DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.07.032
第22卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 7
688 2000年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2000

临床研究

文章编号:1000-5404(2000)07-0688-04

鼻及副鼻窦内翻性乳头状瘤临床病理及其与预后的关系

杨 景,柳凤轩 (第三军医大学附属西南医院病理研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨鼻腔内翻性乳头状瘤临床病理及其与预后的关系。方法 采用组织学观察、多参数统计学分析方法对43例鼻腔内翻性乳头状瘤的临床特点、病理形态及预后的相关性进行研究。结果 ①预后与患者的性别、年龄、病程及肿瘤发生部位无关($P>0.05$);②对临近骨质的侵犯、瘤细胞不典型增生程度及核分裂像多少与癌变关系密切($P<0.01$),但与复发无关($P>0.05$);③复发患者比不复发患者易于癌变($P<0.01$)。结论 瘤细胞不典型增生、核分裂像可能是预测内翻性乳头瘤癌变的指标。对邻近骨质的侵犯及复发是导致内翻性乳头状瘤癌变的重要因素。

关键词:鼻腔及副鼻窦;内翻性乳头状瘤;预后
中图法分类号:R739.6 文献标识码:A

The relationship of clinicopathology and prognosis of inverted papilloma in nose and paranasal sinuses

YANG Jing, LIU Feng-xuan (Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the relationship of clinical pathology with prognosis of papilloma in the nose and paranasal sinuses. Methods 43 cases of inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses were studied histopathologically and its multiple parameters were analyzed statistically. Results The prognosis was not correlated to the sex and age of the patient and the course and site of the tumor ($P>0.05$). The invasion to the adjacent bones, the degree of cellular atypia and the mitotic features were positively correlated to the malignant degeneration of the tumor ($P<0.01$) but not to the rate of recurrence ($P>0.05$). A recurrent papilloma was easier to progress than a primary tumor ($P<0.01$). Conclusion Cellular atypia and mitotic features might serve as indices for the malignant degeneration of papilloma. Invasion to the adjacent bones and recurrence after surgery are easy to lead to malignant changes of the tumor.

Key words: nose; paranasal sinus; papilloma/inverted; prognosis

内翻性乳头状瘤是发生于鼻腔及副鼻窦粘膜的少见肿瘤,约占鼻腔肿瘤的0.5%~4%[1],以潜在的复发和癌变倾向为其特征。探讨影响其预后的因素一直是临床及病理医师关注的焦点。本研究着重从43例内翻性乳头状瘤的临床特点、病理形态出发,采用多参数统计学分析,以探讨临床病理与预后之间的关系,并初步分析影响该肿瘤预后的各种因素及其相互联系,旨在提高对该肿瘤的临床病理特点的认识,进一步提高其诊治水平。

1 材料和方法

1.1 临床资料

我院1960年4月至1998年4月鼻腔及副鼻窦内翻性乳头状瘤手术切除的标本43例,男性30例,女性14例,男:女约为2:1。患者年龄在21~73岁之间,平均为48.47岁。40岁以上患者有38例,40岁以下有6例。发病部位依次为鼻腔、上颌窦、筛窦、鼻中隔。单发于鼻腔者32例,副鼻窦者2例,鼻中隔者2例,多发性生长者(双鼻腔或鼻腔及副鼻窦均有发生)7例,其中伴有骨质破坏者有5例。临床表现为鼻阻、鼻痒、流涕、鼻衄,部分患者可伴有头痛、嗅觉减退。鼻内窥镜检查见鼻腔、副鼻窦或鼻中隔处充填有息肉样物或结节状突起。获得随访结果者21例,随访时间1月至20年。其中复发者15例(复发1次有10例,复发2次有2例,复发4次有3例),复发伴有癌变者6例,有1例伴有脑转移。

