

鼻腔 – 鼻窦内翻性乳头状瘤临床及其相关研究进展

梁青壮,李德志,徐震纲 综述;吴跃煌 审核

(北京协和医学院 中国医科院肿瘤医院 头颈外科,北京 100021)

关 键 词:鼻腔 – 鼻窦;内翻性乳头状瘤;临床
中图分类号:R739. 62 文献标识码:C 文章编号:1007 – 1520(2015)01 – 0080 – 05

鼻腔 – 鼻窦内翻性乳头状瘤 (nasal inverted papilloma, NIP) 起源于鼻腔 schneiderian 上皮,是一种少见的鼻腔 – 鼻窦良性肿物,具有局部侵犯、易复发、可恶变的特点。明确 NIP 的病因、治疗以及复发和恶变的特点,一直是临床上的研究热点。

1854 及 1855 年, Ward^[1] 及 Billroth^[2] 首先报道了这种病变。然而,直到 1938 年, Ringertz 等^[3] 才确定了本病的组织学特性和临床特点。即上皮内翻性生长侵入间质,但基底膜完整;可为多中心性,并有局部侵犯,术后易复发;与鼻腔 – 鼻窦鳞癌相关。自此,近 60 年间,本病的名称一直没有得到统一。1991 年,世界卫生组织将鼻腔 – 鼻窦乳头状瘤分为 3 种,即外翻性(everted or exophytic)乳头状瘤,柱状细胞型或嗜酸性细胞型(cylindrical or oncocytic)乳头状瘤,内翻性(inverted)乳头状瘤^[4]。

有大宗病例的研究显示,NIP 占全部鼻腔 – 鼻窦肿物的 0.5% ~ 7%,同时,占全部鼻腔 – 鼻窦乳头瘤的 70%。本病发病年龄一般为 40 ~ 70 岁,中位年龄 54 岁,儿童罕见。本病具有明显男性发病倾向,男:女为(3 ~ 5):1,但无明确的种族倾向^[5-7]。

1 NIP 病因学

NIP 致病因素至今不明确。长期以来,吸烟、过敏、慢性鼻炎鼻窦炎、空气污染及化学物质等因素均曾被关注,但迄今没有任何研究能认定前述因素能引起 NIP^[8-10]。而作为一种乳头状瘤,本病一直被怀疑与病毒感染相关。多项研究虽未在光镜及电镜下发现肿物细胞内含病毒包涵体^[4],但利用原位杂交和 PCR 等方法已经证实 HPV 的基因组存在于部

分病例的肿瘤细胞内,较为多见的是 HPV-6、HPV-11,也曾发现过 HPV-16 及 HPV-18^[8-10],但感染率报道差别较大(0 ~ 100%)^[11-13]。通过 PCR 法尚可发现 65% 的肿瘤标本中含 EBV DNA,但原位杂交并未显示感染证据,推测可能为肿物中含有部分被 EBV 感染的淋巴细胞所致^[4]。

2 NIP 病理学

NIP 大体色泽上呈灰白色到粉红色之间,质中到质硬,表面呈颗粒样或息肉样。组织学特点是上皮成分为向基质内呈内翻性增生,基底膜完整,瘤组织上皮多为移行细胞或鳞状细胞,少数情况下为呼吸性上皮细胞,镜下见上皮赘生物内翻侵入其基质界面内,缺乏嗜红细胞,基质黏膜样水肿,研究认为,NIP 复发与否与肿瘤大小、发病部位、鳞状上皮分裂指数等病理参数有关。肿物表面可被覆纤毛柱状上皮,但浆液腺与嗜酸性细胞明显减少。10% ~ 20% 的病例肿物表面可出现局部角化,5% ~ 10% 可见局部异型性,有丝分裂像可见,但小于 2 个/HP。这并非恶性证据,但提示需对肿物进行全面评估^[4,8]。

3 NIP 临床表现

NIP 一般单侧鼻腔内可见息肉样物,双侧起病者罕见,如为双侧需考虑是否为单侧病变破坏鼻中隔蔓延至对侧^[14]。鼻塞是最常见的症状,根据既往的研究,较为常见症状包含流涕、鼻出血、嗅觉丧失、头痛、溢泪。如侵犯至眶内或皮下者可有复视、突眼和面部麻木等症状。

