



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»

Διπλωματική εργασία με θέμα

Υποτροπή του ανάστροφου θηλώματος της ρινός και των παραρρινίων
μετά από χειρουργική εξαίρεση: A systematic review and meta-analysis

Recurrence of sinonasal inverted papilloma after surgical resection: a
systematic review and meta-analysis.

Επιβλέπων καθηγητής: Ιωάννης Στεφανίδης

Μέλη τριμελούς επιτροπής: Χρυσούλα Δοξάνη, Ηλίας Ζιντζαράς

Δημήτριος Μήτσικας

Αύγουστος 2017

Περίληψη

Εισαγωγή: Το ανάστροφο θήλωμα είναι ένας σχετικά σπάνιος καλοήθης όγκος που εντοπίζεται στην περιοχή της ρινός και των παραρρίνιων κόλπων. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του γνωρίσματα αποτελούν τόσο οι συχνές υποτροπές οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και πολλά χρόνια μετά από τη χειρουργική του εξαίρεση, όσο και η κακοήθης εξαλλαγή του.

Στόχοι: Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η υποτροπή του ανάστροφου θηλώματος σε σχέση με τον τύπο της χειρουργικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για την αφαίρεση του, δηλαδή ενδοσκοπική ή ανοιχτή προσπέλαση. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε αρχικά μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και στη συνέχεια έγινε μια μετα-ανάλυση.

Μέθοδοι: Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων του PubMed και στην Cochrane library χρησιμοποιώντας το Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) με σκοπό να βρεθούν όλες οι διαθέσιμες μελέτες που χρησιμοποιούν ενδοσκοπική και εξωτερική προσπέλαση για την αντιμετώπιση του ανάστροφου θηλώματος μέχρι και τον Ιούλιο του 2017. Για τη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το ελεύθερο λογισμικό της Cochrane Library Review Manager 5 (RevMan 5). Για την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε η τιμή του Q και το I^2 . Υπολογίστηκε το συγκεντρωτικό Odds Ratio (pooled OR) με τη χρήση του fixed effect μοντέλου και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης συγκρίνοντας την ενδοσκοπική σε σχέση με την ανοιχτή μέθοδο για την αφαίρεση του αναστροφου θηλώματος. Τέλος το Egger's Test και το funnel plot χρησιμοποιήθηκαν για την εξέταση της ύπαρξης publication bias.

Αποτελέσματα: Μετά την αρχική αναζήτηση στο PubMed και στην Cochrane library προέκυψαν 558 μελέτες. Μετά από έλεγχο των περιλήψεων αποκλείστηκαν 514 μελέτες και στη συνέχεια αξιολογήθηκαν ολόκληρα τα κείμενα 40 μελετών για να περιληφθούν τελικά μόνο 14 αναδρομικές μελέτες στην τελική μετα-ανάλυση. Αυτές περιλαμβάνουν συνολικά 590 περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά και 440 περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν ανοιχτά. Η τιμή του συγκεντρωτικού OR της μετα-ανάλυσης

ήταν 0.53 όσον αφορά τη σύγκριση της ενδοσκοπικής σε σχέση με την ανοιχτή μέθοδο για την αφαίρεση του αναστροφου θηλώματος, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0.36, 0.76).

Συμπέρασματα: Η αντιμετώπιση του αναστροφου θηλώματος με ενδοσκοπική προσπέλαση έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερες υποτροπές σε σχέση με την ανοιχτή προσπέλαση και εξαίρεση του όγκου.

Λέξεις κλειδιά: αναστροφο θήλωμα, υποτροπή, χειρουργική εξαίρεση, μετα-ανάλυση

Abstract

Introduction: Inverted papilloma is a rare benign tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. It is characterized by recurrence, even many years after resection and malignant transformation.

Objectives: This study evaluated recurrence rates based on the surgical approach (endoscopic vs. open surgery) used for the resection of inverted papilloma. For this reason, after a systematic review of the literature, a meta-analysis was performed.

Methods: A database search (PubMed and Cochrane library) using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) was performed to identify all the studies using endoscopic and external approach up to July 2017. For the meta-analysis, it was used the free software of the Cochrane Library, Review Manager 5 (RevMan 5). To evaluate the between study heterogeneity were used the Q metric and the I^2 metric. Fixed effect model was used to estimate odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) comparing endoscopic with open resection of inverted papilloma. Egger's Test and funnel plot were applied to assess the existence of publication bias.

Results: After the first screening in PubMed and in the Cochrane library 558 records were identified. After abstract evaluation 514 records were excluded and then 40 full-text articles were assessed for eligibility in the next step. Finally only 14 studies met our inclusion criteria and were included in the meta-analysis, comprising 590 patients treated endoscopically and 440 open approaches. The pooled Odds Ratio (OR) for the meta-analysis was 0.53 (endoscopic vs. open surgery) with 95% confidence interval of (0.36, 0.76).

Conclusions: Surgical management of inverted papilloma using endoscopic approach reduces the risk of recurrence in comparison to an open surgery.

Key words: Inverted papilloma, recurrence, review, meta-analysis

Εισαγωγή

Το ανάστροφο θήλωμα είναι ένας σχετικά σπάνιος καλοήθης όγκος της μύτης και των παραρρίνιων κόλπων.¹ Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για καλοήθη νεοπλασία, έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που καθιστούν απαραίτητη τη χειρουργική αφαίρεσή του. Καταρχήν το ανάστροφο θήλωμα είναι επιθετικό, με την έννοια ότι αναπτύσσεται ασκώντας πιεστικά φαινόμενα και καταστρέφοντας τους παρακείμενους ιστούς. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του είναι ότι υποτροπιάζει συχνά και τέλος σε ένα μικρό ποσοστό παρατηρείται κακοήθης εξαλλαγή του όγκου.²⁻⁶

Ο Ward το 1854 είναι ο πρώτος που καταγράφει την ύπαρξη θηλωμάτων στη ρινική κοιλότητα και τους παραρρίνιους κόλπους. Στη συνέχεια ο Ringertz το 1935 παρατήρησε την αναστροφή του επιθηλίου στον υποκείμενο συνδετικό ιστό χρησιμοποιώντας για πρώτη φορά τον όρο ανάστροφο θήλωμα (στα αγγλικά: inverted, inverting) για το χαρακτηρισμό του όγκου, λόγω του παραπάνω χαρακτηριστικού. Κατά την παροδο των χρόνων χρησιμοποιήθηκαν στην αγγλική βιβλιογραφία διάφοροι όροι για την περιγραφή του όγκου, όπως: inverted papilloma, inverting papilloma, epithelial papilloma, sinonasal papilloma, Schneiderian papilloma, transitional cell papilloma.⁷⁻⁸

Ορισμός

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει το ανάστροφο θήλωμα ως ένα καλοήθη επιθηλιακό όγκο ο οποίος αποτελείται από καλώς διαφοροποιημένο κυλινδρικό ή κροσσωτό αναπνευστικό επιθήλιο, στο οποίο παρατηρείται ταυτόχρονα ποικίλου βαθμού πλακώδης διαφοροποίηση.⁹ Επίσης το κατηγοριοποιεί ως υποκατηγορία των θηλωμάτων του Schneider. Ο όρος ανάστροφο θήλωμα περιγράφει στην ουσία την ιστολογική εμφάνιση του επιθηλίου το οποίο αναπτύσσεται ενδοφυτικά μέσα στον υποκείμενο συνδετικό ιστό ενώ η βασική μεμβράνη που διαχωρίζει το επιθήλιο από τον συνδετικό ιστό παραμένει ανέπαφη.¹⁰

