

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СИНОАЗАЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМ

Дайхес Н.А.¹, Бахтин А.А.¹, Туманова Е.Л.², Сапегина О.А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии ФМБА России», Москва, e-mail: lor-pathology@yandex.ru;

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова», Москва

Группа синоназальных папиллом (СП) представлена доброкачественными новообразованиями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с разнообразным характером роста, клиническим течением и гистологическими особенностями. В современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют три гистологических типа СП: синоназальная папиллома, инвертированный тип, которая является наиболее распространенной; экзофитная синоназальная папиллома; и онкоцитарная синоназальная папиллома. Несмотря на различное гистологическое строение и клиническое течение, их объединяет один источник развития – эпителий синоназального тракта, т.н. Шнейдерянова мембрана. В статье приводится ретроспективный анализ статистических данных, полученных за период с 2015 по 2022 г., по трем типам синоназальных папиллом: инвертированный, онкоцитарный, экзофитный. В статье проанализирована корреляционная взаимосвязь типа синоназальной папилломы, пола и возраста, а также вероятность злокачественной трансформации. Так, в нашем исследовании выявлено, что в общей структуре всех синоназальных папиллом, включающих три типа, отмечается преобладание мужчин (1,5:1). Однако при анализе каждого типа по отдельности было показано, что инвертированный тип преобладает у мужчин (1,7:1), а онкоцитарный и экзофитный у женщин (1:1,4, и 1:1,3 соответственно). Возрастные медианы для инвертированного и онкоцитарного типов были практически одинаковы для обоих полов и составляли 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин. Экзофитный же тип синоназальной папилломы для мужчин был характерен в возрастной медиане 47 лет, для женщин - 58 лет. Вероятность малигнизации для мужчин была выше и составила 6,1% против 3,7% у женщин. Из 271 случая синоназальных папиллом малигнизация была обнаружена в 13 случаях инвертированного типа и в 1 случае онкоцитарного типа СП.

Ключевые слова: синоназальная папиллома, инвертированный, онкоцитарный, экзофитный, малигнизация.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SINONASAL PAPILOMAS

Daihes N.A.¹, Bakhtin A.A.¹, Tumanova E.L.², Sapagina O.A.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia", Moscow, e-mail: lor-pathology@yandex.ru;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The group of sinonasal papillomas (SP) are benign neoplasms of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses with a diverse pattern of growth, clinical course and histological features. In the modern classification of the World Health Organization (WHO), there are three histological types of SP: sinonasal papilloma, the inverted type, which is the most common; exophytic sinonasal papilloma; and oncocyctic sinonasal papilloma. Despite the different histological structure and clinical course, they are united by one source of development - the epithelium of the sinonasal tract, the so-called Schneiderian membrane. The article provides a retrospective analysis of statistical data on three types of sinonasal papillomas: inverted, oncocyctic, exophytic, obtained for the period 2015-2022. The article shows the correlation depending on the type of sinonasal papilloma, gender and age, as well as the degree of probability of malignant transformation of various types. Thus, the article revealed that in the general structure of all sinonasal papillomas, including all three types, there is a predominance of men (1.5:1). However, after analyzing each type separately, it was shown that the inverted type prevails in men (1.7:1), and oncocyctic and exophytic in women (1:1.4 and 1:1.3, respectively). The age medians for the inverted and oncocyctic types were almost the same for both sexes and amounted to 55 and 60 years, respectively. The exophytic type of sinonasal papilloma for men was typical with an age median of 47 years, for women - 58 years. The probability of malignancy for men was higher and amounted to 6.1% versus 3.7% for women. Of 271 cases of sinonasal papillomas, malignancy was found in 13 cases of the inverted type and in 1 case of the oncocyctic type.

Keywords: sinonasal papilloma, inverted, oncocyctic, exophytic, malignancy.

Группа синоназальных папиллом (СП) представлена доброкачественными новообразованиями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с разнообразным характером роста, клиническим течением и гистологическими особенностями. По данным

литературы, частота встречаемости данной опухоли составляет 1-2 случая на 100 000 жителей в год. Синоназальные папилломы встречаются преимущественно у мужчин на пятом-шестом десятилетиях жизни [1], однако все чаще в литературе встречаются клинические наблюдения синоназальных папиллом у детей [2].

В современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют три гистологических типа СП: синоназальная папиллома, инвертированный тип (ИСП), которая является наиболее распространенной; экзофитная синоназальная папиллома (ЭСП); и онкоцитарная синоназальная папиллома (ОСП) [3; 4]. Инвертированный тип СП представлен полиповидным образованием, с разной степенью отека стромы, покрытым как многослойным плоским эпителием, так и цилиндрическим реснитчатым эпителием с выраженной базальноклеточной гиперплазией, но при этом без признаков клеточного полиморфизма и атипии. Характерной чертой ИСП являются множественные булавовидные эпителиальные погружения вышеописанного покровного эпителия в строму, всегда окруженные базальной мембраной. Онкоцитарной тип СП может быть представлен как погружным компонентом, так и экзофитным с формированием папиллярных структур, в разном соотношении. Его отличительной чертой являются онкоцитарные изменения эпителиального пласта, формирующего опухоль, - цилиндрический эпителий с ярко выраженной эозинофильной цитоплазмой и наличием различного количества интраэпителиальных микроабсцессов. Экзофитный тип СП, как правило, располагается на перегородке носа в виде полиповидного образования, эпителиальный пласт, как и у инвертированного типа СП, может быть представлен различными вариантами эпителиального покрова, отличительной чертой данного новообразования является исключительно экзофитный характер роста. Инвертированный и онкоцитарный типы СП, в отличие от экзофитного типа, характеризуются более агрессивным течением и высокой частотой рецидивов. Кроме того, все случаи, описанные в мировой литературе, касающиеся малигнизации СП, были представлены только в онкоцитарном и инвертированном типах СП.

Клинические проявления синоназальных папиллом инвертированного и онкоцитарного типов, на ранних этапах своего развития не имеют четкой специфичности; самой распространенной жалобой является затруднённое носовое дыхание, вплоть до полного его прекращения через одну половину носа. К другим проявлениям относятся выделения из носа, нарушения обоняния, головные боли, особенно лобные, эпифора, проптоз и диплопия. При эндоскопическом исследовании синоназальные папилломы выглядят розовыми, желтовато-коричневыми, серыми полиповидными образованиями с гладкой или мелкозернистой поверхностью, иногда с бороздами, часто неотличимы от воспалительных полипов;

консистенция, как правило, мягкая или плотноэластическая. Следует отметить, что специфические рентгенологические признаки синоназальных папиллом отсутствуют.

На основании множества наблюдений установлено, что, несмотря на то, что инвертированная папиллома это доброкачественная опухоль, она имеет агрессивное клиническое течение и высокую частоту рецидивов, а также способна к малигнизации. При этом существенной корреляции между стадией опухоли и гистологической дифференцировкой при этих злокачественных новообразованиях, ассоциированных с инвертированным типом СП, не было обнаружено.

По данным литературы, синоназальные папилломы составляют от 0,4 до 4,7% от всех опухолей синоназального тракта. Соотношение трех подтипов синоназальных папиллом существенно различается в различных литературных источниках, так, американские исследования в 315 случаях сообщили о 50% экзофитного типа, 47% инвертированного типа и только 3% онкоцитарного. В канадской серии, состоящей из 72 случаев, проценты составили 18% экзофитного, 76% инвертированного и 5,5% онкоцитарного типов, а в датской серии из 82 пациентов 23%, 70% и 6% соответственно [5].

Примерно такая же картина касается и процента малигнизации синоназальных папиллом. По разным литературным данным, частота малигнизации синоназальных папиллом колеблется от 5 до 27% со средним значением в 9%. Данные выводы были сделаны на основе проведенного метаанализа в общей сложности 3177 клинических случаев [6].

Клиническими факторами риска для прогнозирования злокачественной трансформации синоназальных папиллом являются: длительный стаж курения, наличие кровянистых или гнойных выделений из носа, деструкция стенки орбиты на КТ [7].