影像学上,鼻腔及鼻窦内翻性乳头状瘤虽无特异 CT 表现,但 CT 影像与手术所见对比显示,它能较准确判断肿瘤的侵及范围,因此是 NIP 术前必要

作者简介:梁青壮,男,硕士研究生在读。
通信作者:吴跃煌,Email: yuehuangwu@hotmail. com

检查^[15]。肿物可原发于鼻腔-鼻窦的任何区域,如鼻外侧壁(82%)、上颌窦(53.9%)、筛窦(31.6%)、鼻中隔(9.9%)、额窦(6.5%),蝶窦(3.9%)相对少见^[16]。其他罕见原发部位尚有中耳乳突、咽、鼻咽、泪囊,并有可能发生于鳃裂囊肿壁上^[4]。NIP的根蒂部位与CT中的骨质增生一致性较高,因此可根据骨质破坏或移位间接判断肿瘤来源,并有助于术前评估肿瘤范围^[17]。当肿物侵犯范围尚局限时,可见鼻腔和(或)鼻窦区域软组织密度影,有时难以与鼻息肉甚至附近正常软组织鉴别。当疾病进展、对周围黏膜和骨质产生压迫时,可缓慢的发生周围结构的重塑,尤其是骨质的破坏与吸收,多见于上颌窦内侧壁与纸样板,有时需与鼻腔-鼻窦恶性肿瘤相鉴别。值得一提的是,由于筛板呈疏松筛状结构,当肿物向上方生长,可经筛板孔道生长入颅内,如伴有筛板骨质的重塑,难与恶性肿瘤侵犯颅内相鉴别^[18],有研究认为非增强MRI、静态和动态对比增强MRI有利于该肿物与恶性肿瘤的鉴别,T2WI或增强T1WI上呈较规整的栅栏状外观是典型征象,形态不规整可能提示伴发恶变^[19]。

4 NIP 临床治疗

4.1 手术治疗与复发

手术切除为本病的首选治疗方式已成共识。早年间,本病的治疗多是采用鼻内息肉切除术,复发率高达40%~78%,以现在的观点来看,其本质为切缘不净导致。随着对本病的深入了解,学界意识到只有完整切除肿物才能达到长期控制本病的目的。因为大多数NIP起源于鼻外侧壁,因此至少包含整个上颌窦内侧壁切除的手术才是合适的。鼻侧切开术能完整暴露鼻侧壁,因手术切口易于调整,即便是对于复杂或侵犯广泛的病例,仍能良好暴露术野。Lawson等^[20]认为鼻侧切术可良好暴露鼻腔、鼻窦肿物,大多NIP应行该术式。面中部脱套入路能达到相同的术野暴露,又能避免面部切口瘢痕,因此也是一个较好的选择,但手术相对复杂。对于病变范围大,肿物侵蚀鼻窦壁,进入翼腭窝或颞下窝的情况,上颌骨掀翻入路也可以保证肿物彻底切除。经上述术式治疗,文献报道的复发率在10%~14.3%之间^[21-22]。