Επίπτωση και δημογραφικά στοιχεία

Το ανάστροφο θήλωμα αποτελεί 0.5 με 4% των πρωτοπαθών όγκων της μύτης.¹¹ Δεν εμφανίζεται συχνότερα σε κάποια πλευρά και αμφοτερόπλευρη εμφάνιση παρατηρείται σε περίπου 4.9% των ασθενών.⁸ Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες, με το λόγο ανδρών γυναικών να είναι περίπου 3:1 μέχρι 5:1. Το εύρος ηλικιών στο οποίο έχει παρατηρηθεί να παρουσιάζεται μέχρι σήμερα είναι 6 μέχρι 89 έτη, ενώ παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα στην πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής. Ωστόσο έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και περιστατικά εμφάνισης κατά την παιδική ηλικία.^{8,11,12} Μάλιστα έχει παρατηρηθεί ότι η συμπεριφορά του όγκου στα παιδιά εμφανίζεται να έχει όμοια χαρακτηριστικά με αυτή στους ενήλικες.¹³

Η επίπτωση του ανάστροφου θηλώματος σύμφωνα με τη βιβλιογραφία είναι 0.2 με 0.7 περιπτώσεις ανά 100 000 πληθυσμού ανά έτος.^{8,12,14} Στην πραγματικότητα όμως το νούμερο αυτό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, λόγω του γεγονότος ότι όλα τα στοιχεία που αφορούν τη συχνότητά του προέρχονται από τεταρτοβάθμια κέντρα, με συνέπεια αυτά να επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από συστηματικό λάθος επιλογής.¹⁵ Επίσης θεωρείται πολύ πιθανό η κατάσταση αυτή να υποεκτιμάται, αφού συχνά συνυπάρχει με φλεγμονώδεις ρινικούς πολύποδες. Αν λοιπόν στο δείγμα της βιοψίας περιέχονται μόνο πολύποδες, είναι προφανές ότι η ύπαρξη του ανάστροφου θηλώματος δε θα ανιχνευτεί και τελικά η πραγματική του συχνότητα θα υποεκτιμηθεί.

Ανατομικά σημεία εμφάνισης του ανάστροφου θηλώματος

Τα πιο συχνά σημεία στα οποία εντοπίζεται το ανάστροφο θήλωμα με σειρά φθίνουσας συχνότητας είναι τα εξής: το πλάγιο τοίχωμα της μύτης, οι ηθμοειδείς κυψέλες, τα ιγμόρεια και λιγότερο συχνά οι μετωπιαίοι, οι σφηνοειδείς κόλποι και το ρινικό διάφραγμα.¹²

Κλινικές εκδηλώσεις

Το ανάστροφο θήλωμα εκδηλώνεται συχνά με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ετερόπλευρη ρινική συμφόρηση, ρινορραγία, ρινόρροια, υποσμμία και μετωπιαία κεφαλαλγία.^{16,17} Πιο σπάνια μπορεί να εμφανιστεί με διπλωπία, μη ειδική κεφαλαλγία, μηνιγγίτιδα, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα και ίλλιγγο. Δηλαδή να δώσει συμπτώματα κατευθείαν λόγω των επιπλοκών που προκαλεί η επέκτασή του στους παρακείμενους ιστούς. Η έκφραση προγεστερινικών υποδοχέων σε μερικές περιπτώσεις ανάστροφου θηλώματος, όταν αυτό κυρίως εντοπίζεται στο κροταφικό οστό, μπορεί έμμεσα να υποδεικνύει και κάποια ποικίλου βαθμού ορμονική εξέρτηση του όγκου, όπως αναφέρεται σε κάποιες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί κάποια σαφής σχέση.¹⁸

Αιτιολογία

Μοριακές γενετικές έρευνες έδειξαν ότι το ανάστροφο θήλωμα είναι ένας όγκος που έχει την προέλευσή του σε ένα και μοναδικό πρόγονο κύτταρο, πράγμα που σημαίνει ότι ένα και μοναδικό κυτταρο εξαλάσσεται και στη συνέχεια ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός του οδηγεί στη δημιουργία του όγκου. Το κύτταρο αυτό προέρχεται από τη λεγόμενη μεμβράνη του Schneider, από την οποία προέρχονται εμβρυολογικά οι βλεννογόνοι τόσο της ρινικής κοιλότητας όσο και των παραρρινίων κόλπων.⁷ Η ακριβής αιτιολογία του ανάστροφου θηλώματος δεν είναι επαρκώς κατανοητή. Θεωρείται γενικά ότι είναι πολυπαραγοντική με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) να θεωρείται πρωταρχικής σημασίας συνιστώσα στην παθοφυσιολογία της δημιουργίας και της ανάπτυξης των ανάστροφων θηλωμάτων. Μάλιστα πέρα από το ρόλο που παίζει στην εμφάνιση του όγκου, υπάρχουν ενδείξεις που το συνδέουν και με την κακοήθη εξαλλαγή του ανάστροφου θηλώματος.^{19,20,21} Άλλοι παράγοντες που θεωρήθηκε κατά καιρούς ότι εμπλέκονται στην παθογένεση του ανάστροφου θηλώματος είναι η χρόνια φλεγμονή, το κάπνισμα, ο ιός EBV και η επαγγελματική έκθεση σε διάφορους παράγοντες όπως η σκόνη και διάφορα αέρια, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί σαφής αιτιολογική σχέση.²²⁻²⁴

Διάγνωση

Όπως και σε σχεδόν κάθε νοσολογική οντότητα, στη διάγνωση του ανάστροφου θηλώματος σημαντικό ρόλο παίζουν τόσο το ιστορικό, όσο και η κλινική εξέταση, στην οποία οπωσδήποτε πρέπει να περιλαμβάνεται η ενδοσκοπική της μύτης. Μακροσκοπικά ο όγκος φαίνεται να έχει χρώμα που ποικίλλει από γκρι μέχρι ροζ, λεία θηλωματώδη επιφάνεια και εμφανίζει τάση να αιμορραγεί εύκολα ακόμα και με την άσκηση μικρής πίεσης. Η τελική διάγνωση τίθεται μετά από βιοψία και ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος. Πολύ συχνά η διαφορική διάγνωση από τη ρινική πολυποδίαση είναι πολύ δύσκολο να γίνει μακροσκοπικά, με αποτέλεσμα η οριστική διάγνωση να γίνεται μόνο μετά από χειρουργική εξαίρεση του όγκου και βιοψία. Μάλιστα για να τεθεί η σωστή διάγνωση στην περίπτωση του ανάστροφου θηλώματος, είναι απαραίτητο να αφαιρεθεί ολόκληρη η βλάβη μαζί με τον παρακείμενο βλεννογόνο, διότι η συνύπαρξη του με ρινικούς πολύποδες μπορεί να δώσει λανθασμένα αποτελέσματα εάν η βιοψία που θα πραγματοποιηθεί είναι περιορισμένης έκτασης και έχει γίνει μόνο από το σημείο που υπάρχουν πολύποδες.^{7,17}