Кроме того, в последнее время появилась концепция о том, что различные типы синоназальных папиллом - это не варианты одной опухоли, а скорее отдельные самостоятельные опухоли. Данные выводы были сделаны на основании изучения мутаций различных генов. Так, ОСП показывает *KRAS*-мутации, патогенез ИСП связан с *EGFR*-мутациями; а ЭСП тесно ассоциирована с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) низкого риска злокачественности.

Патогенез различных типов СП до конца не выяснен, а этиологическая роль вируса папилломы человека остается спорной. В современных источниках литературы, при применении различных методов выявления ВПЧ, таких как мРНК ISH, ДНК ISH и ПЦР-амплификация высококонсервативных областей вирусного генома, полученные результаты сильно различались в диапазоне от 0 до 100%. В настоящее время благодаря достижениям в области молекулярной биологии удалось обнаружить вирусные сигнатуры ВПЧ и, таким образом, доказать существенно потенциальную роль как низкого, так и высокого риска

злокачественности ВПЧ в этиологии СП. Также было установлено, что активация мутации EGFR коррелирует со злокачественной трансформацией, которая может быть связана с инфекцией ВПЧ.

На данный момент предполагается два варианта возникновения злокачественных опухолей, ассоциированных с синоназальными папилломами: синоназальная папиллома и злокачественная опухоль сосуществуют одновременно - синхронные процессы, и метасинхронный процесс - когда злокачественная опухоль возникает в локализации предшествующей ранее резецированной синоназальной папилломы [8].

Как правило, синоназальная папиллома инвертированного и онкоцитарного типов в основном малигнизируются в конвенциональный плоскоклеточный рак, а также синоназальную плоскоклеточную неороговевающую карциному [9]. Однако в литературе описаны случаи синхронного аденокистозного рака, мукоэпидермоидного рака, синоназальной недифференцированной карциномы, мелкоклеточной карциномы и карциномы NOS и синоназальной папилломы инвертированного типа [10; 11].

Несмотря на то что появляется все больше клинических признаков озлокачествления синоназальных папиллом, гистологические критерии злокачественной трансформации до сих пор не определены. Иммуногистохимический профиль малигнизации до конца не изучен.

Злокачественный компонент в синоназальной папилломе может занимать различный объем процесса. По разным литературным данным, эти цифры варьируют от 10 до 95% от всего объема опухоли [12]. Это значительно усложняет процесс дооперационной морфологической диагностики и требует от клинического врача применения мультифокальной дооперационной диагностической биопсии, т.е. взятия материала в различных локализациях опухоли, особенно ближе к основанию центральной части [13].

Цель исследования – проанализировать статистические показатели различных типов синоназальных папиллом в корреляции с полом, возрастом и вероятностью малигнизации.

Материалы и методы исследования. Исследование является ретроспективным. Материалом исследования служили заключения прижизненных гистологических исследований ФГБУ «НМИЦО ФМБА России» за 2015-2022 гг. в количестве 271 случая синоназальных папиллом. Статистическую обработку проводили с помощью описательной статистики в программе Statistica 10 с расчетами среднего значения, медианы, стандартного отклонения, минимального и максимального значений.

При анализе случаев малигнизации различных типов синоназальных папиллом не всегда возможно выяснить подробный ретроспективный анамнез и тем более пересмотреть гистологический материал предыдущих операций, выполненных в других медицинских учреждениях (другой регион, препараты утеряны и т.п.), в связи с этим в наше исследование

были включены только те пациенты, у которых либо ранее был поставлен диагноз «синоназальная папиллома» в нашем учреждении, либо был выполнен консультативный пересмотр биопсийного материала ранее проведенных операций.

Результаты исследования и их обсуждение

За 8 лет в ФГБУ «НМИЦО ФМБА России» был диагностирован 271 случай синоназальных папиллом. Возрастная медиана пациентов составила 55 лет, с возрастным диапазоном от 19 до 85 лет. Из них для женщин медиана составила 55 лет, для мужчин - 58.

