

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.06.014

鼻内翻性乳头状瘤研究进展

张慧¹ 综述 李秀国² 审校(¹ 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067; ² 济宁市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 济宁 272011)

摘 要 鼻内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)是一种常见的鼻腔鼻窦肿瘤,由于其具有术后易复发、恶性转变等特点被归于交界性肿瘤。NIP 病因复杂,病毒感染的作用越来越受到重视。手术治疗是 NIP 最有效的治疗方法,但是,如何能够及时给予干预措施,减少术后复发及恶变是临床上亟待解决的问题。本文着重对 NIP 的病因、临床分期系统、治疗方案做一综述,以期对该病的诊治或及时干预提供新的思路。

关键词 内翻性乳头状瘤;人类乳头状瘤病毒;复发;恶性转变;干预

中图分类号:R739.62 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2023)12-446-03

Research progress on nasal inverted papilloma

ZHANG Hui¹, LI Xiuguo²(¹ Basic Medical College, Jining Medical University, Jining 272067, China;² Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Nasal inverted papilloma is a common tumor of the nasal cavity and paranasal sinus, which is classified as borderline tumor due to its characteristics of postoperative recurrence and malignant transformation. The etiology of nasal inverted papilloma is complex, and the influence of virus infection has been paid more and more attention. Surgical treatment is the most effective treatment method, but how to give timely intervention measures to reduce postoperative recurrence and malignant transformation is an urgent clinical problem. Therefore, this paper focuses on the etiology of nasal inverted papilloma, the influence of human papilloma virus (HPV) infection, clinical staging system, and treatment plan were reviewed and analyzed, hoping to provide new ideas for diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Inverted papilloma; Human papilloma virus; Recurrence; Malignant transformation; Intervention

鼻内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)是一种来源于鼻腔鼻窦上皮细胞的交界性肿瘤,其病理特征为高度增生的上皮团块向上皮下、间质层逆向生长,可呈管状或指状,肿瘤外观可呈现为乳头状或蕈状,有时局部呈息肉样改变。NIP 患者常出现鼻塞症状,部分患者可伴有鼻出血,也可出现头痛、颌面部疼痛等临床症状。流行病学研究表明 NIP 的人群发病率为 0.5%~4%,且男性患者的患病率显著趋高^[1]。

NIP 常为单侧发病,好发部位为鼻腔外侧壁、上颌窦内壁、中鼻道及筛窦,偶尔发生于下鼻甲及鼻中隔。临床上常常呈侵袭性生长,可侵及额窦和蝶窦,少数可破坏骨质向颅内或眶内发展。其主要

临床特征为:具有较高复发倾向;具有侵袭性,常伴有周围骨质破坏与重塑;易癌变等。

1 NIP 病因

NIP 的发生、发展和恶变与多种因素有关,包括慢性炎症、变态反应、吸烟史、病毒感染等^[2]。NIP 的发病率和吸烟存在一定的相关性^[3]。NIP 患者的发病率与使用不同种类的有机溶剂所产生的气体、烟雾有关^[4]。病毒感染可能是引起 NIP 发生发展的关键因素,特别是人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)。此外,其他类型的病毒感染如疱疹病毒(GVH)、麻疹病毒、EB 病毒和巨细胞病毒性肝炎等也可以引起 NIP^[5]。

2 NIP 临床分期系统

为了降低切除肿瘤后的复发率,NIP 的分期系

[基金项目]山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS467)

[通信作者]李秀国,E-mail: drlxg@163.com

统越来越受到重视。近 20 年来国内外的耳鼻喉科专家不断寻找更有利于 NIP 手术评估和预后判断的分期系统。Krouse 等^[6]提出了根据内镜、CT/MRI 判断肿瘤范围的分期系统,他们强调如果肿瘤的范围超出了上颌窦内侧壁的范围、累及蝶窦或额窦是一个重要的预后指标。他们还将包括恶性肿瘤分期系统分期方法引入他们的分期系统中:T1,鼻内翻性乳头状瘤局限于鼻腔内;T2,鼻内翻性乳头状瘤局限于筛窦、上颌窦内侧或上部;T3,鼻内翻性乳头状瘤累及上颌窦外、下、前壁或后壁,蝶窦或额窦;T4,鼻内翻性乳头状瘤突破鼻腔鼻窦进入眼眶、颅内或肿瘤恶变。Han 等^[7]提出了一个新的分期系统,他们将位于上颌内侧和鼻腔外侧壁肿瘤或合并累及筛窦和蝶窦的病变都归于早期组,如果病变累及额窦或上颌窦腔外侧部分则进入一个较高的阶段:T1,肿瘤限于鼻腔、鼻侧壁、上颌窦内侧壁、筛窦和蝶窦;T2,肿瘤累及上颌窦内侧壁以外区域或不符合 T1 标准;T3,肿瘤累及额窦;T4,肿瘤突破鼻腔鼻窦、向鼻窦外扩张。在这两个系统中,侵犯到副鼻窦以外的病变均属于最高的阶段。但是,Han 等将恶性肿瘤排除在他们的分期系统之外。Kamel 等^[8]提出了一种基于疾病起源、完全切除肿瘤所需手术范围的分期系统,将肿瘤分为两组,I 型:起源于鼻中隔或鼻外侧壁(包括筛窦、额窦、蝶窦),经鼻内镜手术可以完全切除,II 型:起源于上颌窦,需行鼻内镜下上颌骨切除术。然而,上述研究均没有采用统一的、单分期系统的情况,也没有进行大规模回顾性比较分析。