作者简介:杨 景(1973—),女,四川省泸州市人,硕士研究生,医师,主要从事临床肿瘤病理方面的研究。电话:(023)68752695

收稿日期:1999-05-12;修回日期:2000-03-07

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　组织学观察和特殊染色方法

43 例已切除的肿瘤组织标本经 10% 福尔马林溶液固定, 常规石蜡包埋切片, HE 染色、Foot 网状纤维染色及光镜观察。将每例切片根据瘤细胞不典型增生程度分为轻、中、重 3 级, 选择瘤细胞生长活跃区计 10 个高倍视野(× 400 倍)的核分裂像数, 并观察瘤组织有无出血坏死。

1.3　统计学方法

所有计数资料均采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　21 例鼻腔内翻性乳头状瘤随访资料, 见表 1

2.2　病理观察

2.2.1　大体检查　　肿瘤组织为大小不等的肿块, 最大者 5.5 cm× 5 cm× 2 cm, 多数直径为 2~3 cm, 表面呈灰白色及灰红色、较粗糙、细颗粒状, 切面质软或中等, 可见有蜂窝状及出血区, 并有深浅不等的陷沟状裂隙。

2.2.2　光镜观察　　各例肿瘤组织均可见瘤细胞呈不同程度地增生、上皮增厚, 部分上皮成份向下伸入间质呈内翻性分枝状生长, 形成实性、梁状上皮团及大小不等的隐窝, 或向外呈乳头状生长, 细胞层次明显增多, 见图 1。经 Foot 网状纤维染色显示基底细胞排列整齐, 基底膜完好, 见图 2。隐窝及上皮中心可见角化物、脱落的上皮成份及退变坏死和渗出物。上皮层部份区域可见假复层纤毛柱状上皮、移行上皮、化生的鳞状上皮, 见图 3。并可见其相互移行、同时并存。核分裂像多见于基底部细胞, 其间散在分布有单个或小簇状的粘液细胞。同时, 在各例瘤组织中的间质血管有程度不一的增生、充血、出血和急慢性炎症反应。瘤细胞呈现程度不等的异型增生, 在本组 43 例中, 不典型增生者轻度有 20 例, 核分裂像为 0~7 个; 中度有 21 例, 核分裂像为 0~25 个; 重度有 2 例, 核分裂像达到 9~15 个。21 例获得随访结果, 其不典型增生轻度 5 例, 中度 14 例, 重度 2 例, 核分裂像计数随着不典型增生程度的增加而呈上升趋势。瘤细胞异型性明显, 核浆比例增加, 核大小不等、深染、核分裂像增多, 排列极向消失, 突破基底膜向间质浸润性生长者, 视为癌变, 见图 4。本组资料中有 6 例癌变, 核分裂像较不典型增生者显著增多, 其中 5 例均在 10 个以上。

表 1　21 例鼻腔内翻性乳头状瘤的临床特点、病理形态与预后的关系

Tab 1　Relationship between clinical features, pathological morphology and prognosis of 21 cases of nasal inverted papilloma

	No.	No. of recurrence	(%)	No. of malignant changes	(%)
Sex					
male	15	12	(80%)	4	(26.67%)
female	6	3	(50%)	2	(33.33%)
Age					
> 40	19	14	(73.68%)	6	(31.58%)
< 40	2	1	(50%)	0	(0%)
Course(Y)					
> 4	7	6	(85.71%)	1	(14.29%)
< 4	14	9	(64.29%)	5	(35.71%)
Focus					
Unifocal	15	11	(73.33%)	5	(33.33%)
Multicentric	6	4	(67.67%)	1	(16.67%)
Bone invasion					
With	5	4	(80%)	4	(80%)
Without	16	11	(68.75%)	2	(12.5%)
Dysplasia					
Slight	5	3	(60%)	0	(0%)
Moderate	14	10	(71.43%)	4	28.5%)
Marked	2	2	(100%)	2	(100%)
Mitoses(/10HP)					
0~2	10	5	(59%)	0	(0%)
2~10	7	6	(85.71%)	2	(28.57%)
> 10	4	4	(100%)	4	(100%)

