

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201802008

· 论著 ·

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者血清 SCCAg 检测的临床意义

郑露¹, 邬旭¹, 周冰洁¹, 郭爽²

(1. 大连医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科, 辽宁大连 116027; 2. 大连市金州区第一人民医院耳鼻咽喉科, 辽宁大连 116100)

摘要: **目的** 探讨血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)水平在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者术前诊断和术后随访中的临床意义。**方法** 对37例鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)患者、45例鼻腔炎症患者术前血清SCCAg表达进行分析,并对NIP患者在术后1周、术后3个月的血清SCCAg波动进行随访。**结果** ①术前血清SCCAg浓度在NIP和炎症组之间差异具有统计学意义($P < 0.001$); ②单因素分析显示:术前SCCAg值在鼻腔内翻性乳头状瘤患者中,与其病理类型、瘤体大小、Kamel分期相关; ③多因素Logistic二分类回归分析显示,病理类型对于整个模型的拟合优度改变具有统计学意义($P = 0.025$; 优势比为14.87); ④NIP患者在术后1周血清SCCAg表达水平较术前明显下降($P < 0.05$),提示SCCAg的表达与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的存在有密切关系,但术后3个月较术后1周又再次升高($P < 0.05$),提示SCCAg也可作为内翻性乳头状瘤术后随访指标。**结论** SCCAg与内翻性乳头状瘤关系密切,可成为鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的诊断和预后的观察指标。

关键词: 鼻内翻性乳头状瘤; 鳞癌抗原; 诊断; 预后

中图分类号: R739.62 文献标识码: A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(2): 128-133]

Clinical significance of detection of serum squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) in patients with nasal inverted papilloma

ZHENG Lu¹, WU Xu¹, ZHOU Bing-jie¹, GUO Shuang²

(1. Department of Otorhinolaryngology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, the First People's Hospital of Jinzhou District of Dalian City, Dalian 116100, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of serum level of squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) in preoperative diagnosis and postoperative follow-up of nasal inverted papilloma (NIP). **Methods** Clinical data of 37 patients with NIP and 45 with inflammatory diseases were analyzed retrospectively. The expression of serum SCCAg was detected in the patients of both groups before operation, and those of NIP group at 1 week and 3 months after operation. All the data were statistically analyzed. **Results** ① The difference of preoperative serum SCCAg level between the NIP group and the inflammation group was statistically significant ($P < 0.001$). ② The univariate analysis showed that preoperative SCCAg level in the NIP group was related to the pathological classification, the size of the tumors as well as their Kamel stages. ③ The multivariate logistic regression analysis for identification of independent risk factors showed that pathological pattern was a predictor of SCCA elevation ($P = 0.025$; odds ratio, 14.87). ④ In the NIP group, the level of serum SCCAg one week after operation was significantly lower than the preoperative level ($P < 0.05$), indicating the close relationship between SCCAg and NIP. However, the level of serum SCCAg at 3 months after operation got increased significantly compared with that of one week after operation ($P < 0.05$), which suggested that SCCAg might be an index for postoperative follow-up of NIP. **Conclusion** Being closely associated with NIP, SCCAg maybe an observational index for

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20102051)。

作者简介: 郑露, 男, 硕士, 医师。

通信作者: 邬旭, Email: wu-xu 2008@sohu.com

the diagnosis and prognosis of NIP.

Key words: Nasal inverted papilloma; Squamous cell carcinoma antigen; Diagnosis; Treatment

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(2): 128 - 133]

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)虽为良性肿瘤,但其具有易复发、癌变的特性,复发率可高达20%~47%^[1],恶变率约为6%~13%^[2]。因鼻腔解剖结构复杂,可致使肿瘤未能在早期明确诊断,也有部分患者因被误诊为“鼻息肉”而使得术前准备不充分,这些都会增加^[3-4]患者术后复发风险,因此,NIP术前能够被准确诊断对患者治疗至关重要。而鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤目前缺乏简便而准确的复查指标,导致许多患者在术后缺乏合理的复查方案,据报道有不少患者术后未能及时观察到微小复发病灶,或者被过度治疗^[5]。

本研究的目的是确定血清SCCAg水平是否可以作为NIP患者术前诊断和术后随访诊断的标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年1月~2016年7月我科收治的鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者37例,均经组织病理诊断证实为NIP。其中男29例,女8例;年龄25~78岁,平均58.7岁。对照组为45例鼻腔炎症患者,其中男26例,女19例;年龄12~81岁,平均年龄43.8岁。

1.2 仪器与试剂

深圳新产业公司Maglumi 2000全自动化学发光免疫分析仪为本次研究检测仪器,并采用配套试剂盒,由本院检验科专业技术人员按照厂家说明进行操作。

1.3 方法

取患者静脉血,应用化学发光(chemi luminescence, 简称为CL)分析法进行检测,结果评定依据试剂说明,我院检验科报告参考值为:SCCAg ≤ 2.5 ng/ml为阴性, > 2.5 ng/ml为阳性。SCCAg测定在NIP组中于术前、手术后1周和随访期间进行。患者随访达到术后3个月,部分患者超过3个月。对于炎症组患者,仅在手术前进行测定。