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του ανάστροφου θηλώματος είναι η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Με την αξονική τομογραφία δεν είναι εύκολο να γίνει απεικονιστικά διάκριση από τη ρινική πολυποδίαση, αν και υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που έχει το ανάστροφο θήλωμα και τα οποία το διαφοροποιούν από τους πολύποδες, όπως η πολυλοβωτή εμφάνιση και η ετερογένεια στη λήψη σκιαγραφικού.²⁵ Η σημασία της αξονικής τομογραφίας έγκειται επίσης στο ότι δίνει πληροφορίες για την τοπική καταστροφή των οστικών κυρίως δομών της περιοχής. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες το σημείο από το οποίο εξορμάται ο όγκος μπορεί να εντοπιστεί στην αξονική τομογραφία διότι εκεί παρατηρούνται περιοχές οστικής πάχυνσης.^{26,27} Από την άλλη η μαγνητική τομογραφία δίνει περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά τα μαλακά μόρια και παρέχει τόσο χρήσιμες πληροφορίες που αφορούν τον ίδιο τον όγκο, αλλά οι οποίες βοηθούν ταυτόχρονα και στη διαφορική του διάγνωση από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις.^{28,29} Σημαντική είναι η συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επέκτασης του όγκου ενδοκρανικά

αλλά και σε περίπτωσης διείσδυσης του στον οφθαλμικό κόγχο.¹¹ Επίσης είναι χρήσιμο να αναφερθεί πως οι απεικονιστικοί χαρακτήρες του ανάστροφου θηλώματος στη μαγνητική τομογραφία είναι παρόμοιοι τόσο κατά την πρώτη εμφάνιση του όγκου όσο και κατά τις υποτροπές του.³⁰

Σταδιοποίηση του ανάστροφου θηλώματος

Η πρώτες απόπειρες θέσπισης ενός συστήματος σταδιοποίησης για το ανάστροφο θήλωμα έγιναν ξεχωριστά από τους Skolnick, Norris, Fehner και Alford τη δεκαετία του 1960.³¹ Αυτές είχαν σαν βάση την TNM σταδιοποίηση και δέχτηκαν έντονες κριτικές για το λόγο αυτό, δηλαδή για το γεγονός ότι προτάθηκε η εφαρμογή της TNM σταδιοποίησης σε έναν κατα βάση καλοήγη όγκο. Έτσι στη συνέχεια ο Schneider το 1976 πρότεινε με τη σειρά του ένα σύστημα ταξινόμησης που βασίστηκε στα ακτινολογικά χαρακτηριστικά του ανάστροφου θηλώματος. Στη συνέχεια ο Krouse το 2000 περιέγραψε ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης για την εκτίμηση της επέκτασης του ανάστροφου θηλώματος, το οποίο είναι σήμερα το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο.

Σύμφωνα με αυτό, στο στάδιο I περιλαμβάνονται οι όγκοι που είναι περιορισμένοι στη ρινική κοιλότητα μόνο, χωρίς αυτοί να επεκτείνονται στους παραρρινίους κόλπους. Στο στάδιο II κατατάσσονται οι όγκοι που είναι περιορισμένοι στις ηθμοειδείς κυψέλες, καθώς και στο έσω τοίχωμα των γναθιαίων κόλπων. Στο στάδιο III ανήκουν όγκοι που επεκτείνονται στο έξω, ανώτερο, κατώτερο, πρόσθιο ή οπίσθιο τοίχωμα των γναθιαίων κόλπων ή αυτοί που επεκτείνονται στους μετωπιαίους ή στους σφηνοειδείς κόλπους. Τέλος το στάδιο IV περιλαμβάνει τόσο τους όγκους που επεκτείνονται έξω από τα όρια της μύτης και των παραρρινίων άλλα και όλους τους όγκους που εμφανίζουν κακοήγη εξαλλαγή.³²

Στη συνέχεια έγιναν και άλλες προσπάθειες σταδιοποίησης, όπως αυτή των Kamel et al. το 2005 με βάση το σημείο εξόρμησης του αναστροφου θηλώματος και των Cannady et al. το 2007 η οποία έχει να κάνει με την ενδοσκοπική αφαίρεση της βλάβης. Αυτές οι προσπάθειες όμως σε αντίθεση με τη σταδιοποίηση του Krouse δεν έτυχαν ευρείας εφαρμογής.^{33,34}

Θεραπεία

Βασικοί στόχοι της θεραπείας του ανάστροφου θηλώματος είναι καταρχήν η πλήρης εξαίρεση του όγκου αλλά και η δημιουργία διεγχειρητικά τέτοιων ανατομικών σχέσεων, οι οποίες να επιτρέπουν την εύκολη ενδοσκοπική κατά τους επανελέγχους μετεγχειρητικά, έτσι ώστε τυχόν υποτροπές να αναγνωριστούν εγκαίρως.^{7,35} Σήμερα υπάρχουν διάφορες χειρουργικές προσεγγίσεις για την αφαίρεση του όγκου. Η μη ενδοσκοπική ενδορρινική μέθοδος (non endoscopic endonasal approach) έχει πλέον εγκαταλειφθεί και δε χρησιμοποιείται, με αποτέλεσμα πλέον οι θεραπείες να διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις ενδοσκοπικές (endoscopic) και της ανοιχτές ή εξωτερικές (open or external). Χρησιμοποιούνται βέβαια και συνδυασμοί ενδοσκοπικών και εξωτερικών μεθόδων σε κάποιες περιπτώσεις. Η μέθοδος που επιλέγεται κάθε φορά έχει να κάνει με την έκταση της νόσου, τις ικανότητες και την εκπαίδευση του χειρουργού, αλλά και με τον διαθέσιμο εξοπλισμό.³⁶ Πιο αναλυτικά οι διαθέσιμες επιλογές σήμερα είναι οι εξής: i) η ενδοσκοπική ενδορρινική προσπέλαση ii) η περιορισμένη εξωτερική προσπέλαση (Caldwell-Luc) iii) η ριζική εξωτερική προσπέλαση (πλάγια ρινοτομή και Midfacial degloving) iv) συνδυασμός ενδοσκοπικής και εξωτερικής προσπέλασης.

Οι εξωτερικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται όταν η πλήρης αφαίρεση του όγκου είναι αδύνατη ενδοσκοπικά, με την προϋπόθεση φυσικά ότι ένα νοσοκομείο μπορεί να προσφέρει και τις δύο λύσεις.⁷ Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η τάση να προτιμάται η ενδοσκοπική μέθοδος όπου αυτό είναι δυνατό.³⁷ Περιορισμένη χρήση έχει η τελευταία όταν πρόκειται για εκτεταμένους όγκους, όγκους με ενδοκρανιακή ή ενδοκογχική επέκταση, όγκους που προκαλούν εκτεταμένες βλάβες στη βάση του κρανίου και όταν λόγω προηγούμενου χειρουργείου υπάρχει εκτεταμένη ανάπτυξη ουλώδους ιστού και διαταραχή της ανατομίας της περιοχής. Με το πέρασμα του χρόνου και τη βελτίωση των μεθόδων την ενδοσκοπικής χειρουργικής βάσης κρανίου, αίρονται σταδιακά κάποιοι από τους παραπάνω περιορισμούς.^{38,39} Επίσης σε περίπτωση ανάστροφου θηλώματος που συνυπάρχει με νεοπλασία, συνίσταται η εξωτερική προσπέλαση σαν μέθοδος επιλογής γιατί πρωτεύων στόχος είναι η

πλήρης αφαίρεση της νεοπλασίας σε υγιή όρια, κάτι που είναι πιο δύσκολο ενδοσκοπικά.⁴⁰

Η συστηματική ανάλυση της βιβλιογραφίας, στηρίζει γενικά την ενδοσκοπική θεραπεία του ανάστροφου θηλώματος. Η άποψη αυτή βασίζεται στα διάφορα πλεονεκτήματα της μεθόδου, όπως τα μικρότερα ποσοστά διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, την ταχύτερη ανάρρωση και τη μικρότερη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών.⁴¹ Για να γίνει σύγκριση των δύο μεθόδων πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κάποια θέματα τα οποία μπορεί πλασματικά να αναδεικνύουν την ανωτερότητα των ενδοσκοπικών τεχνικών, όπως το ότι τα περισσότερα κέντρα δεν είναι σε θέση να εφαρμόσουν ενδοσκοπικές τεχνικές για πολύ εκτεταμένη νόσο. Επίσης η σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων πολλές φορές είναι δύσκολη λόγω του ότι υπάρχουν πολλά διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης για το ανάστροφο θήλωμα και τέλος οι μελέτες που αναφέρονται στα αποτελέσματα των ενδοσκοπικών μεθόδων έχουν γενικά μικρότερη διάρκεια μετεγχειρητικής παρακολούθησης (follow up), γιατί είναι μέθοδος που άρχισε να εφαρμόζεται πιο πρόσφατα χρονικά και όπως αναφέρθηκε παραπάνω το αναστροφο θήλωμα μπορεί να εμφανίσει υποτροπές πολλά χρόνια μετά την αφαίρεσή του.