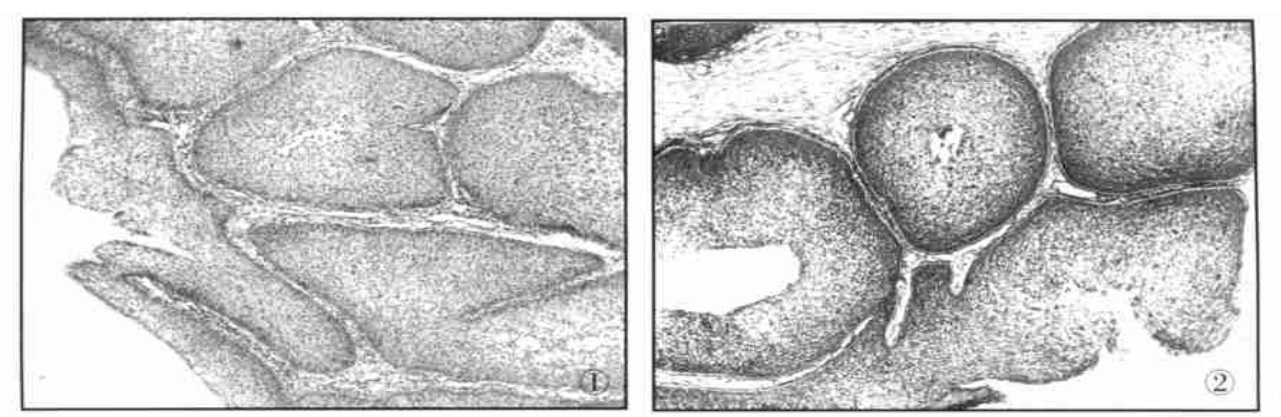


图 1　肿瘤上皮层增厚, 向间质内呈内翻性生长, 形成大小不等的隐窝　(HE× 66)

Fig 1　The neoplastic epithelia thickened and grew inward into the underlying stroma. Formation of many crypts with different sizes　(HE× 66)

图 2　瘤组织网状纤维染色, 见基底膜完整, 基底细胞排列规则　(Foot× 66)

Fig 2　Basement membrane intact with regular arranged basal cells by RF stain　(Foot× 66)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net



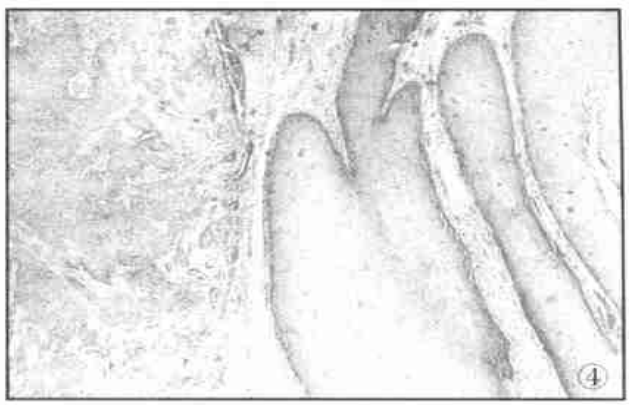


图 3 瘤组织由呼吸假纤毛柱状上皮、移行上皮及化生的鳞状上皮细胞构成 (HE× 100)

Fig 3 Neoplastic tissue consibt of respiratory pseudostratified ciliated columnar, transitional and metaplastic squamous epithelial cells (HE× 100)

图 4 肿瘤部分区域(图左侧)瘤细胞排列极向消失, 基底膜破坏, 瘤细胞呈浸润性生长, 显示已恶变 (HE× 40)

Fig 4 Part of the neoplasm (left) show malignant changes including loss of polarity, destruction of the basement membrane and invasive growth (HE× 40)

