

基金课题综述

鼻内翻性乳头状瘤恶变相关因素的研究

王欢(综述), 余宏(审校)

基金项目:2007年昆明医学院硕士研究生创新基金项目(KM2007L13)

作者单位:650021 云南,昆明医学院第四附属医院耳鼻喉科

作者简介:王欢,(1980-),女,在读硕士研究生。研究方向:鼻息肉病因、治疗及对复发的预防。

通讯作者:余宏,博士,硕士研究生导师。研究方向:鼻咽癌发病机理及治疗。E-mail:yh2002523@yahoo.com.cn。

[摘要] 鼻腔、鼻窦内翻性乳头状瘤是鼻腔鼻窦的良性病变,占鼻肿瘤的0.15%~4%,具有侵袭性、高复发率(6%~48%)、易恶变(7%~27%)和转移及多中心的临床特点。近年来已引起人们的注意,目前其发病机制和癌变机制尚不明确。本文对近几年鼻内翻性乳头状瘤的恶变相关因素的研究进展作一综述。

[关键词] 鼻内翻性乳头状瘤; 恶变; 机理

[中图分类号] R 739.62 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)02-0208-04

An overview of malignant change-related factors of nasal inverted papilloma WANG Huan, YU Hong. Department of Otolaryngology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650021, China.

[Abstract] Rhinosinusal inverted papilloma is a benign lesion. It accounts for 0.15 percent to 4 percent of nasal tumour, but with aggressive, high recurrence rate(6% to 48%), easy to malignant change(7% to 27%), and the transfer and the multi-center clinical features. These have aroused people's attention in recent years. At present its pathogenesis and mechanism of malignant change are not clear. Researches on malignant change-related factors of Nasal inverted papilloma have been reviewed in recent years in this paper.

[Key words] Nasal inverted papilloma; Malignant change; Mechanism

鼻腔、鼻窦内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)是鼻腔常见良性肿瘤,来源于上皮细胞。病理学特征为上皮内翻性生长于其下的基质中,而不是从表面向外增生,是一种具有恶性侵袭性的良性肿瘤。具有内向性生长、易复发、易癌变的特点,恶变率为7%~27%^[1]。目前NIP的病因和病理仍未完全阐明,可能与病毒感染、慢性炎症、变态反应等有关。NIP恶变,目前尚未有统一的结论,是NIP与癌同时并存,还是进一步发展后恶变为癌,有几种考虑:(1)可能癌细胞和NIP发生在同一部位,未引起明显的癌变;(2)NIP中包含着一个癌灶;(3)NIP治疗后发生了癌变,但尚无NIP复发。癌变的相关因素很多,具体机制还不清楚。研究表明肿瘤癌变的发生是一个复杂的多阶段、多步骤的过程,这一过程涉及到多个癌基因或抑癌基因的改变。现对近几年研究的与NIP恶变相关的因素综述如下。

1 p53、HPV与NIP

1.1 目前,p53基因是公认的一种肿瘤抑制基因,其产物野生型p53蛋白具有抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡及可能具有调控DNA损伤修复和细胞循环调节有关基因转录的作用。p53基因可以抑制细胞的生长与分裂,并能抑制癌基因活动,当p53基因发生突变时可产生突变型p53蛋白,突变型p53

蛋白可抑制野生型p53的活性或使之失活,从而引起细胞的转化和癌变。实验证实p53蛋白仅在恶性肿瘤和NIP伴鳞状上皮不典型增生中高表达,二组间p53蛋白阳性率差异无显著性,对比NIP的p53阴性表达有显著性差异,提示p53蛋白异常表达可能与NIP发生无关,与鼻腔鼻窦癌前病变和恶性肿瘤有关,可能是良性肿瘤恶性转化过程中关键一步,是恶性肿瘤发生的重要相关因素^[2]。

1.2 人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)自1907年被发现以来一直被认为是寻常疣、扁平疣的发病因子。近年研究表明,NIP的发生、复发及恶变与HPV感染有关。HPV为DNA病毒,由核酸和衣壳蛋白组成,依其核酸相关类型,目前已鉴定出近100余种型别。不同型别HPV致病能力和致病机制有一定差异,依其转化能力可分为低危型和高危型两大类。HPV₆和HPV₁₁为最常见的低危型病毒,HPV₁₆和HPV₁₈为最常见的高危型病毒。低危型HPV感染细胞后,DNA位于染色体外刺激细胞分裂增殖,产生各种良性增生性病变。原位杂交已证实NIP中有HPV_{6/11}型存在^[3]。高危型HPV感染细胞后,DNA可整合到宿主细胞染色体DNA中,导致染色体结构改变,激活细胞原癌基因和(或)使抗癌基因失活,最终诱发细胞癌变^[4]。