Υποτροπή του ανάστροφου θηλώματος

Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν τα πρώτα 2 με 3 χρόνια μετά την αρχική αντιμετώπιση και αφαίρεση του αναστροφου θηλώματος, αλλά έχουν αναφερθεί και περιστατικά με υποτροπές μέχρι και 5 με 6 χρόνια μετεγχειρητικά.^{36,39} Οι περισσότερες υποτροπές μάλιστα συμβαίνουν στο σημείο που είχε εμφανιστεί ο πρώτος ογκος, γεγονός που συνηγορεί στο ότι πιθανότατα ένα μεγάλο ποσοστό τους οφείλεται σε ατελή εξαίρεση της αρχικής βλάβης.^{15,42} Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής μετά την εξαίρεση του ανάστροφου θηλώματος σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ποικίλει ανάλογα με την έκταση της αρχικής βλάβης, τη ριζικότητα της χειρουργικής εκτομής και τη χειρουργική μέθοδο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή του. Τα ποσοστά που αναφέρονται εμφανίζουν μεγάλο εύρος με τιμές από 5 έως 50%.^{36,43} Σε γενικές γραμμές οι υποτροπές φαίνεται να είναι χαμηλότερες

μετά της αφαίρεση πρωτοπαθών βλαβών, παρά μετά από αφαίρεση υποτροπών.⁴⁴

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να βρεθούν οι παράγοντες που ευθύνονται για τις συχνές υποτροπές του ανάστροφου θηλώματος, χωρίς να υπάρχει τελικά κάποιο σαφές συμπέρασμα ή σύγκλιση απόψεων για το τι τελικά ευθύνεται γι αυτές. Ωστόσο εμφανίστηκαν σποραδικά στη βιβλιογραφία μεμονωμένες μελέτες που συνδέουν την πιθανότητα υποτροπής με συγκεκριμένους παράγοντες, όπως με το στάδιο της νόσου κατά Krouse κατά την πρώτη διάγνωση. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγαλύτερη όσο πιο εκτεταμένη είναι η αρχική νόσος με όγκους που κατατάσσονται στο στάδιο 1 (T1 κατά Krouse) να μην υποτροπιάζουν (0%). Στο T2 να εμφανίζονται υποτροπές σε ποσοστό 4%, στο T3 19.2% και στο T4 35.3%. Όσον αφορά αυτή τη μελέτη όλα τα περιστατικά είχαν αντιμετωπιστεί ενδοσκοπικά.⁴⁵

Είναι σημαντικό να αναφερθεί τέλος ότι όταν γίνεται σύγκριση διαφορετικών μεθόδων χειρουργικής αφαίρεσης του ανάστροφου θηλώματος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες όπως: (i) Η διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (follow up). (ii) Το γεγονός ότι μία νέα τεχνική, όπως η ενδοσκοπική χειρουργική, απαιτεί χρόνο για να εφαρμοστεί καλά και να δείξει τα πραγματικά αποτελέσματα που μπορεί να έχει σε σχέση με μία τεχνική που χρησιμοποιείται ήδη καιρό. (iii) Οι διαφορετικές ενδείξεις που έχει η κάθε τεχνική, γιατί όπως αναφέρθηκε πιο πάνω οι ενδοσκοπικές μέθοδοι έχουν ένδειξη για λιγότερο εκτεταμένες λάβες σε σχέση με τις ανοιχτές. (iv) Οι κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες που έχουν να κάνουν με την υποτροπή. Στην περίπτωση του ανάστροφου θηλώματος μπορεί να είναι για παράδειγμα η επέκταση του όγκου στον μετωπιαίο κόλπο, γεγονός που καθιστά τη ριζική αφαίρεση πιο δύσκολη και δίνει μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπών ή το κάπνισμα το οποίο έχει αναφερθεί σε μια μεμονωμένη μελέτη ότι μπορεί να σχετίζεται με συχνότερες υποτροπές.^{15,46} (v) Οι ιστολογικοί παράγοντες που συνδέονται με τις υποτροπές, όπως η υπερκεράτωση, η ύπαρξη ακανθοεπιθηλιακής υπερπλασίας, ο αυξημένος μιτωτικός δείκτης και τέλος η απουσία φλεγμονοδών πολυπόδων.⁴⁷⁻⁵⁰

Λαμβάνοντας όλα τα παραπάνω υπόψη και το γεγονός ότι πρόκειται για έναν όγκο με μικρή επίπτωση θεωρήθηκε ότι έχει μεγάλη σημασία να διερευνηθεί η συχνότητα της υποτροπής σε σχέση με το εάν ακολουθείται ανοιχτή ή ενδοσκοπική μέθοδος για την αφαίρεση του όγκου καθώς και τη μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών μετεγχειρητικά. Στη βιβλιογραφία έχουν γίνει ήδη δύο προσπάθειες που είχαν τη μορφή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, η πρώτη το 2006 από τους Bousquets et al. το 2006 και η δεύτερη από τους Kim και Kwon το 2016, οι οποίες έδειξαν ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση πλεονεκτεί σε επίπεδο υποτροπών.^{36,51}

Αφού παραπάνω έγινε μια προσπάθεια ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και αναφοράς των σημαντικότερων στοιχείων της νόσου, στη συνέχεια της μελέτης θα αναζητηθούν συστηματικά μελέτες που να παρέχουν στοιχεία για τις υποτροπές του ανάστροφου θηλώματος, τόσο μετά από ενδοσκοπική, όσο και μετά από ανοιχτή αφαίρεση του. Μετά την διαλογή των μελετών με βάση συγκεκριμένα κριτήρια, θα γίνει μετα-ανάλυση των στοιχείων για να βρεθεί το εάν πλεονεκτεί κάποια μέθοδος όσον αφορά τις υποτροπές, σε σχέση με την άλλη.

Υλικά και μέθοδος

Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Cochrane library, χρησιμοποιώντας το Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) με σκοπό να βρεθούν όλες οι διαθέσιμες μελέτες που χρησιμοποιούν ενδοσκοπική και εξωτερική προσπέλαση για την αντιμετώπιση του ΑΘ μέχρι και τον Ιούλιο του 2017. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι εξής: inverted papilloma και recurrence. Στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι λόγω του τύπου της μελέτης που πραγματοποιήθηκε, δε χρειάστηκε η έγκριση από επιστημονικό συμβούλιο ή από επιτροπή ηθικής για την έγκριση της διεξαγωγή της έρευνας.

Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών

Υπέθυνος για την διαλογή των μελετών και για το ποιες θα περιληφθούν στην τελική ανάλυση είναι ο ίδιος ο συγγραφέας της διπλωματικής. Η επιλογή των μελετών έγινε με βάση τα παρακάτω κριτήρια. Οι μελέτες να περιλαμβάνουν ασθενείς με ανάστροφο θήλωμα. Συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μελέτες που περιλαμβάνουν στοιχεία τόσο ενδοσκοπικής όσο και εξωτερικής προσπέλασης για την αφαίρεση του όγκου και τα ποσοστά των υποτροπών αντίστοιχα. Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι είτε αναδρομικές είτε προοπτικές.

Αντίθετα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι: μελέτες που κάνουν αναφορά σε περιστατικά ή σειρές περιστατικών, μελέτες που αφορούν είτε ενδοσκοπική είτε εξωτερική προσέγγιση, άλλα όχι και τις δύο και γλώσσα διαφορετική από αγγλικά ή γερμανικά. Τέλος αποκλείστηκαν μελέτες που αναφέρονται σε θηλώματα που εντοπίζονται σε άλλες περιοχές από αυτή της μύτης και των παραρρίνιων κόλπων.

Στον παρακάτω πίνακα 1 αναφέρονται επιγραμματικά τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.

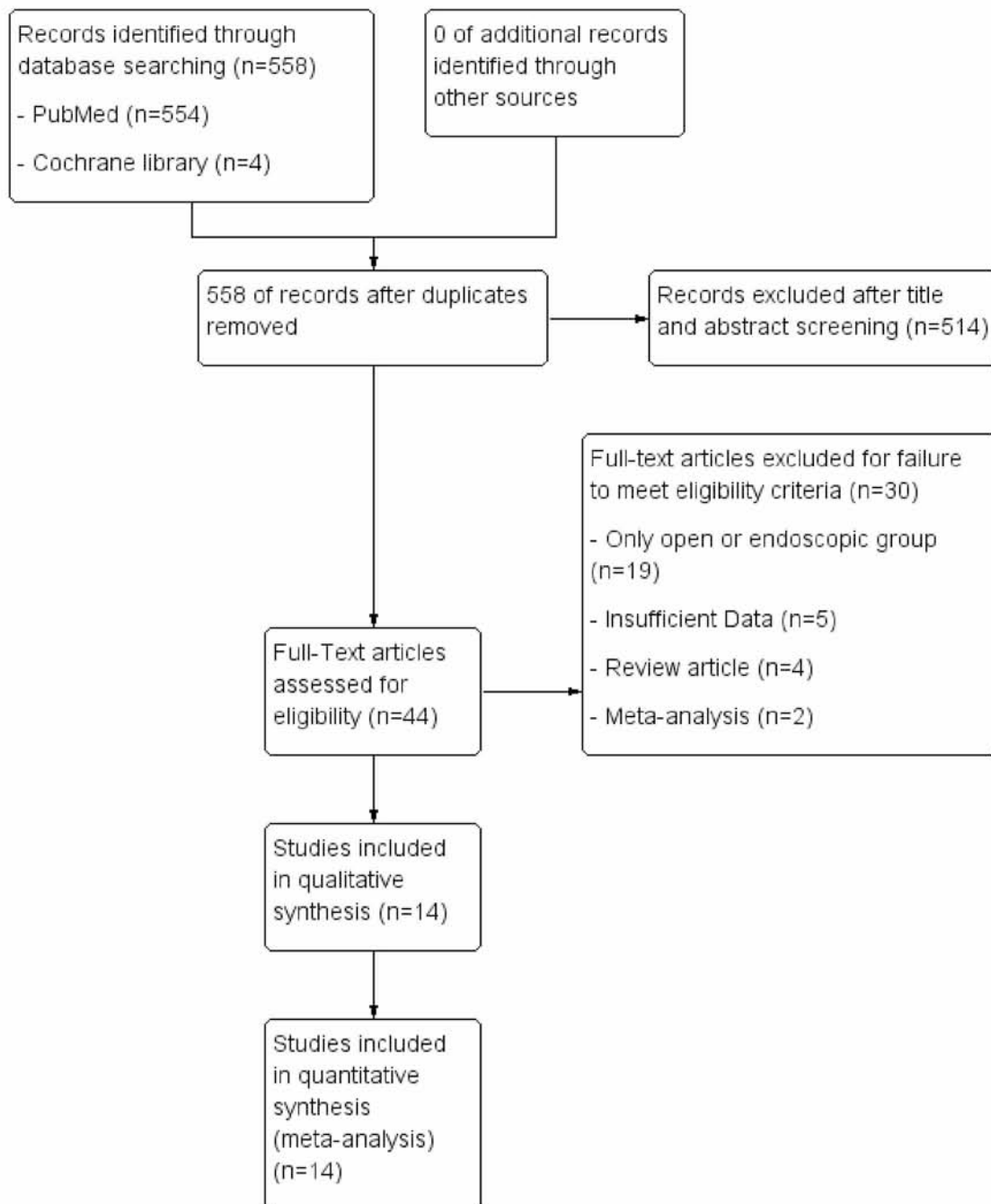
Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού της μελέτης

Κριτήρια επιλογής
Μελέτες ασθενών με ανάστροφο θήλωμα
Αναδρομικές ή προοπτικές μελέτες
Μελέτες που να περιλαμβάνουν στοιχεία που να περιέχουν τόσο ενδοσκοπική όσο και εξωτερική προσπέλαση για την αφαίρεση του όγκου και τα ποσοστά των υποτροπών αντίστοιχα
Κριτήρια αποκλεισμού
Αναφορές περιστατικών ή σειρές περιστατικών
Μελέτες που αφορούν είτε ενδοσκοπική είτε εξωτερική προσέγγιση
Γλώσσα διαφορετική από αγγλικά ή γερμανικά
Ανάστροφο θήλωμα με εμφάνιση σε άλλη περιοχή εκτός της μύτης και των παραρρίνιων κόλπων

Επιλογή μελετών

Μετά την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 554 μελέτες στο PubMed και μόλις 4 στην Cochrane library. Μετά από έλεγχο των περιλήψεων αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους 514 μελέτες και στη συνέχεια αξιολογήθηκαν ολόκληρα τα κείμενα 40 μελετών, για να περιληφθούν τελικά μόνο 14 από αυτές στην τελική μετα-ανάλυση. Παρακάτω φαίνεται το διάγραμμα που δείχνει συνοπτικά την πορεία της βιβλιογραφικής αναζήτησης για τη διεκπεραίωση της μελέτης.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης της μελέτης



Εξαγωγή των δεδομένων

Οι πληροφορίες οι οποίες κρίθηκε απαραίτητο να ληφθούν από κάθε μελέτη, είναι: το όνομα του συγγραφέα, η ημερομηνία δημοσίευσης, ο αριθμός των περιστατικών καθώς και των υποτροπών ξεχωριστά για την κάθε μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε και τέλος η διάρκεια σε χρόνια της κάθε μελέτης.

Πίνακας 2.