Проанализировав гистологический тип синоназальных папиллом в нашей выборке, мы получили следующие данные: чаще всего встречается инвертированный тип - 233 случая (86,7%), на втором месте по частоте онкоцитарный тип - 23 случая (8,12%), реже всего выявлялся экзофитный тип - 15 случаев (5,2%).

В нашем исследовании преобладающую группу пациентов составили мужчины - 163 случая, что составляет 60,1% от общего числа всех случаев синоназальных папиллом. При этом инвертированный тип синоназальной папилломы у мужчин выявлялся чаще всего и составлял 148 случаев, или 90,8%; онкоцитарный тип - 9 случаев, или 5,5%; экзофитный тип - 6 случаев, или 3,7%.

У женщин синоназальная папиллома встречалась реже относительно мужчин и составляла 108 пациенток (39,9%). Так же как и в группе мужчин, у женщин преобладал инвертированный тип, он был представлен 87 случаями, или 80,5%; онкоцитарный тип был обнаружен в 13 случаях, или 12,0%; и экзофитный тип в 8 случаях, или 7,4%.

Проанализировав возраст пациентов, получили следующие данные: инвертированный тип у женщин чаще всего отмечался в возрастной медиане 54 года (min. 22, max. 81), онкоцитарный тип - 60 лет (min. 31, max. 76) и экзофитный - 58 лет (min. 29, max. 77) (рис. 1).

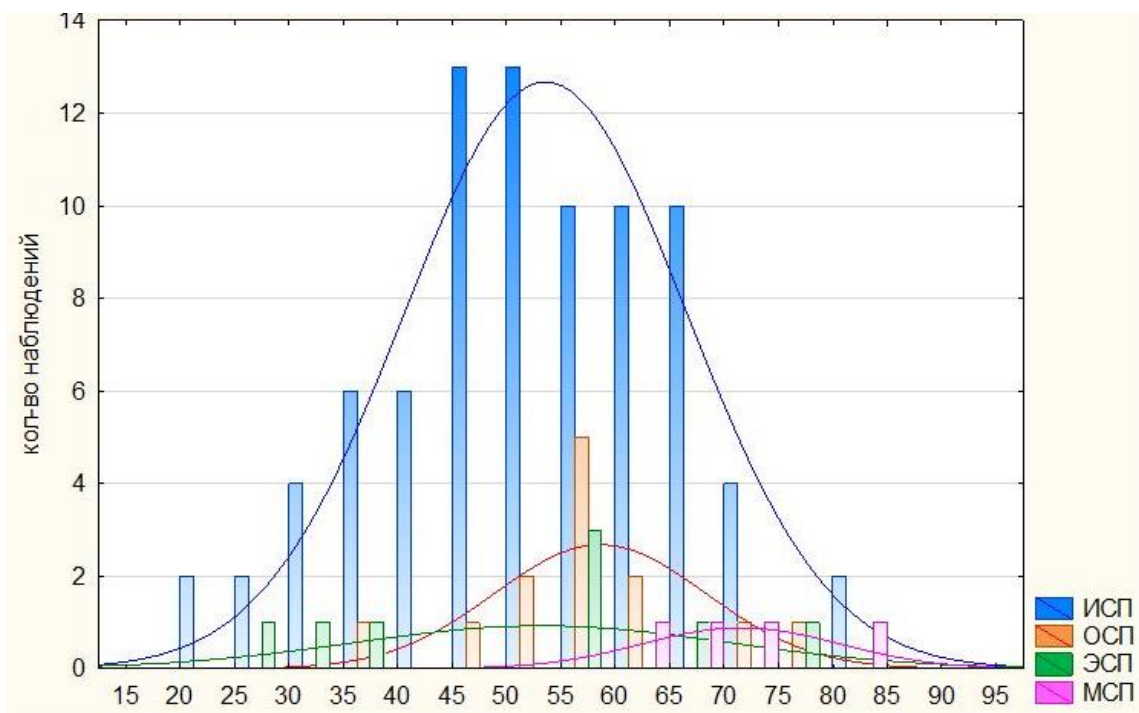


Рис. 1. Распределение различных типов синоназальных папиллом у женщин по возрасту. ИСП - инвертированный тип, ОСП - онкоцитарный тип, ЭСП - экзофитный тип, МСП - малигнизация синоназальной папилломы

Среди мужчин медиана возраста составила: инвертированный тип - 55 лет (min. 19, max. 85), онкоцитарный тип - 61 год (min. 41, max. 72) и экзофитный тип - 47 лет (min. 25, max. 67) (рис. 2).

