

鼻内翻乳头状瘤研究进展



张宏萍^{1,2}, 陈昱昊², 钟翠萍^{1,2,*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000

²联勤保障部队第 940 医院耳鼻咽喉头颈外科学, 甘肃兰州 730000

摘要: 鼻内翻乳头状瘤是一种鼻部良性肿瘤, 因其在组织学上特有的内生性的生长模式而得名, 具有骨重塑和破坏、局部复发和恶性肿瘤相关的局部侵袭性三大特点。其组织学特征是上皮增生, 鳞状上皮细胞呈指状增生到下面的间质中, 向下生长成先前存在的粘膜腺体, 取代或者是替代正常上皮。关于比内翻乳头状瘤的病因至今仍不清楚, 大部分研究认为可能与 HPV 感染、吸烟以及职业暴露有关。随着现代内窥镜检查以及 CT、MRI 技术的飞速发展, 对于 IP 的诊断也越来越精确。手术治疗和内窥镜下治疗是对 IP 主要的治疗方式, 但是对于一些分期较高的患者, 我们临床医生一定要注重 IP 复发的可能。

关键词: 鼻窦内翻乳头状瘤; 人乳头瘤病毒; 手术治疗; 病理研究

DOI: [10.57237/j.mrf.2024.04.002](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2024.04.002)

Advances in the Study of Intranasal Turning Papillomas

Hongping Zhang^{1,2}, Yuhao Chen², Cuiping Zhong^{1,2,*}

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

²Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, No. 940 Hospital of Joint Command and Guarantee Force, Lanzhou 730000, China

Abstract: Nasal invasive papilloma is benign tumor named for its characteristic histologic endophytic growth pattern with three major features: bone remodeling and destruction, local recurrence, and local aggressiveness associated with malignancy. It is histologically characterized by epithelial proliferation, with squamous epithelial cells proliferating finger-like into the underlying mesenchyme and growing downward into pre-existing mucosal glands, replacing or substituting for normal epithelium. The etiology of bigness papilloma is still unclear and most studies suggest that it may be related to HPV infection, smoking, and occupational exposure. With the rapid development of modern endoscopy and CT and MRI techniques, the diagnosis of IP is becoming more accurate. Surgery is the main treatment modality for IP, but for some patients with higher staging, our clinicians must focus on the possibility of IP recurrence.

Keywords: Inverted Papillomas (IP); HPV; Surgical Treatment; Pathology Research

基金项目: 2021 年甘肃省部基金 (基金号: No. 20JR10R013).

*通信作者: 钟翠萍, doctorzhongcp@163.com

收稿日期: 2024-10-24; 接受日期: 2024-11-27; 在线出版日期: 2025-01-09

<http://www.medresfront.com>

1 引言

内翻乳头状瘤 (Inverted Papillomas, IP), 是一种鼻窦较为罕见的良性病变。IP 的病因至今仍然不清楚, 在人们的研究发现, IP 的发生可能与免疫/炎症、病毒、遗传和环境原因等因素有关。内翻性乳头状瘤起源于鼻腔和鼻窦的施耐德 (Schneiderian) 粘膜上皮, 因其在组织学上特有的内生性的生长模式而得名, 是与骨重塑和破坏、局部复发和恶性肿瘤相关的局部侵袭性良性肿瘤[1-3]。它通常起源于侧鼻壁, 中鼻道, 常延伸至筛窦和上颌窦[4]。同时也有部分罕见病例起源于筛窦筛板、或是双侧起源的内翻乳头状瘤[5, 6]。在晚期病例中, 可能会扩展到所有同侧周围神经系统, 而颅内生长和硬脑膜穿透很少见。内翻乳头状瘤在总体上很罕见, 年发病率约每 100,000 人中 0.6 例, 占有原发性鼻腔肿瘤的 0.5%-4%。其中最常见的类型是鼻窦内翻乳头状瘤。内翻乳头状瘤往往更常见于男性, 男女比例约为 2-5:1, 平均就诊年龄约 55 岁[7]。内翻乳头状瘤于 1854 年由 Ward 和 Billroth 首次进行了描述, 后来由 Ringertz 于 1938 年进行了组织学表征[8]。它们占有鼻部肿瘤的 0.5-4%。在约 5% 的患者中, 内翻乳头状瘤与鼻窦癌有关[1]。内翻乳头状瘤的组织学特征是上皮增生, 鳞状上皮细胞呈指状增生到下面的间质中, 向下生长成先前存在的粘膜腺体, 取代或者是替代正常上皮[9]。从内窥镜观察到的 IP 的大体形态是一种粉红色或是灰色的, 外观呈息肉样或分叶状肿瘤, 它比炎性息肉更坚硬, 表面凹凸不平, 易出血[10]。