1981年,首次有文献报道经鼻内镜治疗本病,自此,鼻内镜下治疗NIP的研究逐渐展开。随着鼻

内镜技术的不断发展,医师对其操作不断熟练,近年文献报道经鼻内镜切除NIP的术后复发率为12%~14%^[23-24],与传统鼻侧切等开放式手术比复发率无统计学差异,并且具有创伤小、美观、术后恢复时间短等优点。肿瘤较小,局限于鼻腔、筛窦中后部及上颌窦窦口周围,采取鼻内镜手术可良好地暴露肿物,切除效果明显^[25],局限于蝶窦病变,鼻内镜下鼻腔径路联合切割吸引器行微创手术是一个安全有效的手术方式^[26]。位于上颌窦内的肿物可行鼻内镜下通过鼻腔外侧壁切开并保留鼻泪管和下鼻甲进入上颌窦^[27],可达到良好的暴露并取得良好的近期疗效。对于侵犯骨质需要切除上颌骨内侧壁的患者,传统做法是鼻侧切开,但近期有国外学者认为可行鼻内镜下上颌骨部分切除术,明视下以不同角度内镜整块切除上颌窦内侧壁、鼻腔内肿瘤组织、全部或部分筛窦、钩突、下鼻甲、鼻泪管,同样可以达到良好的效果^[28]。上述方法的切除范围包括了鼻泪管和下鼻甲,给患者术后的生活质量造成了一定影响。Nakayama等^[29]设计了经梨状孔后缘鼻侧壁切口、掀翻部分下鼻甲黏膜并固定于鼻中隔的手术方式,该术式不仅于鼻内镜下完整切除了上颌窦内侧壁,也保留了部分下鼻甲和鼻泪管,使患者术后生活质量有了明显提高。额窦和额隐窝区域狭小,解剖复杂,并且与颅内及眶内容物的关系密切,是具有挑战性的区域。对于额窦的内翻性乳头状瘤,单独使用鼻内镜技术有一定的限制,传统的治疗方案为骨成形额窦切开术,可以较大范围的暴露肿物,提供良好视野,但会在额面部留下瘢痕,影响美观。为了使鼻内镜技术更好的应用于额窦区域肿物,Draf教授^[30]将鼻内镜下额窦的处理方式分为了3种:①Draf I型,小心将中鼻甲内移,对于泡样中鼻甲或者中鼻甲息肉样变者则可以去除部分中鼻甲,完全切除钩突,开放鼻丘气房,阻塞引流的额隐窝气房全部切除,如果只有额窦病变,可以保留筛泡,如果还有其他鼻窦病变,可以先进行上述鼻窦的开放,最后再进行I型额窦开放,保护额窦引流通道的黏膜;②Draf II型,又分为IIA和IIB型。IIA型适用于开放筛气房后额窦引流通道的较大者,开始步骤为暴露额窦窦口,用刮匙或电钻去除纸样板和中鼻甲之间的额窦底壁。IIB型的手术范围是向内侧扩大到鼻中隔处,保护黏膜;③Draf III型,即改良的Lothrop术式,在鼻内镜下进行额窦底壁切除,通过完成双侧的IIB型手术后,去除鼻中隔上部和额窦中隔下部,从而形成一个较大的额窦和鼻腔相连的通道。对于部分累

及额窦及其引流通道的 NIP,鼻内镜下应用 Draf III 型途径可取得良好的近期疗效^[31]。另外,对于复发性额隐窝伴/不伴额窦内侵犯 NIP,在技术熟练和严格适应证基础上,结合专用额窦手术器械,经 Draf II、Draf III 型途径,可彻底切除额窦内病灶^[32]。鼻内镜下手术操作时,寻找到 NIP 根蒂附着点有利于完整切除肿物,根蒂位于不同部位的比例约为:上颌窦(42%),筛窦(18%),鼻腔(15%),中/下鼻甲(12%),额窦(10%),蝶窦(1.5%)和筛状板(1.5%)^[33]。低温等离子射频消融技术的使用不仅可以控制复发率,而且有利于鼻腔黏膜恢复^[34]。有学者在鼻内镜下治疗了 10 例 NIP 恶变鳞癌和 17 例原发鼻腔-鼻窦鳞癌,其预后结果无统计学差异^[35]。但也有学者并不完全认同内镜下治疗效果,Pasquini 等^[36]曾报道 89 例病例,认为 Krouse 分期下 I、II 期及部分经选择的 III 期病例均可经鼻内镜达到满意的切除,然而,对于 Krouse 分期 IV 期或恶变病例内镜下肿物切除效果不佳。

4.2 NIP 放射治疗

放疗对于良性病变的治疗作用长期以来一直充满争议,Gomez 等^[37]认为,对于 NIP 不能彻底切除、多次复发、伴恶变及不适合手术的患者可予放疗。针对 NIP 放疗效果的讨论,目前相关文献包含的病例数虽较少,但尚未观察到放疗诱发恶变,似乎可减少部分学者对放疗有诱发恶变可能的顾虑,Weissler 等^[38]报道过复杂良性病变手术加放射治疗可提高控制率。然而,目前尚无大样本研究,放疗对良性病变的作用及能否诱发恶变有待进一步探索。

5 NIP 恶变

文献报道,NIP 的恶变率为 2%~27%^[24]。恶变与良性病灶的关系分为 3 种:①NIP 中混有小灶恶性成分;②同步肿瘤:癌与 NIP 同时存在,无明确证据表明癌起源于 NIP;③异步肿瘤:在 NIP 切除术后一段时间出现在原肿物附着床上的癌。Barnes 等^[11]在一份总结 1390 例本疾病的报道中,共有 150 例恶变,其中,同步肿瘤和良性肿瘤混合小灶癌共占 69%,异步肿瘤占 31%,从 NIP 发生至恶变中位时间约为 63 个月(6~153 个月)。