Βασικά στοιχεία των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση

Author	Publication Year	Endoscopic Cases	Endoscopic recurrences	External cases	External recurrences	Study Duration (Years)
Gu FM ⁵²	2014	7	1	14	3	16
Xiao-Ting W ⁵³	2013	99	9	26	6	11
Giotakis E ⁵⁴	2010	39	5	25	11	14
Kim WS ⁵⁵	2010	84	23	30	4	22
Diaz Molina JP ⁵⁶	2009	42	6	9	6	27
Kim YM ⁴¹	2008	94	4	42	4	21
Sautter NB ³⁷	2007	49	11	13	5	23
Mirza S ¹⁰	2007	36	5	16	4	21
Pasquini E ⁵⁷	2004	36	1	32	6	22
Lawson W ¹	2003	41	5	119	18	29
Thorp MA ⁵⁹	2001	2	0	41	11	14
Han JK ⁴⁴	2001	19	2	12	1	14
Klimek T ⁵⁹	2000	33	6	22	4	8
Raveh E ⁶⁰	1996	9	2	39	14	32

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα οι μελέτες που περιλαμβάνονται τελικά στη μετα-ανάλυση είναι 14 και δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 1996 και του 2014. Στις πιο πρόσφατες χρονικά ο αριθμός των ενδοσκοπικών χειρουργειών είναι μεγαλύτερος, ενώ στις παλαιότερες υπερτερούν τα ανοιχτά χειρουργεία.

Στατιστική ανάλυση

Για τη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το ελεύθερο λογισμικό της Cochrane Library Review Manager 5 (RevMan 5). Για να γίνει η επιλογή του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί, FE (fixed effect) ή RE (random effect) εξετάστηκε αρχικά η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των κλινικών μελετών. Προϋπόθεση για τη χρήση του FE (fixed effect) μοντέλου είναι ότι οι μελέτες είναι ομοιογενείς

ενώ το RE (random effect) μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ένα συνολό μελετών που εμφανίζουν ετερογένεια. Ως κριτήριο για την εξέταση της ετερογένειας και κατεπέκταση για την επιλογή του μοντέλου, επιλέθηκε το κριτήριο Q. Επίσης συμπληρωματικά για τον ίδιο λόγο χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο I^2 , το οποίο παίρνει τιμές από 0% έως 100%. Τιμές του I^2 μεγαλύτερες από 50% θεωρήθηκαν ενδεικτικές σημαντικής ετερογένειας. Τέλος το Egger's Test και το funnel plot χρησιμοποιήθηκαν για την εξέταση της ύπαρξης publication bias.

Αποτελέσματα

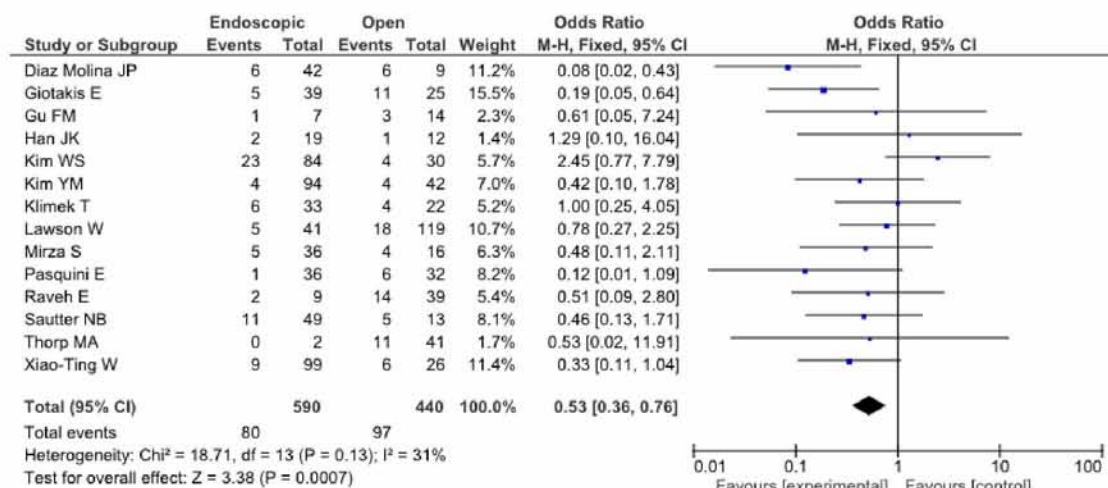
Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε τελικά 558 άρθρα τα οποία εκπλήρωνουν τους όρους αναζήτησης που τέθηκαν. Τελικά μετά από αξιολόγηση των άρθρων αυτών με βάση τα κριτήρια επιλογής που χρησιμοποιήθηκαν, παρέμειναν στη μελέτη 14 άρθρα τα οποία δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1996 και του 2014. Σε όλες τις περιπτώσεις πρόκειται για αναδρομικές μελέτες. Η τελική ανάλυση περιέλαβε 1030 άτομα, από τα οποία 590 αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά, ενώ αυτά στα οποία είχε επιλεγεί άνοιχτη μέθοδος ήταν 440. Συνολικά το ποσοστό των υποτροπών ήταν 177 άτομα (17.18%). Πιο συγκεκριμένα επανεμφάνισαν τη νόσο 80 άτομα (13.56%) στην ομάδα της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης και 97 άτομα (22.05%) στην άλλη ομάδα. Οι περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ενδοσκοπικά υποβοηθούμενη τεχνική δεν κατετάγησαν σε κάποια από τις δύο παραπάνω ομάδες και αποκλείστηκαν από την ανάλυση, με την έννοια ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Μετα-ανάλυση

Για να γίνει η επιλογή του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί, FE (fixed effect) ή RE (random effect) όπως ειπώθηκε παραπάνω πρέπει να εξεταστεί εάν υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των κλινικών μελετών. Προκύπτει η τιμή του Q η οποία είναι ίση με 18,69 και το $p=0.133>0.05$ που δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Από τον πίνακα κατανομής του χ^2 , και για βαθμούς ελευθερίας $df=n-1=14-1=13$ παρατηρείται ότι το $Q=18,69 < 19,81$ το οποίο δείχνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια και απορρίπτει τη

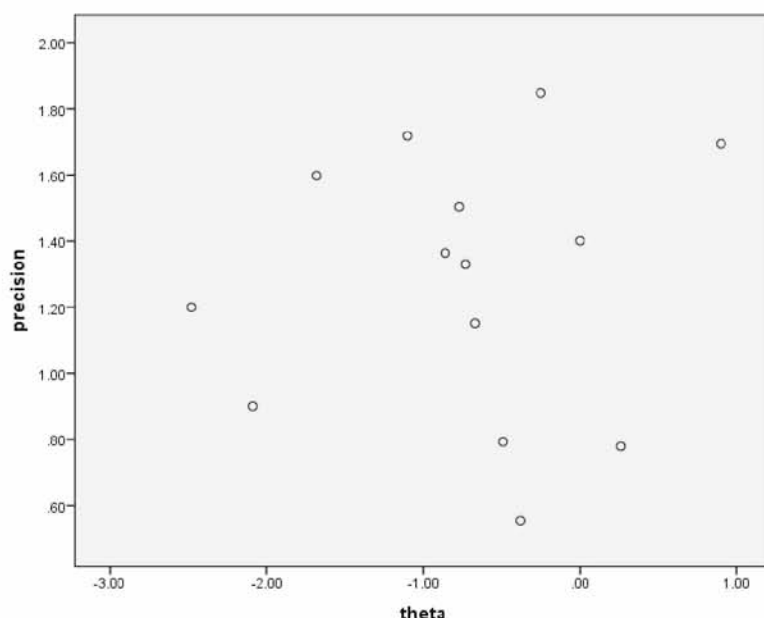
μηδενική υπόθεση (έστω ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών). Επίσης παρατηρείται ότι το I^2 παίρνει τιμή 31% που είναι ενδεικτική χαμηλής ετερογένειας. Οπότε στη συνέχεια θα γίνει χρήση του μοντέλου FE. Όπως φαίνεται για το μοντέλο αυτό το OR είναι ίσο με 0.53 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0.36, 0.76). Άρα το 1 δεν ανήκει στο 95% CI, πράγμα που σημαίνει πρακτικά ότι άτομα που αντιμετωπίστηκαν με ενδοσκοπική μέθοδο έχουν 47% μικροτερη πιθανότητα υποτροπής σε σχέση με τα άτομα που αντιμετωπίστηκαν με ανοιχτές μεθόδους.

