

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤相关分子研究进展

张薇¹, 夏立军²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030000)

摘要: 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 (ISP) 是鼻腔鼻窦良性肿瘤的一种, 首选的治疗方法是手术治疗, 又因其局部侵袭样生长、复发倾向、恶变这 3 个特点而区别于良性肿瘤, 故 ISP 初发的手术治疗及术后随访至关重要。目前 ISP 诊断、治疗、随访等主要依据为影像学、病理学及内镜技术, 而因 ISP 发生机制尚不明确利用 ISP 分子生物学机制指导 ISP 的诊治极少, 因此, 研究 ISP 相关分子有助于探索影响 ISP 的关键基因, 为 ISP 的诊治提供新的思路及有利证据。近年来国内外学者对一些因子在 ISP 中的表达方面做了大量的研究, 本文系统地回顾了国内外相关文献, 总结分析了已研究的 ISP 相关分子并予以综述。

关键词: 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤; 表皮生长因子受体; kirsten 鼠类肉瘤病毒癌基因; 小分子核糖核酸; 微管不稳定蛋白

中图分类号: R739. 62

Progress on molecular research of Inverted Sinonasal Papilloma of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses

ZHANG Wei¹, XIA Lijun²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: Inverted sinonasal Papilloma (ISP) is a kind of benign tumors of the nasal and paranasal sinuses. The preferred treatment for ISP is surgical treatment, which is different from the benign tumors due to the three characteristics of local invasive growth, recurrence tendency and malignant transformation. Therefore, ISP's initial surgical treatment and postoperative follow-up are very important. At present, the diagnosis, treatment and follow-up of ISP are mainly based on imaging, pathology and endoscopic technologies. However, due to the unclear mechanism of ISP occurrence, ISP molecular biological mechanism is rarely used to guide ISP diagnosis and treatment. Therefore, the study of ISP-related molecules is helpful to explore the key genes affecting ISP and provide new ideas and favorable evidence for the diagnosis and treatment of ISP. In recent years, scholars at home and abroad have done a lot of research on the expression of some factors in ISP. In this paper, the relevant literatures at home and abroad are systematically reviewed. This paper summarized and analyzed the research on ISP-related molecules.

Keywords: Inverted Sinonasal Papilloma; EGFR; KRAS; Small molecular RNA; Stathmin

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 (inverted sinonasal papilloma, ISP) 是一种起源于鼻腔及鼻窦施奈德黏膜的良性上皮性肿瘤, 是鼻腔鼻窦乳头状瘤中最常见的类型, 约占全部鼻腔鼻窦肿瘤的 0. 5% ~ 4. 7%^[1-2]。其好发年龄为 50 ~ 60 岁, 男性多见, 男女比例为 (2 ~ 5) : 1^[2]。ISP 有 3 个临床特点: ①较强的局部破坏潜力; ②高复发率; ③有癌变风险^[3]。

ISP 治疗的主要方式是手术治疗, 术中彻底清除 ISP 的根基部, 避免术后复发及恶变。ISP 发生、发展、增殖、恶变机制尚不明确, 近年来, 随着分子生物学技术的发展, 国内外对 ISP 发生、发展、增殖、恶变机制的研究有了更加深入的进展, 本文就 ISP 已研究的相关分子做一综述。

第一作者简介: 张薇, 女, 在读硕士研究生。
通信作者: 夏立军, Email: xlj0671@126. com

1 ISP 相关分子

1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)

EGFR 基因是编码 EGFR 的基因,EGFR 家族包括 4 个酪氨酸激酶生长因子受体,即 EGFR/ErbB1、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4,这 4 个受体基因均为经典的原癌基因。EGFR 家族受体与其配体之间的相互作用以及随后受体的异源二聚化和同源二聚化引起酪氨酸激酶介导的磷酸化级联反应,这些信号转导级联调节各种生理事件,包括细胞增殖、凋亡、血管生成、细胞粘附和运动、胚胎发育和器官发生^[4]。Sahnane 等^[5]在 75% 的 ISP 中发现了 EGFR 突变,且发现患有 ISP 和 ISP 相关鼻窦鳞状细胞癌(sinonasal squamous cell carcinoma, SNSCC)几乎所有病例(17 例,除 1 例外)都具有相同的 EGFR 基因型,进一步证实了 Udager 等^[6]在分子水平上证明 ISP 是 ISP 相关 SNSCC 前兆的研究。Elliot 等^[7]研究了 EGFR、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、ISP 三者之间的关系,发现 EGFR 在 HPV 阳性 ISP 肿瘤中的表达明显高于阴性肿瘤。Li 等^[8]研究了 EGFR 家族成员及其配体在 ISP 中的表达情况,并分析其与 ISP 组织学分级和 Krouse 分期的相关性,此研究证实了 ISP 组织的上皮细胞中 ErbB1 和 ErbB2 较正常鼻黏膜组织(normal nasal mucosa, NNM)相比表达增加,且推测上调的 ErbB1 是由上调的相应配体(EREG、HB-EGF、TGF- α)调控激活,两者结合促进 ISP 上皮细胞的增殖;而无配体的 ErbB2 则可能与 ErbB1 形成异源二聚体进一步促进细胞增殖;还发现在 ISP 中 ErbB1 和 ErbB2 蛋白表达水平与 Krouse 分期呈正相关。表明 ISP 上皮细胞中 ErbB1、ErbB2 过表达可能在 ISP 的发病机制、进展中发挥重要作用,ErbB1 和 ErbB2 可能是治疗 SNIP 和 IPwSCC 的新靶点。