3 讨论

鼻腔及副鼻窦内翻性乳头状瘤多年来已被确定为真性良性肿瘤[1], 对其病因学和发病学的研究日趋深入[2], 但对于该肿瘤的复发及恶变倾向的研究一直在不断探索之中。本研究着重对以往文献报告缺乏的临床病理表现进行多参数统计学分析, 以探讨影响预后的种种因素以及其中部分因素间的相互关系。

3.1 一般临床特点与预后的关系

内翻性乳头状瘤多见于男性, 以中、老年人居多, 发病缓慢, 已成共识[3]。但性别、年龄、病程与预后的关系未见相关报道。在本组有随访资料的 21 例中, 从复发率看来, 男性高于女性, 而癌变率相反; 高龄者则复发与癌变率均高于低龄者, 但结果显示复发与癌变倾向在性别及年龄上差异不显著($P> 0.05$), 也与病程长短无关($P> 0.05$)。

3.2 病理形态与预后的关系

肿瘤的大小、生长范围及有无邻近组织的侵犯从一定程度上反映了肿瘤生长率和生物学行为的良恶性及其程度。故体积大、多中心性生长的内翻性乳头状瘤常伴有副鼻窦骨质、上颌骨及牙槽骨的破坏。本研究结果表明: 复发与癌变不因肿瘤的生长范围(单发或多发)而异($P> 0.05$), 而对骨质的侵犯虽不能预示复发的可能, 却可明确提示有癌变倾向($P< 0.01$)。

有关不典型增生及核分裂像的多少与预后的关系多年来众说纷纭。有的作者认为不典型增生及核分裂像不能作为复发与癌变的指标[4,5], 而有的作者则认为与预后密切相关[6]。本研究资料对细胞不典型增生程度及细胞核分裂像数分别进行分析, 发现不典型增生程度的高低与核分裂像的多少并不能预示肿瘤将来会复发, 但在癌变发生机率上有显著差异($P< 0.01$), 尤其表现在轻度不典型增生与中、重度不典型增生、少量核分裂像(0 ~ 2/ HP)与较多核分裂像(> 2/ 10HP) 之间。这一结果提示不典型增生及核分裂像可作为癌变指标而与复发无关, 并显示了癌变倾向随着不典型增生程度和核分裂像的增加而增大, 同时也证实了细胞生长活跃程度增加最终会导致癌变。

复发与癌变的关系一直备受注目。从本组有初发及复发资料的 5 例中可看出复发者生长范围明显扩大, 由单发发展为多发者占 3/5, 细胞异型性增加, 核分裂像增多(3/ 5), 有 4 例在复发第一次即出现局部癌变。由此可见一次复发可导致多次复发, 而复发肿瘤由于细胞异型性及核分裂像数增加而最终导致原位癌和局部癌变的形成。从统计结果看来, 复发是导致癌变的一个重要因素($P> 0.01$)。但它并非唯一的因素, 在复发病例中有连续复发 4 次、病程长达 10 年未癌变者, 也有第 1 次就癌变的病例。因此虽然在复发与癌变同步或异步发生上存在争议[3], 但本研究资料结果支持复发与癌变同时存在同步和异步的发生方式。这与 Weissler[4]、Lesperance[7] 等人研究结果相似。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献:

[1] Plinkert P K, Ruck P, Baumann I, *et al*. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses-diagnosis, surgical procedure and studies of cytokeratin profile[J]. Laryngorhinootologie, 1997, 76(4): 216—224.

[2] Harris M O, Beck J C, Lancaster W, *et al*. The HPV 6 EL/E7 transforming genes are expressed in inverted papilloma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 118(3 Pt1): 312—318.

[3] Segal K, Atar E, Mor C, *et al*. Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses[J]. Laryngoscope, 1986, 96(4): 394—398.

[4] Weissler M C, Montgomery W W, Turner P A, *et al*. Inverted papilloma[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1986, 95(3 Pt1): 215—221.

[5] Christensen W N, Smith R R. Schneiderian papillomas: a clinico-pathologic study of 67 cases[J]. Hum Pathol, 1986, 17(4): 393—400.