1.4 统计学分析

所有数据均录入SPSS统计软件包(SPSS for Windows进行,22版)。采用双尾皮尔森卡方测试或Fisher精确检验、Mann-Whitney U检验、Wilcoxon

符号秩检验、Spearman秩相关系数、多因素Logistic二分类回归模型等统计学方法进行数据研究, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血清SCCAg浓度在NIP组和炎症组之间的差异

在NIP组中,术前血清SCCAg水平中位数为3.51 ng/ml(四分位数间距范围,1.88~5.52 ng/ml),在炎症组中术前血清SCCAg水平中位数为0.98 ng/ml(四分位数间距范围,0.58~1.53 ng/ml)。术前SCCAg浓度在NIP和炎症组之间经Mann-Whitney U检验,差异具有统计学意义($P < 0.001$)(图1)。

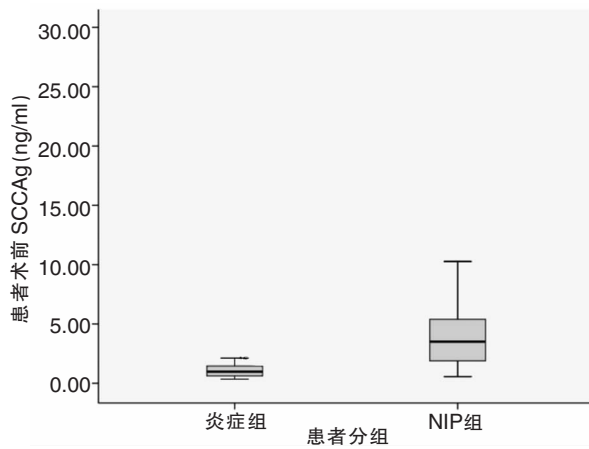


图1 两组患者术前血清SCCAg水平比较

检测结果显示:血清SCCAg诊断NIP的敏感性为59.5%,特异性为93.3%,阳性预测值为88.0%,阴性预测值为73.7%,约登指数为52.8%。接受者操作特征曲线分析(ROC曲线)SCCAg水平产生的曲线下面积为0.902(图2),差异具有统计学意义($P < 0.001$),说明血清SCCAg对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的诊断有临床意义。

另附1例早期诊断病例。该患者因头痛就诊,鼻内镜检查未见脓性分泌物及新生物,但该患者术前血清SCCAg值为2.9 ng/ml,高于正常值,遂行MRI进一步检查,但术前影像学检查无法鉴别肿物

性质,鼻内镜检查未见肿物及分泌物,其余未见异常,病理组织检查未能取到病变组织。手术中取额窦肿物,病理检查回报鼻内翻性乳头状瘤(图3)。

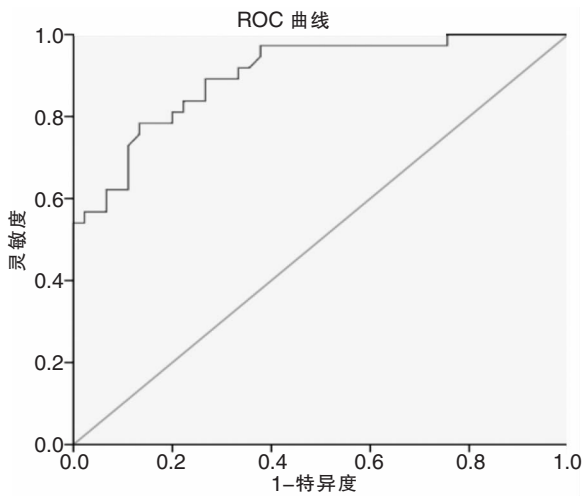


图2 血清鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)在诊断鼻内翻性乳头状瘤(NIP)中的ROC曲线图

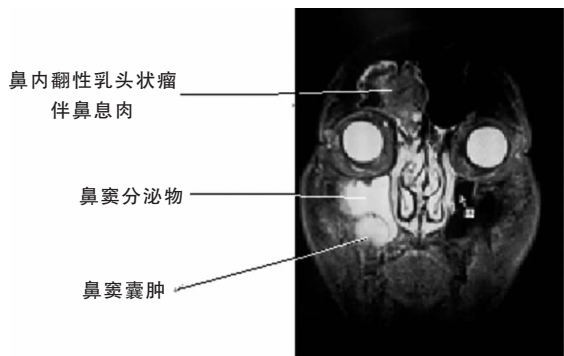


图3 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者术前冠状位MRI检查

2.2 在NIP组中术前血清SCCAg表达的临床特点

NIP组包括29例男性和8例女性参与者[年龄范围(58.7 ± 12.6岁)],NIP的临床特征与SCCAg阳性率之间的关系具体见表1。

2.2.1 肿瘤体积和术前SCCAg数值水平 结合CT与磁共振成像以及术中所见,测量的肿瘤体积是(20.71 ± 15.74) cm³。Spearman等级相关分析显示,术前血清SCCAg数值水平与肿瘤体积在NIP组中的相关性系数为0.439(P=0.007)(图4)。