1.2 kirsten 鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)

KRAS 是鼠类肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)家族与人类肿瘤相关的基因之一,其是最常见的 RAS 突变,极大影响着人类肿瘤的进展。日本的 Yasukawa 等^[9]使用二代测序仪(next-generation sequencer, NGS)扩增子靶向测序,发现在日本 ISP 患者中 KRAS 基因是预测 ISP 恶性转变的关键因素,有助于开发一种新的术前诊断 ISP 恶变的方法。

此项研究的局限性在于区域限制及样本数量有限,需对更广泛区域更多样本进行此类研究,进一步确定 KRAS 基因突变的位点,从而在术前更准确有效地预测 ISP 的恶性转化,精准设置 ISP 切除线。

1.3 小分子核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)

miRNA 是一类小的、长度约为 22 个核苷酸、单链非编码核糖核酸(ribonucleic acid, RNA), miRNAs 的生物学功能主要通过操纵信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的稳定性和蛋白质翻译的起始和进展来实现,其在各种生理、病理过程中起着重要作用,包括个体发育、免疫反应、肿瘤发生^[10-12]。近年来越来越多的证据表明,一些 miRNAs 影响基因的表达以及参与头颈部肿瘤发病机制的信号通路^[13-15], miRNA 具有作为疾病诊断和预后的生物标志物的潜力。Kakizaki 等^[16]研究了 miRNA 在 ISP 恶性转化中的潜在机制和作用,发现 ISP 在向 SNSCC 过渡过程中,许多 miRNA 表达异常,但在计算机模拟分析中,大多数 miRNA 预计不会调控癌基因的表达,而 miRNA-296-3p 对第 10 号染色体丢失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的调控可能是向 SNSCC 转化的多个分子改变的关键过程之一。Teng 等^[17]对比分析了 miRNA 在 ISP 中的表达谱,发现 miRNA-214-3p 在 ISP 的分子病理诊断中可作为一种新的生物标记物,但对于其能否作为早期检测 ISP 的非侵入性诊断生物标志物及鉴别 ISP 和其他鼻腔鼻窦肿瘤,还需进一步研究。此外,该研究发现 miRNA-214-3p 的下调与 ISP 的分期和复发显著相关,鉴于 ISP 的局部易侵袭及易复发的特征,检测每个 ISP 患者的 miR-214-3p 水平,有助于评估 ISP 患者的预后。

1.4 微管不稳定蛋白(Stathmin)

Stathmin 是一种胞质磷酸化蛋白,通过微管解聚作用在调节细胞分裂、运动和迁移中发挥重要作用。Lin 等^[18]通过免疫组化染色发现 Stathmin 在 ISP 患者中表达上调,进一步发现其在 HPV 阳性 ISP 中较 HPV 阴性 ISP 表达更明显,ISP 复发组和 Krouse 高期(T3 + T4)组 Stathmin 表达较 ISP 初始组和 Krouse 低期(T1 + T2)组明显增强,表明 Stathmin 在 ISP 的发生、复发和进展中起重要作用,尤其是在 HPV 阳性 ISP 中,进一步提示 Stathmin 是一种有价值的预后标志物,可作为 ISP 患者的治疗靶点。Elliot 等^[7]通过免疫组化法对已确诊的 98 例 ISP 患者进行 Stathmin 检测,发现所有 ISP 均表达 Stathmin,但在正常黏膜无表达或表达较弱,且 Stathmin 高表

达的 ISP 中有 26.7% 发育不良,而 Stathmin 低表达的 ISP 中只有 7.4% 发育不良,故 Stathmin 阳性 ISP 患者有早期复发的趋势。

1.5 鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA)