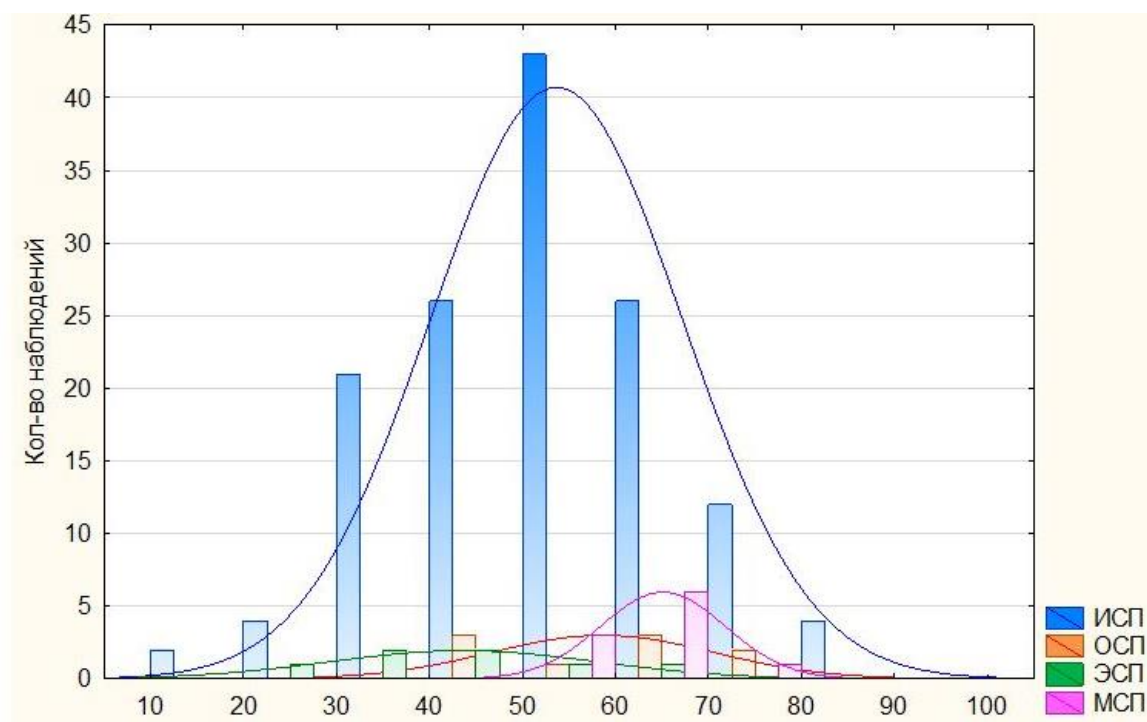


Рис. 2. Распределение различных типов синоназальных папиллом у мужчин по возрасту. ИСП - инвертированный тип, ОСП - онкоцитарный тип, ЭСП - экзофитный тип, МСП - малигнизация синоназальной папилломы

Рецидивы отмечались только в инвертированном типе СП и были представлены лишь 11 случаями, что составило 4,7% от группы СП инвертированного типа. В 4 случаях рецидивы происходили в течение 1 года после операции, в 6 случаях на 2-й год и в одном случае на 3-й год.

По полученным нами данным злокачественная трансформация синоназальных папиллом наблюдалась в 14 случаях из 271, что составило 5,17% от общего числа всех типов синоназальных папиллом. Критерии для включения наблюдений в данную группу определялись такими гистологическими признаками, как участки с выраженным ядерным полиморфизмом и наличием атипических форм митозов в эпителиальном пласте СП, а также присутствие инвазивного, а не погружного роста в подлежащую строму с нарушением целостности базальной мембраны.