2 疾病病因及复发

尽管 SIP 的流行病学和临床特征已经众所周知, 但其发病机制以及病因仍不清楚。长期以来, 人们都怀疑内翻乳头状瘤的发病和病毒有关, 在 SIP 的病因研究中, 以人乳头瘤病毒 (HPV) 研究最多, 1987 年 Syrjänen 等人首次验证了 HPV 与鼻内翻乳头状瘤的联系, 通过原位杂交技术 (ISH) 在 11 个鼻窦内翻乳头状瘤患者样本中的 7 个中检测了 HPV DNA, 在这些样本中检测出的最常见的 HPV 亚型是 HPV-11, 在接下来的几十年时间中, 不断有研究指出 HPV 与鼻窦内翻乳头状瘤的潜在联系, 但也有一些报道否定了这种联系[11]。最近的一项纳入了 163 例恶性鼻窦内翻性乳头状瘤和 961 例非恶性鼻窦内翻性乳头状瘤的荟萃分析显示: 人乳头瘤病毒感染导致的鼻窦内翻性乳头

状瘤恶性风险在统计学上显著增加 (OR=2.43, 95%CI: 1.45-4.08, I²=14.0%) [12]。注意到与高危人乳头瘤病毒类型患者呈正相关 (OR=10.20, 95% CI: 3.66-28.42, I²=15.9%)。在他们分析的 3 个地理区域中, 高危人乳头瘤病毒的存在显著增加了恶性转化的可能性。另外的一项荟萃分析显示, 按照 HPV 类型分层显示, SIP 与高危 HPV (hrHPV) 类型、HPV-16、HPV-18 和 HPV-16/18 感染患者的关联更强 (OR=8.8 [95% CI: 4.73-16.38], 8.04 [95% CI: 3.34-19.39], 18.57 [95% CI: 4.56-75.70] 和 26.24 [95% CI: 4.35-158.47] [13]。他们的这些结果表明 HPV 感染, 尤其是 hrHPV (HPV-18), 与恶性 SNIP 显著相关。Syrjänen 等人的一项涵盖来自不同地理区域的 1,956 例鼻窦乳头状瘤的荟萃分析指出, 总共有 760 例 HPV 检测呈阳性, 占总体病例数目的 38.8%[14]。而在最近关于 HPV 与 NISP 的研究当中, Udager 等人的研究发现, 在 10.3% SIP 和 22.7% 的 SIP 相关 SNSCC 中检测到了 HPV DNA [15]。Liu 等人使用了 HybriMax (一种灵敏可靠的 HPV 检测和基因分型检测方法) 后在 NISP 患者中发现 HPV-DNA 的检出率为 58.8%, 其中最常见的基因型是 HPV11 [16]。无异型增生或轻度异型增生的 NSIP 与中度至重度异型增生的 NSIP 之间存在显著统计学差异。同时他们还发现了 Akt/mTOR 信号转导通路在 HPV 介导的 NSIP 中对细胞增殖和肿瘤发生关键作用。而 Menendez 等的研究发现在 5% 的 SNIP 和 18% 的 SNIP-SNSCC 中检测到致癌 HPV16 型和 18 型。HPV 检出率的这种变化可能受到早期 PCR 研究中低估的污染风险以及 PCR 技术随着后来的进步而提高的灵敏度的影响。结果也可能受到用于 HPV 检测的组织的确解剖位置的影响[17]。