Cannady 等^[9]对 Krouse、Han、Kamel 等研究结果进行了回顾性统计分析,发现鼻内镜治疗的 445 例 NIP 患者的复发率为 12.1%。Cannady 等提出了一种新的 NIP 分型方法:A 组 NIP 仅限于鼻腔、筛窦或上颌窦内, B 组 NIP 累及任何上颌窦(内壁除外),或累及额窦、蝶窦, C 组 NIP 延伸至副鼻窦以外区域。如果按照该方法分型后 A 组、B 组和 C 组的复发率分别为 3%、19.8%和 35.3%,各组间的差异性非常显著。因此,他们认为新的分期系统对判断患者预后具有重要意义、可以作为患者咨询和术前规划的重要参考资料^[9]。

鼻内镜手术是治疗 NIP 的首选方法,利用 Krouse 和 Cannady 分型系统可以让患者在术后获得良好的肿瘤控制率。Mak 等^[10]研究发现,在多种 NIP 分型系统中 Han 和 Cannady 分期系统被用来评估术后复发情况具有重要价值。他们建议应该将分期系统应用到 NIP 患者管理中去,特别是

在判别是否需要额窦术后监护的患者时。

在我国,有部分专家认为 Kamel 提出的基于疾病来源的 NIP 分期系统更有利于指导临床工作^[11]。国内张罗教授团队^[12]提出了基于原发部位的 SNIP 分期方法:一期,肿瘤原发部位位于鼻腔内。二期包括 4 种亚型,1)肿瘤起源部位位于上颌窦筛窦(眶上筛房除外)及上颌窦上壁;2)起源部位位于上颌窦外侧及后壁;3)起源部位位于蝶窦(Sternberg's canal 内侧);4)起源部位位于额窦(面部中线至纸状薄层)。三期包括 6 种亚型,1)起源部位位于眶上筛房或上颌窦下壁;2)起源部位位于上颌窦前壁或内侧壁;3)起源部位位于蝶窦(Sternberg's canal 外侧);4)起点部位位于蝶窦、鼻中隔及双侧额窦;5)起始点位于额窦(纸状薄层至瞳孔中央);6)起点部位位于双侧额窦,突破额窦间隔。四期,肿瘤起点部位位于额窦外侧部分(瞳孔中央外侧)^[12]。他们认为采用上述分期方法可以帮助外科医生选择合适的内镜手术入路,以减少术后复发的风险。

3 NIP 治疗方案

手术切除是治疗 NIP 首选和最有效的治疗方式。手术方式可以分为鼻外入路手术,鼻内镜手术以及联合入路手术。如何选择手术入路、具体选择何种术式应该根据肿瘤的原发部位、范围等因素,特别是术前 CT/MRI 检查结果,综合考虑:肿瘤位于鼻腔、上颌窦内侧壁、筛窦和蝶窦是鼻内镜手术的适应证,如果肿瘤侵犯上颌窦内侧壁以外的窦腔、鼻泪管、眶纸板、颅底等区域则可考虑鼻内镜联合入路,必要时选择鼻外入路。这是因为鼻外入路手术视野开阔、整块切除肿瘤、肿瘤控制率高,但是创伤大、出血较多、部分患者术后遗留鼻面部瘢痕或畸形,对患者的生活质量带来较大的不良影响。

随着鼻内镜外科技术的提高、多角度内镜、多种角度器械以及鼻动力系统等离子刀的应用,鼻内镜手术已经成为治疗 NIP 的主要手段。目前局限于鼻腔和鼻窦的 NIP,甚至包括累及上颌窦前壁及后外侧壁、眶纸板、筛顶的肿瘤都可以通过鼻内镜手术切除,但是,如果肿瘤累及经鼻内镜无法到达或难以彻底切除的区域(例如额窦外侧部),或者侵犯到鼻窦以外,甚至已侵犯颅内,常常需要联合入路手术。鼻内镜下 NIP 切除术在肿瘤控制方面至少与传统的开放手术一样有效,并且避免了与传统开放方法相关的并发症、创伤更小^[13]。