1.3 NIP的发生与HPV感染密切相关,HPV感染是NIP的发病机制之一,复发或癌变组的HPV-DNA的阳性率为100%,均可见HPV双重感染,复发组以低危型常见,癌变组以高危型常见。说明HPV-DNA的阳性率及亚型与NIP的发病、复发、癌变有关^[5]。但HPV对NIP的恶性转化过程可能无直接诱导作用,同时HPV₁₆在恶性肿瘤中的相对低感染率提示HPV对恶性肿瘤的形成可能不足以起启动作用,还需要与宿主细胞癌基因激活、抑癌基因失活协同发挥作用。这一结果提示,HPV₁₆和p53蛋白同时存在时可能通过相互结合、相互作用导致p53基因突变,功能失活,诱发细胞无限增殖,使鼻腔鼻窦良性肿瘤可能发生恶性转化,也就是说两者之间可能具有正相关性。感染HPV₁₆同时伴有p53突变的NIP可能发生癌变的危险性增加,预后不良^[6]。

2 CD44蛋白与NIP

CD44为细胞跨膜单链糖蛋白,CD44及其变异体(CD44V6)在头颈部鳞癌等多种恶性肿瘤中均有表达,并与肿瘤细胞的生长、浸润和转移起重要作用^[7]。有研究认为CD44V6的表达可先于p53抑癌基因的丢失或突变的发生。Ingle等^[8]研究认为CD44V6在NIP表达情况与其它上皮性乳头状瘤相似,均为强表达,但如果NIP恶变为鼻腔鼻窦鳞状细胞癌(NSCC),则CD44s(即标准型CD44是指不含变异体外显子编码序列的CD44分子)表达基本丧失。可见在鼻腔良恶性肿瘤中CD44V6所起的作用不同,在正常鼻腔黏膜及乳头状瘤、NIP中主要参与细胞的黏附、炎症反应,而在NIP癌变、鳞癌中,则与恶性肿瘤的扩散、转移有关,提示CD44V6不同的定位与鼻腔肿瘤的组织学类型及分化有关^[2]。但是NIP恶变为NSCC,NSCC瘤细胞的发生发展以及转移,受到多种基因在不同层次的调控;NIP瘤细胞中CD44低表达或不表达,是否能作为判断NIP可能恶变、预后不良的指标之一,有待进一步研究^[9]。

3 CEA与NIP

癌胚抗原(cancer embryo antigen,CEA)其化学性质是肿瘤细胞增生转化产生的一种糖蛋白,作为肿瘤相关抗原广泛分布于上皮源性恶性肿瘤组织中。而核仁组成相关嗜银蛋白(AgNOR)是调节rDNA转录的蛋白质或是RNA聚合酶I的亚单位,是细胞遗传物质rDNA及其转录水平的一种良好的细胞化学标志。对鼻窦乳头状瘤CEA检测后得出CEA免疫组化类型对预测鼻窦乳头状瘤复发与癌变有一定价值。检测鼻窦鼻腔NIP中CEA表达的免疫组化类型,在临床上预测NIP是否癌变比AgNOR计数可能更有意义,且临床操作技术较之嗜银染色、颗粒计数也方便,但能否在临床上推广应用,须积累更多NIP病例进行CEA免疫组化研究^[10]。

4 癌基因c-myc与NIP

细胞癌变首先是癌基因的激活。实验已表明鼻腔鼻窦鳞癌c-myc的扩增倍数显著高于良性肿瘤及正常组织,说明癌细胞在被激活的c-myc控制下快速生长。c-myc是鼻腔鼻窦鳞癌不断增长的重要指令之一。鼻腔内翻性乳头状瘤是一种真性上皮瘤,分硬性和软性两种。前者来自鳞状上皮,