既往学界认为肿瘤多次术后或复发后易恶变,但至今没有文献指出具体的手术或复发次数与恶变的关系。事实上,迄今没有可靠证据表明某一项临床或病理发现与 NIP 恶变有直接的关系。性别、额

窦起源、术式、肿物的侵袭性及环境因素与恶变的关系时有讨论,且有文献指出吸烟可促使肿物恶变^[39],但缺乏足够文献支持。

有研究表明 HPV 感染可导致 NIP 恶变,HPV-DNA 整合到宿主细胞 DNA 中将引起 E6、E7 蛋白高表达,可诱发正常上皮细胞向不典型增生转化,并进一步发展^[40-41]。已知的 HPV 类型约 100 余种,但仅少量类型与其恶变有关。高危型病毒中,Hwang 等^[42]认为 HPV16 感染率为 40%(2/5),Katori 等^[43]在其良性 NIP 和恶变后的病例中 HPV16 和 HPV18 中感染率为 31%,恶变病例中感染率为 50%,不典型增生及癌变的病例中高达 67%。Beck 等^[44]在 NIP 癌变病例中 HPV 的检出率高达 100%(3/3)。这些结论为进一步大样本研究提供了基础。

临床上较多学者希望发现可预测或提示 NIP 进展甚至恶变的指标来指导治疗方案,p16 蛋白状态和 HPV-DNA 状态具有较好的一致性,即 p16 蛋白是 HPV 稳定可靠的替代指标,Lin 等^[45]认为 p16 表达与 NIP 恶变密切相关,国内学者 Zhao 等^[46]亦认为,p16 蛋白与 NIP 的发生、发展密切相关。另外,Katori 等^[47]在研究中发现,正常鼻黏膜组、NIP 伴轻度不典型增生组、NIP 伴重度不典型增生组及 NIP 伴恶变组中,通过免疫组化检测 p21 和 p53 蛋白的表达阳性率随疾病进展而增高,该作者认为这两项指标可作为临床上判断 NIP 会否继续进展的指标。Oncel 等^[48]首次提到 p63 在 NIP 与鼻腔鳞癌中表达较高,可能有一定临床意义。

对于 NIP 恶变的治疗,大多数学者倾向于以手术治疗为主的综合治疗方案。Lewis 等^[49]认为综合治疗应以手术治疗为主,吴跃煌等^[32]亦认为鼻腔筛窦癌放疗+手术优于单纯放疗或单纯手术,而 Hug 等^[50]报道单纯的放射治疗应用于 18 例恶变病例中,其中 15 例患者在 3 年的随访过程中肿物有良好控制。文献报道中,中位剂量一般为 60Gy,常规分割与超分割均可见。根据 NCCN 鼻腔-鼻窦恶性肿瘤指南,推荐剂量为原发灶 60~66 Gy,2 Gy/次,周一至周五每日 1 次。NIP 恶变肿物颈部转移率较低^[51],对颈部转移的患者应行功能性颈清扫并行术后放疗;而对于无颈部转移的患者,则不必行预防性颈清扫。

NIP 恶变的预后各家报道不一,多数倾向于其预后好于原发鼻腔-鼻窦鳞癌。但包含大宗病例的研究 40 年来并不多见,大多数研究都不能排除选择偏倚的影响。一项包含 76 例恶性病变的荟萃分析

指出,该病中位生存期约为126个月,多数死亡病例发生于治疗后3年,1、2、3年生存率分别为80%、71%、63%^[52]。国内于焕新等^[53]对NIP恶变病例预后报道为5年生存率72.5%,中位生存时间62.2个月,但因例数少,存在较大偏倚,其结论尚需进一步验证。另外,HPV的感染情况和p16、p21、p53等蛋白的表达对本病预后的影响研究缺乏报道。

鉴于本病较高的恶变可能性,部分学者认为应将NIP定义为交界性病变。遵循早期发现、早期诊断、早期治疗这一恶性肿瘤的治疗原则,长期随访对于本病及其恶变的治疗与改善预后尤为重要。一旦发现NIP恶变,开放性大范围手术切除则成为首选治疗。