虽然,NIP 的分期系统和手术方法越来越受到

人们的重视,但是,国内外的研究数据表明 NIP 的术后复发率在 10%~25.3%^[1]。并且,该肿瘤还具有一定的恶变率(5%~9%),其恶变后大部分为鳞状细胞癌^[14]。对于 NIP 恶变的患者建议采取扩大手术切除加术后放疗,但是,对于手术后放疗的作用还没有形成一致的见解。

4 小结与展望

综上所述,NIP 病因复杂,与多种因素有关。其中,HPV 感染与 NIP 的发生、发展、复发及恶变均存在一定的相关性。目前,NIP 发病机制尚未完全明确,有些机制有待于进一步研究。

为了降低切除肿瘤后的复发率,NIP 的分期系统越来越受到重视。近年来国内张罗教授团队提出的 SNIP 分期方法在国内外得到不断推广应用。鼻内镜下肿瘤切除已经成为治疗 NIP 的首选方案,但是术后复发率仍然较高、恶变病例也时有报道。目前,关于 NIP 复发及恶变的原因尚未明确,也没有可靠的、有预测价值的生物学标志物,从而无法在手术中或治疗过程中添加更多的干预措施。结合相关文献,可以推断 HPV 感染与 NIP 复发及恶变的相关研究将会成为该领域的研究热点和重点,也将会带来更多实用价值。进而可以预测:如何能够及时给予干预措施、减少 NIP 复发或者恶变将会成为临床上亟待解决的问题。换言之,如何筛选出较为准确预示 NIP 复发率高、易恶变的细胞因子或蛋白,并且探讨手术过程中着重扩大切除和/或结合药物治疗的可能性已经成为未来研究的热点。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Archang M, Chew L, Han AY, et al. Sinonasal papillomas: 10-year retrospective analysis of etiology, epidemiology, and recurrence[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(6): 827-834. DOI: 10.1177/19458924221116441.
- [2] Sunkara PR, Saraswathula A, Ramanathan M Jr. Etiology of sinonasal inverted papilloma: An update[J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2022, 7(5): 1265-1273. DOI: 10.1002/lio2.821.
- [3] Tsumura M, Makiyama S, Nishikori A, et al. Clinicopathologic Analysis of Sinonasal Inverted Papilloma, with Focus on Human Papillomavirus Infection Status[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 454. DOI: 10.3390/diagnostics12020454.
- [4] Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: a narrative review[J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 3(1): 54-58. DOI: 10.1016/j.wjorl.2016.11.004.
- [5] Nukpook T, Ekalaksananan T, Teeramatwanich W, et al. Prevalence and association of Epstein-Barr virus infection with sinonasal inverted papilloma and sinonasal squamous cell carcinoma in the northeastern Thai population[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 15: 43. DOI: 10.1186/s13027-020-00308-5.
- [6] Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110: 965-968. DOI: 10.1097/00005537-200006000-00015.
- [7] Han JK, Smith TL, Loehrl T, et al. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111: 1395-1400. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00015.
- [8] Kamel RH, Khaled A, Abdelfattah AF, et al. Surgical treatment of sinonasal inverted papilloma[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 30(1): 26-32. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000781.
- [9] Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, et al. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(7): 1283-1287. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31803330f1.
- [10] Mak W, Webb D, Al-Salihi S, et al. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems[J]. *Rhinology*, 2018, 56(4): 407-414. DOI: 10.4193/Rhin.18.039.
- [11] 杨宇, 余文兴, 赵春蓉, 等. 鼻内镜手术联合低温等离子射频消融术治疗鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的临床疗效及生活质量评价[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(12): 1092-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2022.12.005.
- [12] Meng Y, Fang G, Wang X, et al. Origin site-based staging system of sinonasal inverted papilloma for application to endoscopic sinus surgery[J]. *Head Neck*, 2019, 41(2): 440-447. DOI: 10.1002/hed.25435.
- [13] Nakayama T, Tsunemi Y, Kuboki A, et al. Prelacrimal approach vs conventional surgery for inverted papilloma in the maxillary sinus[J]. *Head Neck*, 2020, 42(11): 3218-3225. DOI: 10.1002/hed.26376.
- [14] Ferrel 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. DOI: 10.1016/j.amjoto.2022.103614.

(收稿日期 2022-08-28)

(本文编辑:石俊强)