吸烟同样被认为可能是 IP 发生和复发的因素之一。吸烟已被证明与头部、颈部、子宫颈区的肿瘤的发生密切相关[18, 19]。Moon 等人的一项包含 132 名患者的研究中发现, 132 名患者中有 21 名 (15.9%) 出现 SNIP 复发。然而 39 名吸烟者中有 11 名 (28.2%) 复发, 而 93 名非吸烟者中只有 10 名 (10.7%) 复发, 这表明吸烟者的复发率明显更高[20]。该研究发现非吸烟者和吸烟者在 SNIP 复发率方面没有显著差异。职业暴露也被认为可能是 IP 的一个危险因素。有研究发现, 一些工业职业暴露因素如烟雾、粉尘、有机溶剂等会增加 IP 的发生的风险[21, 22]。

3 临床诊断与治疗

3.1 临床特点

临床上,对于内翻乳头状瘤最常见的症状是鼻塞、鼻出血、流涕以及鼻窦压痛。病变向颅内发展则可能导致头痛等神经相关系统症状[23, 24]。但也有少数患者未表现出典型的临床表现,VISVANATHAN 等人报告了一例患者主因左鼻塞入院无典型的 IP 的临床表现,经过鼻息肉切除术和鼻内息肉切除术两周后患者因多次癫痫发作导致急性神经系统恶化而紧急入院[25]。CT 显示一个巨大的额窦黏液囊肿侵蚀额窦后壁,并延伸到左侧的前颅窝,侧脑室受压,中线结构向右移位。患者接受了紧急内镜鼻窦手术,切除的息肉组织学诊断示由化生鳞状上皮组成,具有倒置的生长模式和低度发育不良区域,术后患者恢复良好。

3.2 诊断方法

随着现代光纤内窥镜提供的可视化成像,以及计算机断层扫描(CT)扫描或是核磁共振成像(MRI)允许的鼻窦准确成像的快速发展,使得对于内翻乳头状瘤的诊断更加精确[26-28]。

目前,对于内翻乳头状瘤应用最为广泛的临床分期标准是 Krouse 分级系统,Krouse 在进行对内翻乳头状瘤分期时主要考虑了以下三个要素——①疾病的位置;②疾病在鼻腔和鼻窦内的范围;③恶性肿瘤的存在[29]。Krouse 分级系统强调肿瘤扩展超过上颌窦内侧或额窦或蝶窦是一个重要的预后因素。最近的一项根据 Krouse 分级和 IP 复发的关系研究的荟萃分析显示,T3 期的患者 IP 的复发风险显著增加(51%)(OR, 1.51; 95%CI, 1.09-2.09)。因此我们在对 T3 期患者进行手术治疗时,需要更加注重患者后续的随访[30]。另外还有 Hans 分期系统以及 Cannady 分期系统等分期系统来对 IP 的患者进行危险程度的分层[31, 32]。Hans 分期系统根据术前放射学研究和内窥镜检查结果,将患者分为四组:第一组,肿瘤局限于鼻腔、鼻外侧壁、上颌窦内侧、筛窦、蝶窦;第二组:在第一组的病理基础上,肿瘤向上发展至颌内侧壁外侧;第三组:肿瘤扩展至累及额窦;第四组:肿瘤延伸到鼻窦腔外,即眼眶或颅内延伸。而 Cannady 分期系统是根据患者的复发率将 IP 的患者分为三组:A 组——局限于鼻腔、筛窦或上颌内侧壁的 IP;B 组——累计了累及任何上颌壁(内侧壁除外)、额窦或蝶窦的倒置乳头状瘤;C

组——超出鼻窦的内翻性乳头状瘤。

Krouse 分级系统

T1: 肿瘤完全局限于鼻腔,没有延伸到鼻窦。不得并发恶性肿瘤。

T2: 肿瘤累及鼻道复合体、筛窦和/或上颌窦的内侧部分,累及或不累及鼻腔。不得并发恶性肿瘤。

T3: 肿瘤累及上颌窦、蝶窦和/或额窦的外侧壁、下壁、上壁、前壁或后壁,伴或不伴上颌窦内侧部分、筛窦或鼻窦受累空腔。不得并发恶性肿瘤。

T4: 所有具有任何鼻外/鼻窦外扩展以累及相邻、连续结构的肿瘤,例如眼眶、颅内隔室或翼上颌间隙。所有与恶性肿瘤相关的肿瘤。

血液学检测指标中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR),血小板-淋巴细胞比率(PLR)被证明可以用于检测 IP [5]。Chaskes 等人在血浆样品中确定了 12 种预测因子,主要是非氧化碳氢化合物,在鼻分泌物样品中确定了 8 种预测因子,它们是主要是含氧的[33]。最后与健康对照组比较发现,SNIP 患者的血浆和鼻腔分泌物产生的挥发性代谢物特征存在可检测的差异。发现 SNIP 与较低水平的血浆甲苯有关。