В нашем исследовании малигнизация была выявлена только в 13 случаях инвертированного и 1 случае онкоцитарного типов синоназальной папилломы. Разделив все случаи малигнизации СП по их типу и полу, получили следующую картину: в группе женщин с инвертированным типом СП отмечалось 3 случая с участками тяжелой дисплазии, переходящими в участки инвазивного умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака, что составило 3,5% от общего числа инвертированного типа СП в группе женщин; и один случай онкоцитарного типа СП, что составило 7,7% от группы онкоцитарного типа СП у женщин. В группе мужчин малигнизация была описана только в 10 случаях, и все они наблюдались исключительно в инвертированном типе СП, что составило 6,7% от общего числа инвертированного типа СП в группе мужчин. Случаи малигнизации онкоцитарного типа СП у мужчин мы не наблюдали. Малигнизация экзофитного типа СП как у мужчин, так и у женщин не выявлена.

Что касается взаимосвязи частоты малигнизации и возраста, по нашим данным, у мужчин риск выше к 63 годам (min. 56, max. 79), а у женщин к 68 годам (min. 64, max. 84).

Заключение. В общей структуре всех типов СП отмечается преобладание количества мужчин над количеством женщин (1,5:1). Однако при анализе каждого типа СП в корреляции с полом отдельно было показано, что инвертированный тип преобладает как у мужчин, так и у женщин в соотношении 1,7:1. Онкоцитарный тип СП чаще встречается у женщин в соотношении 1:1,4. Экзофитный вариант СП примерно с одинаковой частотой встречался как

у мужчин, так и у женщин, при этом экзофитный тип папилломы был самым малочисленным у обоих полов и в общей сложности составлял 5,2% от общего числа синоназальных папиллом.

Наше исследование показало, что наиболее часто встречаемым вариантом СП в общей группе, состоящей как из мужчин, так и из женщин, является инвертированный тип (86,7%), на втором месте онкоцитарный (8,1%), и только на третьем месте - экзофитный (5,2%). Полученные результаты значительно разнятся с исследованиями других стран, где преобладают экзофитный либо инвертированный типы, и лишь малую долю занимает онкоцитарный тип СП. Данный результат можно объяснить возможной различной интерпретацией полученной гистологической картины при инвертированном и экзофитном типах СП. Следует отметить, что экзофитный тип является самым благоприятным по клиническому течению и при этом самым сложным для морфологической верификации. Гистологическими критериями данного типа являются, прежде всего, исключительно экзофитный рост образования и отсутствие эпителиальных погружений в строму, характерных для инвертированного типа СП. Как правило, постановка морфологического диагноза СП не вызывает сложностей у врачей-патологоанатомов. Однако иногда бывает сложно отдифференцировать инвертированный тип СП от экзофитного, особенно если материал взят поверхностно, сильно фрагментирован или представлен в малом объеме. Инвертированный тип СП, в отличие от экзофитного, требует более агрессивной тактики и радикального подхода со стороны хирурга. Учитывая тот факт, что покровный эпителий как инвертированного типа, так и экзофитного может быть схожим, а доказать погружной рост, особенно на диагностических биопсиях небольшого объема, бывает крайне сложно, все это может приводить к ошибочной гипердиагностике экзофитного типа СП. В последующем, при выборе хирургом щадящей тактики по удалению опухоли, это может приводить к нерадикальному удалению опухолевого процесса, и тем самым к высокой частоте рецидивов, характерной для СП инвертированного типа.

В нашем исследовании процент рецидивов составил всего 4,7%, что значительно ниже показателей других литературных источников. Данный показатель можно интерпретировать как результат установления верного типа СП по предоперационной диагностической биопсии и в последующем адекватной хирургической тактики.

Возрастные медианы для инвертированного и онкоцитарного типов СП были практически одинаковы для обоих полов и составляли 55 и 60 лет соответственно. Экзофитный же тип синоназальной папилломы для мужчин был характерен в возрастной медиане 47 лет, для женщин - 58 лет.