SCCA 是由两个高度同源的基因转录,即 SCCA1 和 SCCA2^[19]。Yasumatsu 等^[20]报道称 ISP 患者 SCCA 升高,提出血清 SCCA 是 ISP 有用的肿瘤标志物,但 SCCA 在 SNSCC 中也表达增强,无法利用该抗原鉴别 ISP 和 SNSCC。Yamashita 等^[21]发现血清 SCCA 水平与 ISP 体积之间存在明显的相关性,SCCA 升高是肿瘤体积的显著预测因子,即使是影像学无法检测到的小 ISP 病变也可以通过 SCCA 水平检测到,表明 SCCA 水平测量对于早期发现复发病变是有用的。有学者^[22]提出依据血清 SCCA 水平有助于区分易复发和不易复发患者,规划 ISP 患者术后随访时间,对于易复发者可以早期发现复发、易于切除,而不易复发者可以避免不必要的定期就诊。Yasumatsu 等^[23]首次分析报道了 ISP 和 SNSCC 患者血清中 SCCA1 和 SCCA2 水平,发现血清 SCCA1 浓度在 ISP 组显著高于 SNSCC 组,而 SNSCC 组血清 SCCA2 浓度显著高于 ISP 组,ISP 患者主要表达 SCCA1 蛋白,而 SNSCC 患者主要表达 SCCA2 蛋白,表明联合测量血清中 SCCA1 和 SCCA2 浓度对区分 ISP 和 SNSCC 非常有用。该方法可作为术前鉴别诊断的有效工具,具有较高的应用价值。

1.6 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和锌指 E 盒结合同源盒蛋白 2(zinc finger E-box binding homeobox2,ZEB2)

上皮细胞转化为间质细胞的过程称为上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)^[24],是肿瘤恶变的关键过程^[25]。ZEB2 是 EMT 的主要调控因子,可介导滋养细胞分化^[19],在 EMT 进程中具有促进作用,并参与了肿瘤的转移^[26]。E-cadherin 是人上皮细胞表面的黏附分子,维持正常上皮细胞形态、细胞极性、细胞黏附及结构完整,此外还介导细胞发育和分化^[27]。石书婧等^[28]研究表明 ZEB2 mRNA 可能通过下调 E-cadherin mRNA 的表达进而促进 SNIP 的发生及恶变。

1.7 P53 基因

P53 基因是肿瘤抑制基因,其正常表达产物野生型 P53 蛋白具有抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡及调控 DNA 损伤修复的作用^[29],当 P53 突变时,则失去相应的作用。一项 P53 基因表达与 ISP 恶变相关

的 Meta 分析表明 P53 的异常表达可能与 ISP 的恶变相关,可以用作 SNIP 恶变的早期检测指标;而与 SNIP 的发生及复发无关^[30]。

1.8 叉头框转录因子 M1(forkhead box M1,FoxM1)

FoxM1 被认为是一种致癌基因,它在细胞增殖和细胞周期调控中起着关键作用。Wang 等^[31]第一次证明 FoxM1 在 ISP、与 ISP 相关 SNSCC 中的表达同正常鼻黏膜组织相比上调,特别是在与 ISP 相关 SNSCC 中表达明显上调,并且与两者组织学分级呈正相关,表明 FoxM1 可能是 IP 向与 ISP 相关 SNSCC 恶性转化过程中的关键分子。

2 问题与展望

近年来,随着鼻内镜技术的广泛使用,并在低温等离子技术、导航系统的综合使用下,大大降低了 ISP 的复发率,但对于 ISP 患者个体而言,复发、恶变仍是潜在的风险,故研究影响 ISP 的相关因子,有助于 ISP 的早期诊断、决策手术方法、术后随访。目前,虽然国内外学者已研究了一些与 ISP 发生、进展、复发、恶变相关的因子,但多数研究的样本量不足、地域局限、无法明确关键因子,因此还未应用于临床。值得期待的是,随着各相关因子研究样本量的丰富及不断试验,分子治疗有望应用于临床,为 ISP 的诊治提供新的依据及选择。

参考文献:

- [1] Ridolfi RL, Lieberman PH, Erlandson RA, et al. Schneiderian papillomas: a clinicopathologic study of 30 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1977,1(1):43-53.
- [2] Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base[J]. Rhinol Suppl, 2010,22:1-143.
- [3] Goudakos JK, 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.
- [4] Jacobi N, Seeboeck R, Hofmann E, et al. ErbB family signalling: a paradigm for oncogene addiction and personalized oncology[J]. Cancers (Basel), 2017,9(4):33.
- [5] Sahnane N, Ottini G, Turri-Zanoni M, et al. Comprehensive analysis of HPV infection, EGFR exon 20 mutations and LINE1 hypomethylation as risk factors for malignant transformation of sinonasal-inverted papilloma to squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019,144(6):1313-1320.
- [6] Udager AM, Rolland DCM, McHugh JB, et al. High-frequency targetable egfr mutations in sinonasal squamous cell carcinomas a-