4 治疗方式

手术治疗是治疗 IP 的首选治疗方法,由于 IP 具有骨重塑和破坏、局部复发和恶性肿瘤相关的局部侵袭性三大特点,手术治疗的目标是通过直接、直观的手术完全切除病灶,并降低这种治疗的复发率[34]。而对于纯内窥镜手术与外部或联合手术治疗鼻倒置乳头状瘤的有效性,Jonh 等人做了荟萃分析表明:内窥镜方法似乎是鼻窦内翻性乳头状瘤的有利治疗选择,并证实了全球推荐的这种鼻部病变治疗的金标准,与外部方法相比显示出较低的复发率[35]。其中,Yann 等使用柔式介入内窥镜治疗 IP,并证明了其方法的可靠性和有益性 [36]。Liu 等人在内窥镜下使用低温等离子射频消融术(LTPRA),他们发现 LTPRA 有很高的安全性,能有效减轻患者术后炎症反应,维持免疫功能稳定[37]。Francesco 等人在治疗 IP 时应用了 CO₂ 激光,并证明了 CO₂ 激光在辅助 IP 手术中的重要价值[38]。

5 总结与展望

鼻内翻乳头状瘤是一种鼻部的良性肿瘤,HPV 作为鼻内翻乳头状瘤最有可能的病因,但仍未确定,我

们仍然需要对 HPV 与鼻内翻乳头状瘤的相关性做更进一步的研究。而就鼻内翻乳头状瘤的治疗方法而言, 我们最主要的是需要减少患者的复发, 一些病例报道指出鼻内翻乳头状瘤的患者复发后出现的严重的临床症状, 使我们不得不重视对于这种疾病的手术方法。许多临床医生也在积极的改进现阶段对于鼻内翻乳头状瘤的内镜下治疗方法, 以减少患者复发的可能性, 提高手术的安全性。因此, 我们要在改进手术方法的同时, 注意对患者远期的随访, 减少复发而造成的不良后果。

参考文献

- [1] Wood J W, Casiano R R. Inverted papillomas and benign nonneoplastic lesions of the nasal cavity [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(2): 157-163.
- [2] Chiu A G, Jackman A H, Antunes M B, et al. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(9): 1617-1620.
- [3] Lee J J, Roland L T, Licata J J, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(3): 590-596.
- [4] Yiotakis J, Hantzakos A, Kandiloros D, et al. A rare location of bilateral inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses [J]. *Rhinology*, 2002, 40(4): 220-222.
- [5] Cavada M N, Roshan D J, Lodhia C A, et al. The inverted papilloma arising from the cribriform plate of the ethmoid bone [J]. *ANZ J Surg*, 2023, 93(3): 707-709.
- [6] Maurizi R, Gubari M, Yazan A S, et al. Inverted papilloma with bilateral origin. A case report and review of the literature [J]. *Ann Ital Chir*, 2022, 11.
- [7] Gupta R, Rady P L, Sikora A G, et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of sinonasal inverted papilloma: a narrative review [J]. *Rev Med Virol*, 2021, 31(3): e2178.
- [8] Doddawad V G, Premalatha B R, Sreeshyla H S, et al. Classification staging systems on clinical and radiographic features of inverted sinonasal papilloma: A case report [J]. *Oral Oncol*, 2022, 127: 105768.
- [9] Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla [J]. *Acta Otolaryngol*, 1938, 27: 31-42.
- [10] Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours [J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85(2): 74.
- [11] Syrjänen S, Happonen R P, Virolainen E, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) structural antigens and DNA types in inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the nasal cavities and paranasal sinuses [J]. *Acta Otolaryngol*, 1987, 104(3-4): 334-341.
- [12] Ferreli F, Di Bari M, Moya-Plana A, et al. Association between human papillomavirus infection and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(6): 103614.
- [13] Zhao R W, Guo Z Q, Zhang R X. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis [J]. *J Clin Virol*, 2016, 79: 36-43.
- [14] Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(1): 181-192.
- [15] Udager A M, McHugh J B, Goudsmit C M, et al. Human papillomavirus (HPV) and somatic EGFR mutations are essential, mutually exclusive oncogenic mechanisms for inverted sinonasal papillomas and associated sinonasal squamous cell carcinomas [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 466-471.
- [16] Liu Y, Duan L, Tian J, et al. Role of the Akt/mTOR signaling pathway in human papillomavirus-associated nasal and sinonasal inverted papilloma [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(12): 1067-1074.
- [17] Menendez M, Cabal V N, Vivanco B, et al. Loss of p16 expression is a risk factor for recurrence in sinonasal inverted papilloma [J]. *Rhinology*, 2022, 60(6): 453-461.
- [18] Wang M J, Noel J E. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review [J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 3(1): 54-58.
- [19] Nishino K, Sekine M, Kodama S, et al. Cigarette smoking and glutathione S-transferase M1 polymorphism associated with risk for uterine cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008, 34(6): 994-1001.
- [20] Moon I J, Lee D Y, Suh M W, et al. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(5): 325-329.
- [21] D'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study [J]. *Occup Environ Med*, 2013, 70(10): 703-708.
- [22] Sham C L, Lee D L, van Hasselt C A, et al. A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(1): e37-e40.

