotworami. Różnice w rokowaniu między pacjentami z SCC *de novo* oraz na podłożu IP były przedmiotem metaanalizy zgodnej ze standardami (MOOSE), w której źródła danych stanowiły Ovid Medline, Embase, Scopus i Biblioteka Cochrane. Przeanalizowano 729 cytowań i z 26 z nich włączono do badania łącznie 1194 pacjentów. Potwierdzono hipotezę, że kohorta *de novo* SCC ma gorsze wyniki przeżycia (56%) niż kohorta IPSCC (65%) [30]. Metachroniczny guz SNSCC wywodzący się z IP ma relatywnie lepsze rokowanie niż guz synchroniczny lub *de novo* SCC (5-letnie OS: odpowiednio 73,1%, 54,5% i 55,4%). SCC związane z IP mają agresywną tendencję lokoregionalną [21], podczas gdy *de novo* SNSCC mają wyższą skłonność do przerzutów odległych [2]. Wiek, stadium guza i chirurgiczny dodatni margines są kluczowymi czynnikami złego rokowania i powinny być rutynowo brane pod uwagę podczas planowania leczenia i później nadzoru [2]. Inne doniesienia mówią, że pacjenci w stadium T4 z *de novo* SCC mają lepsze rokowanie niż IP-SCC [22].

Podsumowanie

SNSCC to zróżnicowana choroba z nakładaniem się wielu etiologii: czynników kancerogennych, drażniących, HPV oraz rozwijających się z IP. IP też wykazują znaczną różnorodność morfologiczną i genetyczną, co przekłada się na ich biologię i klinikę. Podzbiór IP z aktywnym transkrypcyjnie HPV niskiego ryzyka ma wyższe ryzyko wznowy, przy HPV wysokiego ryzyka wyższe ryzyko transformacji złośliwej, podczas gdy IP HPV-ujemne często noszą mutacje EGFR. Jednocześnie ostatnie badania wskazują na rolę HPV wysokiego ryzyka w podgrupie: SNSCC i HPV niskiego ryzyka w podgrupie odwróconych brodawczaków, które przekształcają się w SNSCC.

Piśmiennictwo

1. Binz GHA, Soyka MB, Holzmann D, Meerwein CM. Need for long-term follow-up in sinonasal inverted papilloma: a single-institution experience. *Head Neck* 2021; 43: 630-8.
2. Li Y, Wang C, Wang R, et al. Prognostic factors of sinonasal squamous cell carcinomas arising de novo and from inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 2021; 35: 114-21.
3. Elgart K, Faden DL. Sinonasal squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis, and the role of human papilloma virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2020; 8: 111-9.
4. Long C, Jabarin B, Harvey A, et al. Clinical evidence based review and systematic scientific review in the identification of malignant transformation of inverted papilloma. *J Otolaryngol Head Neck* 2020; 49: 25.
5. Ginat DT, Trzcinska A, Horowitz P. Squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma. *Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1156-9.
6. Papagiannopoulos P, Tong CL, Kuan EC, et al. Inverted papilloma is associated with greater radiographic inflammatory disease than other sinonasal malignancy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 278-81.

7. Zhang L, Fang G, Yu W, et al. Prediction of malignant sinonasal inverted papilloma transformation by preoperative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Rhinology* 2020; 58: 248-56.
8. Azuma S, Kikuta S, Yoshida M, et al. High CT attenuation values relative to the brainstem may predict squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma. *Acta Oto-Laryngologica* 2019; 139: 1030-7.
9. Saab-Chalhoub MW, Guo X, Shi Q, et al. Low grade papillary sinonasal (Schneiderian) carcinoma: a series of five cases of a unique malignant neoplasm with comparison to inverted papilloma and conventional nonkeratinizing squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2021; doi: 10.1007/s12105-021-01335-3.
10. Ding R, Sun Q, Wang Y. Association between human papilloma virus infection and malignant sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope* 2021; 131: 1200-5.
11. Gupta R, Rady PL, Sikora AG, Tyring SK. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of sinonasal inverted papilloma: a narrative review. *Rev Med Virol* 2021; 31: e2178.
12. Mehrad M, Stelow EB, Bishop JA, et al. Transcriptionally active HPV and targetable EGFR mutations in sinonasal inverted papilloma: an association between low-risk HPV, condylomatous morphology, and cancer risk? *Am J Surg Pathol* 2020; 44: 340-6.
13. Paeherl Vor der Holte A, Fangk I, Glombitza S, et al. Impact of human papillomaviruses (HPV) on recurrence rate and malignant progression of sinonasal papillomas. *Cancer Med* 2021; 10: 634-41.
14. Fulla M, Szafarowski T, Frias-Gomez J, et al. Human papillomavirus and factors associated with recurrence in sinonasal inverted papillomas from Poland and Spain. *Head Neck Pathol* 2020; 14: 758-67.
15. Zonnur S, Erbersdobler A, Schneider B. EGFR and BRAF mutations in inverted sinonasal papilloma – a more complex landscape? *Virchows Arch* 2021; 478: 915-24.
16. Cabal VN, Menendez M, Vivanco B, et al. EGFR mutation and HPV infection in sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma. *Rhinology* 2020; 58: 368-76.
17. Brown NA, Plouffe KR, Yilmaz O, et al. TP53 mutations and CDKN2A mutations/deletions are highly recurrent molecular alterations in the malignant progression of sinonasal papillomas. *Modern Pathol* 2021; 34: 1133-42.
18. Nishikawa D, Sasaki E, Suzuki H, et al. Treatment outcome and pattern of recurrence of sinonasal squamous cell carcinoma with EGFR-mutation and human papillomavirus. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 2021; 49: 494-500.
19. Maisch S, Mueller SK, Traxdorf M, et al. Sinonasal papillomas: a single centre experience on 137 cases with emphasis on malignant transformation and EGFR/KRAS status in "carcinoma ex papilloma". *Ann Diagnostic Pathol* 2020; 46: 151504.
20. Lee JJ, Peterson AM, Embry TW, et al. Survival outcomes of de novo vs inverted papilloma-associated sinonasal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147: 350-9.
21. Quan H, Zhang H, Zou L, et al. Comparison of outcomes between patients with de-novo sinonasal squamous cell carcinoma vs. malignant transformations from inverted papillomas. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 762-7.
22. Yasumatsu R, Jiromaru R, Hongo T, et al. A clinical analysis of sinonasal squamous cell carcinoma: a comparison of de novo squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma. *Acta Oto-Laryngologica* 2020; 140: 706-11.

Adres do korespondencji:

Bartosz Zakrzewski
Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii
Laryngologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: zakrzewski.bartosz@hotmail.com