- rising from inverted sinonasal papilloma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13):2600–2606.
- [7] Elliot A, Nasman A, Westman M, et al. Stathmin and EGFR correlates to HPV status and clinical outcome in sinonasal inverted papilloma[J]. *Rhinology*, 2020, 58(1):74–79.
- [8] Li H, Hu L, Zhang H, et al. ErbB1 and ErbB2 overexpression in patients with sinonasal inverted papilloma and inverted papilloma with squamous cell carcinoma in China[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(12):1104–1111.
- [9] Yasukawa S, Kano S, Hatakeyama H, et al. Genetic mutation analysis of the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma by targeted amplicon sequencing[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(5):835–843.
- [10] Nannini M, Ravegnini G, Angelini S, et al. miRNA profiling in gastrointestinal stromal tumors: implication as diagnostic and prognostic markers[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(6):1033–1049.
- [11] Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6):590–610.
- [12] Mattes J, Collison A, Foster PS. Emerging role of microRNAs in disease pathogenesis and strategies for therapeutic modulation[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2008, 10(2):150–157.
- [13] Shen Z, Qin X, Yan M, et al. Cancer-associated fibroblasts promote cancer cell growth through a miR-7-RASSF2-PAR-4 axis in the tumor microenvironment[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):1290–1303.
- [14] Obayashi M, Yoshida M, Tsunematsu T, et al. microRNA-203 suppresses invasion and epithelial-mesenchymal transition induction via targeting NUA1 in head and neck cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7):8223–8239.
- [15] Mitra S, Mukherjee N, Das S, et al. Anomalous altered expressions of downstream gene-targets in TP53-miRNA pathways in head and neck cancer[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6280.
- [16] Kakizaki T, Hatakeyama H, Nakamaru Y, et al. Role of microRNA-296-3p in the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):987–992.
- [17] Teng Y, Li Y, Lin Z, et al. Analysis of miRNA expression profiling identifies miR-214-3p as a novel biomarker in sinonasal inverted papilloma[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(12):1541–1553.
- [18] Lin H, Lin D, Xiong XS. Roles of human papillomavirus infection and stathmin in the pathogenesis of sinonasal inverted papilloma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(2):220–224.
- [19] Schneider SS, Schick C, Fish KE, et al. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(8):3147–3151.
- [20] Yasumatsu R, Nakashima T, Kuratomi Y, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract[J]. *Cancer*, 2002, 94(1):152–158.
- [21] Yamashita Y, Uehara T, Hasegawa M, et al. Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma[J]. *Am J Rhinol Allergy*. 2016, 30(2):122–127.
- [22] van Zijl FVWJ, Monsereez DA, Korevaar TIM, et al. Postoperative value of serum squamous cell carcinoma antigen as a predictor of recurrence in sinonasal inverted papilloma[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3):528–535.
- [23] Yasumatsu R, Nakano T, Sato M, et al. Combination of serum squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 as potential diagnostic marker for sinonasal squamous cell carcinoma and inverted papilloma[J]. *Head Neck*, 2018, 40(12):2583–2589.
- [24] Derynck R, Weinberg RA. EMT and Cancer: More Than Meets the Eye[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3):313–316.
- [25] Lu W, Kang Y. Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression and Metastasis[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3):361–374.
- [26] Ji H, Sang M, Liu F, et al. miR-124 regulates EMT based on ZEB2 target to inhibit invasion and metastasis in triple-negative breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4):697–704.
- [27] Webber HC, Bermudez JY, Millar JC, et al. The Role of Wnt/ β -Catenin Signaling and K-Cadherin in the Regulation of Intraocular Pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3):1454–1466.
- [28] 石书婧,方静蕾,张安琪,等. E-cadherin 和 ZEB2 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中的表达及其临床意义[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(1):30–34.
- [29] 于博,王辉,葛莹,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤增殖及恶变相关生物因素[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 38(4):234–237.
- [30] 戴炳译,杜晓东,关兵,等. P53 基因表达与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤恶变相关的 meta 分析[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2019, 27(6):419–423.
- [31] Wang H, Li H, Hu L, et al. Overexpression of FoxM1 in sinonasal inverted papilloma and associated squamous cell carcinoma[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(6):706–715.

(收稿日期:2020-09-28;网络首发:2021-07-21)

本文引用格式:张薇,夏立军. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤相关分子研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4):484–487. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103228

Cite this article as: ZHANG Wei, XIA Lijun. Progress on molecular research of Inverted Sinonasal Papilloma of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(4):484–487. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103228