- [23] He X, Wang Y. Clinical characteristics of sinonasal inverted papilloma associated with recurrence and malignant transformation [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2021, 48(6): 1105-1108.
- [24] Wright E J, Chernichenko N, Ocal E, et al. Benign inverted papilloma with intracranial extension: prognostic factors and outcomes [J]. *Skull Base Rep*, 2011, 1(2): 145-150.
- [25] Visvanathan V, Wallace H, Chumas P, et al. An unusual presentation of inverted papilloma: case report and literature review [J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(1): 101-104.
- [26] Jiang J, Xiao Z, Tang Z, et al. Differentiating between benign and malignant sinonasal lesions using dynamic contrast-enhanced MRI and intravoxel incoherent motion [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98: 7-13.
- [27] Li Z, Xian M, Guo J, et al. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Can Quantitatively Discriminate the Original Site From Peripheral Portion of Sinonasal Inverted Papillomas [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(5): 1522-1527.
- [28] Li Z, Xian M, Guo J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI can quantitatively identify malignant transformation of sinonasal inverted papilloma [J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1134): 20211374.
- [29] Krouse J H. Development of a staging system for inverted papilloma [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(6): 965-968.
- [30] Lisan Q, Moya-Plana A, Bonfils P. Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(11): 1104-1110.
- [31] Han J K, Smith T L, Loehrl T, et al. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(8): 1395-1400.
- [32] Cannady S B, Batra P S, Sautter N B, et al. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(7): 1283-1287.
- [33] Chaskes M B, Lee Y E, Toskala E, et al. Unique volatile metabolite signature of sinonasal inverted papilloma detectable in plasma and nasal secretions [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(10): 1254-1262.
- [34] Trent M S, Goshtasbi K, Hui L, et al. A Systematic Review of Definitive Treatment for Inverted Papilloma Attachment Site and Associations With Recurrence [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 167(3): 425-433.
- [35] Goudakos J K, Bliskas S, Nikolaou A, et al. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(3): 167-174.
- [36] Litzistorf Y, Gorostidi F, Lamercy K, et al. Utility of flexible interventional endoscopy in endoscopic sinus surgery: a case series [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(3): 1231-1239.
- [37] Liu F, Ye F, Gu X, et al. Dynamic Incision under Nasal Endoscope and Low-Temperature Plasma Radiofrequency Ablation for Nasal Inverted Papilloma: An Analysis of Differences in Efficacy and the Destructive Effect on Immune Function [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 9618193.
- [38] Giombi F, Di Santo D, Spriano G, et al. Applications of Co(2) laser in endoscopic surgery for sinonasal neoplasms [J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(3): 103281.