Частота малигнизации синоназальных папиллом в нашем исследовании составила 5,2% от всех случаев СП. Частота малигнизации в группе мужчин была выше и составила 6,1%

против 3,7% у женщин. Из 271 случая синоназальных папиллом малигнизация была обнаружена в 13 случаях инвертированного типа и в 1 случае - онкоцитарного. При этом следует отметить, что вероятность малигнизации синоназальной папилломы у мужчин преобладает в инвертированном типе СП, а у женщин - с онкоцитарным типом СП. Данный вывод сделан на процентном соотношении злокачественной трансформации различных типов СП в группах по полу. Несмотря на это, достоверно судить о способности к малигнизации онкоцитарного типа СП в группе женщин на данный момент не представляется возможным в силу лишь единственного наблюдения в нашей серии.

Список литературы

1. Archang M., Chew L., Han A.Y., Sajed D., Vorasubin N., Wang M. Sinonasal Papillomas: 10-Year Retrospective Analysis of Etiology, Epidemiology, and Recurrence. *Am J. Rhinol. Allergy*. 2022. vol. 36. no. 6. P. 827-834. DOI: 10.1177/19458924221116441.
2. Yi H., Ji T., Song X., Seng D., Zhao J., Ni X. The Clinical Characteristics in Children with Sinonasal Inverted Papilloma: A Case Report and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J*. 2022. Jan 21:1455613211068567. DOI: 10.1177/01455613211068567.
3. Hunt J.L., Bell D., Sarioglu S. Sinonasal papilloma, inverted type. In: el-Naggar, A., Slootweg, P.J., Chan, J.K.C., et al., eds. *World Health Classification of Tumors: Head and Neck*. IARC Press, Lyon, France. 2017. P. 18-21.
4. Bishop J.A., OSPs and ESPs and ISPs, Oh my! An update on sinonasal (Schneiderian) papillomas. *Head Neck Pathol*. 2017. Vol. 11 no. 3. P. 269–277. DOI: 10.1007/s12105-017-0799-9.
5. Lilja M., Viitasalo S., Hytönen M., Haapaniemi A., Hagström J., Mäkitie A. Sinonasal Oncocytic Papilloma-A Series of 20 Cases With Special Emphasis on Recurrences. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019. vol. 4. no. 6. P. 567-572. DOI: 10.1002/lio2.308.
6. Re M., Gioacchini F.M., Bajraktari A., Tomasetti M., Kaleci S., Rubini C., Bertini A., Magliulo G., Pasquini E. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma and related genetic alterations: a systematic review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2017. vol. 274. no. 8. P. 2991-3000. DOI: 10.1007/s00405-017-4571-2.
7. Wang M., Hou L., Zhou B., Li Y., Cui S., Huang Q., Sun Y. Risk factors of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021. vol. 35. no. 7. P. 627-632. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.07.011.
8. Choi J.W., Kim S.G., Kim Y.M. et al Clinical and histologic features of inverted papilloma-associated malignancy. *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 2012. no. 269. P. 2349-2354.

9. Wang Z., Zhang Y., Zhang J., Chen X., Wang J., Wu R., Wang K., Qu Y., Huang X., Luo J., Gao L., Xu G., Liu S., Li Y.X., Yi J. Sinonasal Inverted Papilloma-Associated and De Novo Squamous Cell Carcinoma: A Tale of Two Cities or Not. *Cancers (Basel)*. 2022. vol. 14. no. 21. P. 5211. DOI: 10.3390/cancers14215211.
10. Takada Y., Asako M., Kawachi R., Takada T., Iwai H. Sinonasal Inverted Papilloma Associated with Adenoid Cystic Carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2021. vol. 14. no. 3. P. 1429-1434. DOI: 10.1159/000519437.
11. Anari S., Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: Narrative review. *J. Laryngol Otol*. 2010. no. 124. P. 705-715.
12. Nudell J., Chiosea S., Thompson L.D. 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. vol. 8. no. 3. P. 269-286. DOI: 10.1007/s12105-014-0527-7.
13. Higgins J., Thompson S., Deeks J., Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J. Health Serv Res Policy*. 2002. no. 7. P. 51-61.