[6] Nielsen P L, Buchwald C, Nielsen L H, *et al*. Inverted papilloma of the nasal cavity, pathological aspects in a follow-up study[J]. Laryngoscope, 1991, 101(10): 1 094—1 101.

[7] Lesperance M M, Esclamado R M. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma[J]. Laryngoscope, 1995, 105(2): 178—183.

（编辑　冷怀明）

（上接 687 页）

2　结果

2.1　免疫组化染色

HS 组 NGF 阳性颗粒分布广、密度高、着色浓尤其是真皮乳头层及成纤维细胞聚集处最为明显, 表皮基底层亦可见较多的阳性颗粒。非增生性瘢痕组及正常皮肤组 NGF 阳性颗粒少, 染色淡, 主要分布于表皮基底层及小血管, 皮肤附件周围, 真皮层极少见到。

2.2　图像分析

组织内NGF 阳性颗粒分布面密度见表 1。

表 1　**NGF** 阳性颗粒分布面密度($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	面密度
HS　　组	0.180±0.054**
非增生性瘢痕组	0.021±0.007
正 常 皮 肤 组	0.017±0.04

**: $P<0.01$ 与正常皮肤组及非 增生性瘢痕组比较

3　讨论

动物实验证实, 局部注射 NGF 可导致与创面愈合的细胞反应相似的一系列细胞浸润[5]。还有人证实, 局部应用 NGF 可以促进创面愈合, 并认为这是 NGF 趋化、活化免疫、炎性细胞, 促使后者释放多种促进胶原等细胞外基质合成的细胞因子和炎性介质的结果。有证据表明HS 中存在神经纤维严重再生不全这一环境。我们推测, 在该环境下, 受机体反馈调节局部的靶细胞合成大量 NGF, 使 NGF 维持在较高水平, 持续高水平的 NGF 趋化并活化免疫及炎性细胞, 使其释放大量的细胞因子和炎症介质, 细胞因子和炎症介质一方面作用于成纤维细胞, 促进其合成胶原等细胞外基质, 另一方面又直接或间接抑制基质的降解, 从而导致 HS 形成。本结果发现, HS 组织中 NGF 阳性颗粒显著高于非增生性瘢痕和正常皮肤, 且在真皮乳头层及成纤维细胞聚集处最为明显, 而这些部位正是 HS 增生活跃的部位。经图像分析处理差别显著($P<0.01$)。非增生瘢痕组阳性颗粒的面密度虽较正常皮肤组略有增加, 但差别不显著($P>0.05$)。

当然, 仅凭 HS 中 NGF 水平升高这一点并不能充分说明 NGF 在 HS 的形成中发挥重要作用。我们另有实验证实, NGF 可以促进创面上皮化愈合后局部的免疫、炎性细胞浸润和胶原沉积(待发表), 这也为 NGF 在 HS 的病理性胶原代谢中发挥重要作用提供了一个实验依据。

关键词: 神经生长因子; 增生性瘢痕

中图法分类号: R619.6　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Castagnoli C, Trombotto C, Ondie S, *et al*. Characterization of T-cell subsets infiltrating post-burn hypertrophic scar tissues[J]. Burns, 1997, 23(7-8): 565—572.

[2] 赵烨德, 牛星焘, 肖军军. 巨噬细胞、T 淋巴细胞在增生性瘢痕组织中的分布研究[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1997, 13(6): 446—448.

[3] Crowe R, Parkhousc N, Mcgrouther D, *et al*. Neuropeptide containing nerves in painful hypertrophic human scar tissue[J]. Br J Dermatol, 1994, 130(4): 444—452.

[4] 程　违, 李春德. 免疫生理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1993. 60—61.

[5] Matsuda H, Koyama H, Sato H, *et al*. Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: accelerating effects in normal and healing impaired diabetic mice[J]. J Exp Med, 1998, 187(2): 297—306.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net