6 总结与展望

NIP起源于鼻腔,是一种少见的鼻腔-鼻窦良性肿物,具有局部侵犯、易复发、可恶变的特点。一般表现为单侧鼻腔内见息肉样物,鼻塞是其最常见症状。手术治疗是治疗该病的首选方式,其中包括上颌窦内侧壁切除的鼻内侧切除术是经典术式,近年来鼻内镜辅助下鼻腔肿物切除术对I、II期及部分III期的病例也有良好的效果,但部分浸润较深的III、IV期及恶变的病例鼻内镜下是否可取得良好效果有待进一步研究。对于NIP恶变的治疗,大多数学者倾向于以手术联合放疗的综合治疗方案。HPV感染可能是促使NIP发生不典型增生甚至恶变的病因之一,其中HPV6、HPV11、HPV16、HPV18在较多的研究中得到证实,通过免疫组化检测p16、p21、p53等蛋白的表达对其恶变的过程有一定的预测意义,有望对临床治疗有指导意义,为今后研究影响NIP恶变及预后的相关因素提供了思路 and 方向。

参考文献:

- [1] Ward NA. mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London :London hospital[J]. Lancet,1854,35(2):480-482.
- [2] Billroth T. Ueber dem Bau der, Schleimpolyp[J]. G. Reimer Berlin,1855,80(15):11.
- [3] Ringertz N. pathlogy of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla[J]. Acta Otolaryngol Suppl,1938,27(11):31-42.
- [4] 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.
- [5] Lawson W, Ho BT, Shaari CM, et al. Inverted papilloma; a report of 112 cases[J]. Laryngoscope, 1995,105(3 Pt 1):228-288.
- [6] Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses;a clinicopathological study of 315 cases[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,1971,80(2):192-206.
- [7] Oikawa K, Furuta Y, Itoh T, et al. Clinical and pathological analysis of recurrent inverted papilloma[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,2007,116(4):297-303.
- [8] Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma; a 25-year study [J]. Laryngoscope, 1994,104(5 Pt 1):582-605.
- [9] Moon IJ, Lee DY, Suh MW, et al. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma[J]. Am J Rhinol Allergy, 2010,24(5):325-329.
- [10] Som ML, Wittchell IS. True papilloma of the nasal cavity[J]. N Y State J Med, 1957,57(9):1634-1636.
- [11] Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck[J]. Mod Pathol,2002,15(3):279-297.
- [12] 卢山珊,徐纪为,黄卡特,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中人乳头状瘤病毒感染与生物学行为的关系[J]. 中华医学杂志, 2007,87(19):1342-1344.
- [13] Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer[J]. Cancer Res, 1993,53(15):3579-3584.
- [14] Salomone R, Matsuyama C, Giannotti FO, et al. Bilateral inverted papilloma: case report and literature review[J]. Braz J Otorhinolaryngol,2008,74(2):293-296.
- [15] 李健,文卫平,杨智云,等. 鼻腔及鼻窦内翻性乳头状瘤临床分期中CT的作用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2005,12(3):135-137.
- [16] Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy[J]. Am J Otolaryngol,2001,22(2):87-99.
- [17] 叶菁,周文胜,江红群,等. CT中骨质变化对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的诊断价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009,44(2):141-144.
- [18] Yousem DM, Fellows DW, Kennedy DW, et al. Inverted papilloma: evaluation with MR imaging[J]. Radiology,1992,185(2):501-505.
- [19] 杨本涛,王振常,刘莎,等. 鼻腔及鼻窦内翻性乳头状瘤的MRI诊断[J]. 中华放射学杂志,2008,42(12):73-81.
- [20] Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence[J]. Head Neck Pathol,2008,2(2):49-59.
- [21] Gu FM,Zhang LS. Clinical outcomes of endoscopic and open resection of recurrent sinonasal inverted papilloma[J]. J Cranifac Surg,2014,25(3):1090-1093.
- [22] 金斌,董频. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的手术治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2005,11(1):73-76.