又称鳞状上皮乳头状瘤;后者来自粘膜的上皮组织,又称内翻性乳头状瘤。它呈弥漫性生长,有破坏力,可以侵入颅腔,切除后易复发,有恶变倾向。临床上通常作癌前期病变处理。目前为什么内翻性乳头状瘤有上述临床表现,尚无从解释。形态学研究表明,内翻性乳头状瘤有时可见细胞间桥、基底膜完整、易破坏周围的组织及骨质。同是内翻性乳头状瘤,有的可发生恶变,有的则不发生恶变,研究从分子水平提示,c-myc癌基因可能是这一环节的重要因素。内翻性乳头状瘤c-myc基因的扩增倍数为5~10倍,与恶性肿瘤的10~40倍相比有显著差异,与鼻腔正常组织及鼻窦囊肿的0~5倍也有显著差异。而且从参数上看,c-myc在内翻性乳头状瘤细胞中处于边缘或部分活化状态因素。能否发生恶变可能与刺激或激活c-myc的因子有关。至于是什么内在或外在的激活因子起作用,尚需进一步研究。但是至少c-myc癌基因的扩增倍数可作为内翻性乳头状瘤是否发生恶变的一个参考指标^[11]。

5 PTEN基因与NIP

5.1 PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome)基因是新近发现的一个位于10号染色体(10q23)的抑癌基因,是迄今为止发现的第一个具有双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因,其编码分子量为47 000,位于胞浆的蛋白,该蛋白可通过拮抗酪氨酸磷酸酶等磷酸化酶活性而抑制肿瘤的发生发展。目前在多种肿瘤中均发现有PTEN的异常^[12],研究显示PTEN主要通过基因的突变、缺失或甲基化而失活、PTEN mRNA或蛋白表达降低,甚至不表达^[13]。

5.2 研究显示,NIP组织中PTEN的表达阳性率低于正常鼻腔组织,表明在NIP的发生、发展过程中伴随有抑癌基因PTEN的表达缺失。PTEN蛋白在正常鼻腔组织及NIP组织中均有细胞质和细胞核及核周边区域的表达,NIP组织细胞核及核周边区域表达更为常见,相对较强,提示PTEN在NIP胞质和核之间的转移与NIP的发生有一定关系,PTEN对NIP的调控可能在细胞核水平。PTEN在癌变NIP组织中的表达呈散在或团片状分布,表达不均匀,说明PTEN在上皮细胞恶性转化过程中的缺失是不均匀的。研究发现PTEN在不同NIP病理类型存在表达缺失的显著性差异,癌变NIP的PTEN表达阳性率和不典型增生NIP、良性NIP相比差异有统计学意义($P < 0.01$),提示抑癌基因PTEN在控制NIP瘤细胞转化恶变过程有重要作用^[14]。

6 EGFR、Ki-67与NIP

6.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白受体,在多种恶性肿瘤中高表达,与肿瘤的发展、恶化密切相关^[15]。EGFR是原癌基因C-erbB1(HER-1)的表达产物,人类EGFR/C-erbB1基因定位于7p12.1~13.2,编码的蛋白质为I型跨膜酪氨酸蛋白激酶生长因子受体,是非常重要的信息传递的前哨站,受体酪氨酸磷酸化后,立即引起细胞内磷酸化的连锁反应,通过这些网络信息环路传递,直至细胞核

内的转录因子,影响基因的表达,细胞大量合成蛋白质、RNA和脂类,引起DNA复制及细胞分裂。当体内某些刺激因素使EGFR过度表达时,则持续向细胞内传递分裂、增殖信号,导致DNA合成增加,刺激各种细胞持续生长和增殖,发生恶性转变。EGFR在头颈部鳞状细胞癌中存在过度表达,并与鳞癌病理分化程度、转移甚至病灶复发密切相关。

6.2 Katori等^[16]研究表明,HPV与EGFR是鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤恶变过程中的早期事件有关。实验发现,EGFR在内翻性乳头状瘤恶变的鳞癌中的阳性表达率明显高于内翻性乳头状瘤,认为EGFR可能是鼻内翻性乳头状瘤恶变过程中的重要事件,其检测结果可为临床选择手术方式及辅助治疗提供参考。EGFR在多种鳞癌中呈高表达,在正常细胞中的表达远远低于癌细胞,且处在细胞的表面,容易受到药物的作用,因此,EGFR是当前最热门的新型药物研究的靶分子之一。目前对EGFR在鳞癌患者基因治疗、免疫治疗方面的应用研究已经取得了很大进展,EGFR的单克隆抗体EMD55、Mab528等已进入I、II期临床实验阶段^[17]。