Στη συνέχεια θα γίνει γραφική αναπαράσταση των κλινικών μελετών σε ένα forest plot, έτσι ώστε τελικά να απεικονιστούν στον άξονα ψ οι μελέτες και στον άξονα χ το OR, καθώς και τα διαστήματα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης.



Publication Bias

Στη συνέχεια θα εξετάσει η ύπαρξη Publication Bias εφαρμόζοντας αρχικά ένα funnel plot με άξονες την ακρίβεια (precision) και το θήτα (theta) και στη συνέχεια με τη χρήση του Egger's Test.



Από το διάγραμμα που φαίνεται παραπάνω και το οποίο κατασκευάστηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS έκδοση 24.0, προκύπτει ότι υπάρχει συμμετρία στην κατανομή των μελετών. Άρα θα μπορούσε να ειπωθεί ότι το αποτέλεσμα δε συνηγορεί στην ύπαρξη publication bias. Φυσικά περιορισμός υπάρχει στο γεγονός ότι ο αριθμός των μελετών είναι μικρός. Σύμφωνα με το Egger's Test, προκύπτει η τιμή του $p=0.914 > 0.05$ άρα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικός publication bias στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση γεγονός που έρχεται σε συμφωνία και με το προηγούμενο αποτέλεσμα.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Όπως ειπώθηκε και παραπάνω το ανάστροφο θήλωμα είναι ένας καλοήθης όγκος που αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των όγκων της περιοχής της μύτης και των παραρρίνιων κόλπων.⁵¹ Η αιτιολογία του είναι άγνωστη, αν και έχει αναφερθεί σχέση με των ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων.⁶¹ Παρά το γεγονός ότι κατατάσσεται στους καλοήθεις όγκους, προκαλεί προβλήματα εξαιτίας της επιθετικής ανάπτυξής του, των συχνών υποτροπών μετά τη χειρουργική εξαίρεσή του, καθώς και της συσχέτισής του με κακοήγη νεοπλασία. Πιο συγκεκριμένα 10% των όγκων αυτών σχετίζονται με νεοπλασία, η οποία μπορεί να εντοπιστεί είτε κατά την πρώτη εμφάνιση του όγκου είτε κατά τις υποτροπές μετά από αφαίρεσή του.⁶² Σύμφωνα με διάφορες μελέτες ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων παίζει σημαντικό ρόλο εκτός των άλλων και στην κακοήγη εξαλλαγή του όγκου.⁶³ Από όλα τα παραπάνω απορρέει η σημαντικότητά του καθώς και η αναγκαιότητα επανελέγχων μετά την αφαίρεσή του τόσο ενδοσκοπικά όσο και απεικονιστικά με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας.⁶⁴

Η θεραπεία του ανάστροφου θηλώματος αποτελεί πρόκληση για πολλούς ωτορινολαρυγγολόγους και υπάρχει γενική ομοφωνία σχετικά με την ένδειξη της χειρουργικής του αφαίρεσης. Ωστόσο με το πέρασμα των χρόνων υπήρξε μια μετάβαση από τις ανοικτές μεθόδους (όπως η πλάγια ρινοτομή και το midfacial degloving), οι οποίες συνοδεύονταν μετεγχειρητικά από πολλά προβλήματα, στην ενδοσκοπική αφαίρεση του ανάστροφου θηλώματος. Από το 1990 περίπου η ανάπτυξη της ενδοσκοπικής χειρουργικής επέτρεψε τόσο την καλύτερη οπτική επαφή με τον όγκο, ιδιαίτερα σε σημεία που ήταν δύσκολα προσπελάσιμα, όπως οι μετωπιαίοι και οι σφηνοειδής κόπλοι, αλλά και ταυτόχρονα την εξαίρεσή του σε υγιή όρια χωρίς την περιττή αφαίρεση υγιούς βλεννογόνου. Επίσης το γεγονός ότι η ενδοσκοπική του εξαίρεση συνοδεύεται από λιγότερες διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές και ταυτόχρονα ταχύτερη ανάρρωση, την καθιστά πλέον την κυρίως χρησιμοποιούμενη μέθοδο επιλογής για την αφαίρεση του ανάστροφου θηλώματος.

Παρά τα πλεονεκτήματα που μόλις αναφέρθηκαν υπάρχει ακόμα αντιφωνία σχετικά με το ποσοστό των υποτροπών ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Για το λόγο αυτό σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να αξιολογήσει τα ποσοστά των υποτροπών ανάλογα με το εάν χρησιμοποιείται ενδοσκοπική ή ανοιχτή προσπέλαση για την αφαίρεση του ανάστροφου θηλώματος.

Συνολικά η μελέτη περιέλαβε 1030 άτομα, από τα οποία 590 αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά, ενώ αυτά στα οποία είχε επιλεγεί ανοιχτή μέθοδος ήταν 440. Συνολικά το ποσοστό των υποτροπών ήταν 177 άτομα (17.18%). Πιο συγκεκριμένα επανεμφάνισαν τη νόσο 80 άτομα (13.56%) στην ομάδα της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης και 97 άτομα (22.05%) στην άλλη ομάδα. Σύμφωνα λοιπόν με τη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, τα περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν με ενδοσκοπική μέθοδο εμφανίζουν 47% μικρότερα ποσοστά υποτροπής από αυτά που αντιμετωπίζονται με ανοιχτές μεθόδους.

Στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν ακόμα δύο προσπάθειες μετα-αναλύσεων που αφορούν την υποτροπή του ανάστροφου θηλώματος μετά από εξαίρεση με τη μία ή την άλλη μέθοδο αντίστοιχα. Η πρώτη από τους Busquets και Hwang το 2006, οι οποίοι καταλήγουν ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση του όγκου έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερα ποσοστά υποτροπών.³⁶ Η δεύτερη το 2016 από τους Kim και Kwon οι οποίοι καταλήγουν επίσης στο ίδιο συμπέρασμα. Ένα όμως πολύ ενδιαφέρον στοιχείο που δίνει η τελευταία αυτή μελέτη είναι ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση μειώνει τις υποτροπές κατά 45% στους όγκους που κατατάσσονται στο στάδιο 1 κατά Krouse, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής όταν πρόκειται για στάδιο 4 κατά Krouse. Φυσικά για το τελευταίο συμπέρασμα υπάρχει ο περιορισμός ότι για την ανάλυση σύμφωνα με το στάδιο κατά Krouse χρησιμοποιήθηκαν μόνο 4 μελέτες στην μετα-ανάλυση.⁵¹ Άρα τελικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία, αλλά όπως ήδη αναφέρθηκε, όταν πραγματοποιούνται συγκρίσεις διαφορετικών χειρουργικών μεθόδων, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψιν, οι διαφορετικές ενδείξεις που μπορεί αυτές να έχουν και οι οποίες μπορεί τελικά να επηρεάζουν τα αποτελέσματα προς τη μια ή την άλλη κατεύθυνση.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope* 2003; 113:1548-56.
2. Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses: a clinicopathologic study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80:192-206.
3. Myers EN, Fernau JL, Johnson JT, et al. Management of inverted papilloma. *Laryngoscope* 1990; 100:481-90.
4. Suh KW, Facer GW, Devine KD, et al. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1977; 87:35- 46.
5. Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW. The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses: report of 112 cases and review of the literature. *Laryngoscope* 1990; 100:463-9.
6. Benninger MS, Lavertu P, Levine H, et al. Conservation surgery for inverted papillomas. *Head Neck* 1991; 13:442-5.
7. Eggers G, Mühling J, Hassfeld S. Inverted papilloma of paranasal sinuses. *J Craniomaxillofac Surg* 2007; 35:21-9
8. Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasm: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39:601-17
9. Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a clinical and pathological study. *Laryngoscope* 1975; 85:186-220
10. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol* 2007; 121:857-647.
11. Lane AP, Bolger WE. Endoscopic management of inverted papilloma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:14-18

12. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001; 22:87-99
13. Limaye AP, Mirani N, Kwartler J, Raz S. Inverted Schneiderian papilloma of the sinonasal tract in children. *Pediatr Pathol* 1989; 9:583-90
14. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope* 1995; 105:72-9
15. Karkos PD, Fyrmpas G, Carrie SC, Swift AC. Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 2006; 31:499-503
16. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102:973-6
17. Salomone R, Matsuyama C, Giannotti Filho O, Alvarenga ML, Martinez Neto EE, Chaves AG. Bilateral inverted papilloma: case report and literature review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74:293-6
18. Blandamura S, Marioni G, de Filippis C, Giacomelli L, Segato P, Staffieri A. Temporal bone and sinonasal inverted papilloma: the same pathological entity? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:553-6
19. Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: a review. *Adv Anat Pathol* 2001; 8:53-64
20. Kraft M, Simmen D, Casas R, Pfaltz M. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas. *J Laryngol Otol* 2001; 115:709-14
21. 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
22. Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, Anzai Y, Bugdaj M, Lanza DC. Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2002;16:91-5

23. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2004;18:65–74
24. Dunn ST, Clark GD, Cannon TC, Min KW. Survey of sinonasal inverted papillomata for Epstein-Barr virus. *Head Neck* 1997;19:98–106
25. Woodruff WW, Vrabec DP. Inverted papilloma of the nasal vault and paranasal sinuses: spectrum of CT findings. *Am J Roentgenol* 1994; 162:419-23
26. Chiu AG, Jackman AH, Antunes MB, Feldman MD, Palmer JN. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas. *Laryngoscope* 2006; 116:1617-1620.
27. Yousuf K, Wright ED. Site of attachment of inverted papilloma predicted by CT findings of osteitis. *Am J Rhinol* 2007;21:32–36.
28. Maroldi R, Farina D, Palvarini L, Lombardi D, Tomenzoli D, Nicolai P. Magnetic resonance imaging findings of inverted papilloma: differential diagnosis with malignant sinonasal tumours. *Am J Rhinol* 2004; 18:305-10
29. Limura J, Otori N, Ojiri H, Moriyama H. Preoperative magnetic resonance imaging for localization of the origin of maxillary sinus inverted papillomas. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:416-421.
30. Roobottom CA, Jewell FM, Kabala J. Primary and recurrent inverting papilloma: appearance with magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 1995; 50:472-5
31. Skolnick EM, Loewy A, Friedman JE. Inverted papilloma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol* 1966; 84:61-67
32. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma *Laryngoscope* 2000; 110:965-968.
33. Kamel R, Khaled A, Kandil T. Inverted papilloma: new classification and guidelines for endoscopic surgery. *Am J Rhinol* 2005; 19:358-64

34. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope* 2007; 117:1283-7
35. Von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:95-8
36. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:476-82
37. Sauter A, Matharu R, Hörmann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma. *Oncol Rep* 2007; 17:495-504
38. Bahhiraan W, Casiano RR. Endoscopic sinus surgery for benign and malignant nasal and sinus neoplasm. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13:50-4
39. Mackle T, Chambon G, Garrel R, Meieff M, Crampette L. Endoscopic treatment of sinonasal papilloma: a 12 year review. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:670-4
40. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:330-5
41. Kim YM, Kim HS, Park JY, Koo BS, Park YH, Rha KS. External vs endoscopic approach for inverted papilloma of the sino-nasal cavities: a retrospective study of 136 cases. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:909-14
42. Wormald PJ, Ooi E, van Hasselt CA, Nair S. Endoscopic removal of sinonasal inverted papilloma including endoscopic medial maxillectomy. *Laryngoscope* 2003; 113:867-73
43. Mendenhall WM, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Amdur RJ, Villaret DB et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:560-3

44. Han JK, Smith TL, Loehrl T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma. *Laryngoscope* 2001; 111:1395-400
45. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope* 2007; 117:1283-7
46. 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
47. Wormald PJ, Ooi E, van Hasselt CA, Nair S. Endoscopic removal of sinonasal inverted papilloma including endoscopic medial maxillectomy. *Laryngoscope* 2003; 113: 867-73
48. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:214-18
49. Nielson PI, Buchwald C, Nielson LH, Tos M. Inverted papilloma of the nasal cavity: pathological aspects in a follow-up study. *Laryngoscope* 1991; 101:1094-101
50. Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: a review. *Adv Anat Pathol* 2001; 8:53-64
51. Kim JS, Kwon SH. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016; 127(1):52-58
52. Gu FM, Zhang LS. Clinical outcomes of endoscopic and open resection of recurrent sinonasal inverted papilloma. *J Craniofac Surg* 2014; 25:1090-1093
53. Xiao-Ting W, Peng L, Xiu-Qing W, et al. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:1349-1353

54. Giotakis E, Eleftheriadou A, Ferekidou E, Kandiloros D, Manolopoulos L, Yiotakis I. Clinical outcomes of sinonasal inverted papilloma surgery. A retrospective study of 67 cases. *B-ENT* 2010; 6:111-116
55. Kim WS, Hyun DW, Kim CH, Yoon JH. Treatment outcomes of sinonasal inverted papillomas according to surgical approaches. *Acta Otolaryngol* 2010; 130:493-497
56. Diaz Molina JP, Llorente Pendas JL, Rodrigo Tapia JP, Alvarez Marcos C, Obeso Aguera S, Suarez Nieto C. Inverted sinonasal papillomas. Review of 61 cases [in Spanish]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009; 60:402-408
57. Pasquini E, Sciarretta V, Farneti G, Modugno GC, Ceroni AR. Inverted papilloma: report of 89 cases. *Am J Otolaryngol* 2004; 25:178-185.
58. Thorp MA, Oyarzabal-Amigo MF, du Plessis JH, Sellars SL. Inverted papilloma: a review of 53 cases. *Laryngoscope* 2001; 111:1401-1405.
59. Klimek T, Atai E, Schubert M, Glanz H. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical data, surgical strategy and recurrence rates. *Acta Otolaryngol* 2000; 120:267-272.
60. Raveh E, Feinmesser R, Shpitzer T, et al. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses: a study of 56 cases and review of the literature. *Isr J Med Sci* 1996; 32:1163-7.
61. Zhao RW, Guo ZQ, Zhang RX. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis. *Journal of Clinical Virology* 2016; 79:36-43
62. Suh JD, Ramakrishnan VR, Thompson CF, et al. Inverted papilloma of the sphenoid sinus: risk factors for disease recurrence. *Laryngoscope* 2015; 125:544-548.
63. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22:47-51.

64. Woodworth BA, Bhargave GA, Palmer JN, et al. Clinical outcomes of endoscopic and endoscopic-assisted resection of inverted papillomas: a 15-year experience. *Am J Rhinol* 2007; 21:591-600.
65. Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *The journal of Laryngology & Otology* 2010; 124:705-715