- [23] Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma; an analysis of 160 cases[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(9): 1548 – 1556.
- [24] Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, et al. Sinonasal inverted papillomas; recurrence, and synchronous and metachronous malignancy [J]. *J Laryngol Otol England*, 2007, 121(9): 857 – 864.
- [25] Klimek T, Atai E, Schubert M, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses; clinical data, surgical strategy and recurrence rates [J]. *Acta Otolaryngol*, 2002, 1(20): 262 – 272.
- [26] 李幼珍, 李彩云, 赵侃, 等. 孤立性蝶窦病变的临床诊断与微创手术[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2005, 11(2): 123 – 126.
- [27] 周兵, 韩德民, 崔顺九, 等. 鼻内镜下鼻腔外侧壁切开上颌窦手术[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(10): 743 – 748.
- [28] Mohanty S, Gopinath M. Endoscopic Medial Maxillectomy Breaking New Frontiers [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(1): 26 – 28.
- [29] Nakayama T, Asaka D, Okushi T, et al. Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct [J]. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2012, 26(5): 405 – 408.
- [30] Draf W. Surgical treatment of the inflammatory diseases of the paranasal sinuses. Indication, surgical technique, risks, mismanagement and complications, revision surgery [J]. *Arch Otorhinolaryngol*, 1982, 235(1): 133 – 305.
- [31] Gotlib T, Krzeski A, Held-Ziolkowska M, et al. Endoscopic transnasal management of inverted papilloma involving frontal sinuses [J]. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 2012, 7(4): 299 – 303.
- [32] 周兵, 张罗, 刘华超, 等. 复发性额隐窝内翻性乳头状瘤经鼻内镜手术[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13(9): 590 – 595.
- [33] Schneyer MS, Milam BM, Payne SC. Sites of attachment of Schneiderian papilloma; a retrospective analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011, 1(4): 324 – 328.
- [34] Zhang Q, She C, Song W, et al. Nasal mucosa recovery after endoscopic surgery using the plasma radiofrequency ablation at low temperature for treatment of nasal inverted papilloma [J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, 28(8): 520 – 522.
- [35] Almeida JR, Su SY, Koutourousiou M, et al. Endonasal endoscopic surgery for squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities and skull base; Oncologic outcomes based on treatment strategy and tumor etiology [J]. *Head Neck*, 2014, 11(25): 136 – 138.
- [36] Pasquini E, Sciarretta V, Farneti G, et al. Inverted papilloma; report of 89 cases [J]. *Am J Otolaryngol*, 2004, 25(3): 178 – 185.
- [37] Gomez JA, Mendenhall WM, Tannehill SP, et al. Radiation therapy in inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. *Am J Otolaryngol*, 2000, 21(3): 174 – 178.
- [38] Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, et al. Inverted papilloma [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1986, 95(3 Pt 1): 215 – 221.
- [39] Hong SL, Kim BH, Lee JH, et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(5): 1087 – 1091.
- [40] Scheffner M, Romanczuk H, Muger K, et al. Functions of human papillomavirus proteins [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1994, 186(5): 83 – 99.
- [41] Lukas J, Muller H, Bartkova J, et al. DNA tumor virus oncoproteins and retinoblastoma gene mutations share the ability to relieve the cell's requirement for cyclin D1 function in G1 [J]. *J Cell Biol*, 1994, 125(3): 625 – 638.
- [42] Hwang CS, HS Yang, MK Hong, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) in sinonasal inverted papillomas using polymerase chain reaction (PCR) [J]. *Am J Rhinol*, 1998, 12(5): 363 – 366.
- [43] Katori H, Nozawa A, Tsukuda M, et al. Markers of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(8): 905 – 911.
- [44] Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, et al. Human papillomaviruses types important in progression of inverted papilloma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113(5): 558 – 563.
- [45] Lin GC, Scheel A, Akkina S, et al. Epidermal growth factor receptor, p16, cyclin D1, and p53 staining patterns for inverted papilloma [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(11): 885 – 889.
- [46] Zhao JD, Wang Y, Kong W. The expression of PTEN and P16 protein in nasal inverted papilloma [J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2009, 23(5): 197 – 200.
- [47] Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18(4): 300 – 305.
- [48] Oncel S, Cosgul T, Calli A, et al. Evaluation of p53, p63, p21, p27, ki-67 in paranasal sinus squamous cell carcinoma and inverted papilloma [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 63(2): 172 – 177.
- [49] Lewis JS, Castro EB. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. *Laryngol Otol*, 1972, 86(3): 255 – 262.
- [50] Hug EB, Wang CC, Montgomery WW, et al. Management of inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses; importance of radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 26(1): 67 – 72.
- [51] 孙伟元, 赵娜, 翟瑞华, 等. 鼻内翻性乳头状瘤恶变的内镜或内镜辅助下手术 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12): 1036 – 1039.
- [52] Tanvetayanon T, Qin D, Padhya T, et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma; report of 6 cases with systematic review and pooled analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2009, 30(1): 38 – 43.
- [53] 于焕新, 刘钢. 鼻内翻乳头状瘤恶变 32 例临床分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(12): 1002 – 1005.

(修回日期: 2014 – 12 – 15)