6.3 Ki-67是目前较为肯定的核增殖标志物,是由Gerdes等于1983年发现的位于细胞核内的大分子蛋白,它存在于细胞周期的G₁后期、S₁、S₂和M期,而不存在于G₀期。Ki-67是一种与细胞增殖相关的核抗原,其表达高低对评价细胞的增殖状态,研究肿瘤的生物化学行为具有重要意义^[18],近几年被认为是更能评估肿瘤增殖活性的细胞核标记物。因而被广泛应用于肿瘤及非肿瘤疾病的增殖细胞动力学研究。

6.4 Lavertu等^[19]的研究表明,Ki-67的表达状态与头颈部鳞状细胞癌患者的预后密切相关。Ikegawa等^[20]对鼻内翻性乳头状瘤免疫组化的研究发现,Ki-67的阳性表达率在鼻息肉与内翻性乳头状瘤之间无明显差异,但实验结果显示,内翻性乳头状瘤Ki-67的阳性细胞百分比明显高于鼻息肉组织,差异有统计学意义,说明前者细胞增殖活性更强,但不能说明存在因果关系。赵文波等^[21]的研究结果显示,Ki-67在鼻息肉、鼻内翻性乳头状瘤及鳞状细胞癌(由内翻性乳头状瘤恶变所致)的表达阳性率依次递增,差异均具有统计学意义,表明这3种病变细胞增殖活性依次增强。因此,Ki-67可作为检测病情、判断病变危害性的客观指标。结果表明Ki-67与NIP良恶性有关,在不典型增生的病例阳性指数较高(分别为9127,13123),但与是否复发无关。

6.5 鼻腔、鼻窦内翻性乳头状瘤的发生及恶变是一个多步骤、多因素参与的复杂过程。我们认为EGFR可作为检测内翻性乳头状瘤癌变的标记物之一,并有可能为鼻鳞状细胞癌的治疗提供新思路;而Ki-67则是判断组织细胞增殖活性的较可靠的核标记物^[22]。

7 nm23-H1 基因与 NIP

nm23基因是肿瘤细胞转移抑制基因,是Steeg等^[23]从小鼠黑色素瘤K-1735细胞株中分离出来的一种抑制肿瘤细胞转移的基因,与人类肿瘤相关的主要是nm23-H1亚型。研究发现鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤及其恶变组nm23-H1蛋白的表达均明显高于健康对照组,分析nm23-H1蛋白基因在鼻

腔鼻窦内翻性乳头状瘤以及恶变者的发生发展中可能起着重要作用。且同时亦发现鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的nm23-H1蛋白阳性率又高于恶变组,提示在恶变后nm23-H1蛋白下调。nm23-H1是肿瘤转移抑制基因,当其表达下降时,肿瘤则容易发生转移。尽管在临床上鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤或恶变者表现明显的淋巴结或远处转移的比例不高,但恶变后转移的潜在危险会增高,且肿瘤呈侵袭性生长。因此手术部位切除范围不可太小,恶变者术后还需用其他手段如放射治疗来预防或治疗潜在的转移或复发^[24]。

8 结语

综上所述,国内外各学者应用不同实验方法研究了NIP的发病原因、复发及恶变机制,但目前仍不能确切的解释NIP的复发及恶变机制。通过本文所述,导致NIP的恶变是多因素、多步骤的过程,还有很多与NIP的恶变相关机制及因子尚不明确,尚需进一步深入研究,进而找到判断NIP复发及恶变的可靠证据,为将来临床治疗采取相应有效措施提供理论依据,进而降低NIP术后复发率和恶变率。

参考文献

- 1 Lesperance MM, Esclamado RM. Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma[J]. Laryngoscope, 1995, 105: 178-183.
- 2 卢山珊,周 韧,徐纪为,等. 鼻腔及副鼻窦内翻性乳头状瘤 p53、Ki-67 和 CD44v6 表达[J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(3):374-376.
- 3 Kraft M, Simmen D, Casas R, et al. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas[J]. J Laryngol Otol, 2001, 115:709-714.
- 4 Milde-Langosch K, Riethdorf S, Loning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions[J]: Theoretical and practical implications Virchows Arch, 2000, 437: 2272-2331.
- 5 卢山珊,周 韧,徐纪为. 鼻腔及鼻窦内翻性乳头状瘤与人乳头状瘤病毒感染及病毒亚型的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3):195-198.
- 6 包永新,马秀凤. HPV16 和 p53 蛋白在鼻腔鼻窦肿瘤组织中的作用[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(1):77-78.
- 7 Rodrigo JP, Dominguez F, Alvarez C, et al. Clinicopathologic significance of expression of CD44s and CD44V6 isoforms in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 118(1): 67-72.
- 8 Ingle R, Jennings TA, Goodman ML, et al. CD44 expression in sinonasal inverted papillomas and associated squamous cell carcinoma [J]. Am J Pathol, 1998, 109(3): 309-314.
- 9 卓明英,杨 军,杨 峰,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 CD44 蛋白的表达及意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(4):399-400.
- 10 吴先光,姚卓华,张燕梅,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 CEA 及 AgNOR 表达的临床意义[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 1999, 6(2):80-82.
- 11 王继群,张发枝,陈胜芝,等. 鼻腔鼻窦鳞癌、癌前期病变与癌基因 c-mys 扩增的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(5)418-419.

- 12 Frisk T, Foukakis T, Dwight T, et al. Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 35(1):74-80.
- 13 Li L, Liu F, Ross A, et al. PTEN regulation of neural development and CNS stem cells[J]. *Cell Biochem*, 2003, 88:24-28.
- 14 吴先光,姚卓华,吴南娇. 抑癌基因 PTEN 在鼻内翻性乳头状瘤中的表达及意义[J]. *现代医药*, 2005, 5(8):13-14.
- 15 Mrhslova M, Plzak J, Betka J, et al. Epidermal growth factor receptor expression and copy numbers of EGFR gene in patients with head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Neoplasma*, 2005, 52(4):338-343.
- 16 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.
- 17 胡品良,吕昌龙. 表皮生长因子受体与肿瘤免疫治疗[J]. *国外医学肿瘤学分册*, 1998, 25(2):65-67.
- 18 Liu M, Lawson G, Delos M, et al. Predictive value of the fraction of cancer cells immunolabeled for proliferating cell nuclear antigen of Ki-67 in biopsies of head and neck carcinomas to identify lymph node metastasis: comparison with clinical and radiologic examinations[J]. *Head Neck*, 2003, 25(4):280-288.
- 19 Lavertu P, Adelstein DJ, Myles J, et al. p53 and Ki-67 as outcome predictors for advanced squamous cell cancers of the head and neck treated with chemoradiotherapy[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(11):1878-1892.
- 20 Ikegawa K, Matsukuma S. Immunohistochemical study of p53 and Ki-67 in inverted papilloma and nasal polyps arising from nasal or paranasal regions[J]. *Rinsho Byori*, 2005, 53(6):499-503.
- 21 赵文波,东野圣伊,张大良,等. Ki-67 和增殖细胞核抗原在鼻腔内翻性乳头状瘤组织中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2003, 10(5):413-414.
- 22 李静,王保华. EGFR、Ki-67 在鼻内翻性乳头状瘤中的表达及意义[J]. *山东大学学报*, 2006, 44(11):1171-1174.
- 23 Steeg P S, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80:200-204.
- 24 李添应,夏良平,孟庆翔,等. nm23-H 基因在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤及其癌变组织中的表达[J]. *中国临床耳鼻喉科杂志*, 2004, 18(2):86-87.

[收稿日期 2008-10-20][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

基金课题综述

球帽式附着体义齿的研究及应用现状

钟爱喜

基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(合同号 Z 2007152)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区人民医院口腔修复科

作者简介:钟爱喜(1968-),女,副主任医师,研究方向:牙列缺损或缺失的各类修复。

[摘要] 精密附着体在口腔修复领域的应用日趋广泛,球帽式附着体作为一种冠外精密附着体,在生物力学上的优势使其在口腔修复临床的应用范围不断扩大,或许能为复杂牙列缺损的修复开辟一条更好的途径。

[关键词] 精密附着体; 球帽式附着体; 牙列缺损

[中图分类号] R 783.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)02-0211-03

The present situation of study and utilize of the ball attachment denture ZHONG Ai-xi. Department of Stomatology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Resion, Nanning, 530021, China

[Abstract] The utilization of the precision attachment is more and more extensive, and the using of the ball attachment is wide-ranging in the clinical prosthesis because of its biology mechanics superiority, such as a extracoronal precision attachments, the ball attachment might pave new way for the clinical prosthesis of dental defeats.

[Key words] Precision attachment; Ball attachment; Dental defeats