2.2.2 肿瘤病理类型与术前SCCAg数值水平 在NIP组中单纯NIP组术前血清SCCAg水平的中位数为2.20 ng/ml(四分位数间距范围,1.74 ~ 3.92 ng/ml),而病理类型显示肿瘤细胞增生活跃或者不典型增生的NIP患者术前血清SCCAg水平中

表1 NIP的临床特征与SCCAg阳性率之间的关系 [例(%)]

| 临床特征 | 例数 | SCCA水平 | | P |
|-----------------------------|----|----------|----------|--------|
| | | 高 | 正常 | |
| 性别 | | | | 0.690 |
| 男 | 29 | 18(62.1) | 11(37.9) | |
| 女 | 8 | 4(50.0) | 4(50.0) | |
| 年龄(岁) | | | | 0.484 |
| <55 | 11 | 6(54.5) | 5(45.5) | |
| ≥55 | 26 | 16(61.5) | 10(38.5) | |
| Krouse分期 | | | | 0.491 |
| T1 | 10 | 4(40.0) | 6(60.0) | |
| T2 | 14 | 9(64.3) | 5(35.7) | |
| T3 | 11 | 7(63.6) | 4(36.4) | |
| T4 | 2 | 2(100) | 0(0) | |
| Kamel分期 | | | | 0.047 |
| I型 | 22 | 10(45.5) | 12(54.5) | |
| II型 | 15 | 12(80.0) | 3(20.0) | |
| 是否复发 | | | | 0.368 |
| 是 | 6 | 5(83.3) | 1(16.7) | |
| 否 | 31 | 17(54.8) | 14(45.2) | |
| 吸烟习惯 | | | | 0.184 |
| 从不吸烟 | 19 | 9(47.4) | 10(52.6) | |
| 吸烟 | 18 | 13(72.2) | 5(27.8) | |
| 发病侧 | | | | 0.165 |
| 左侧 | 13 | 10(76.9) | 3(23.1) | |
| 右侧 | 24 | 12(50.0) | 12(50.0) | |
| 病理类型 | | | | <0.001 |
| 单纯NIP | 10 | 9(90.0) | 1(10.0) | |
| 增生活跃NIP (包括细胞增生活跃、不典型增生) | 27 | 13(48.1) | 14(51.9) | |

位数为5.47 ng/ml(四分位数间距范围,3.57 ~ 27.08 ng/ml),上述两组术前SCCAg数值水平经Mann-Whitney U检验结果显示:两组差异具有统计学意义(P=0.013)(图5)。

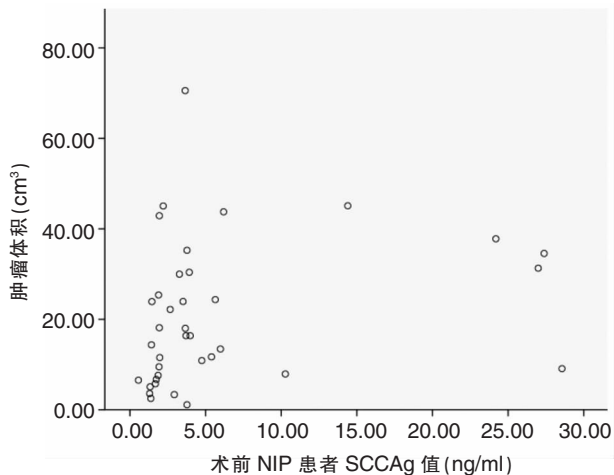


图4 肿瘤体积与患者术前SCCAg数值水平之间的关系

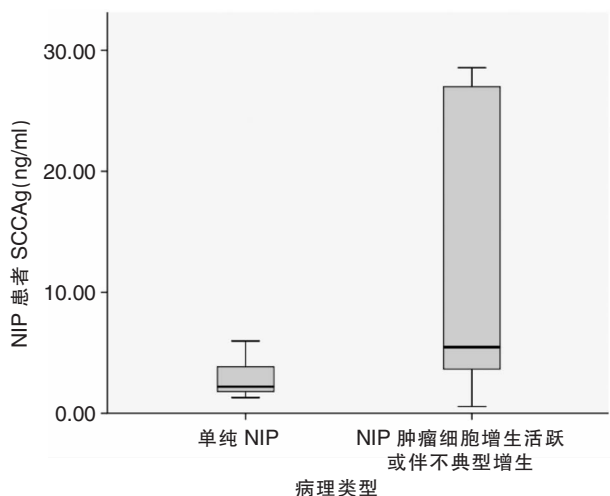


图5 NIP 肿瘤细胞增生活跃或伴有不典型增生的患者术前血清 SCCAg 与单纯 NIP 患者术前血清 SCCAg 的比较

2.3 多因素 Logistic 二分类回归分析 NIP 组

根据上述结果分析,肿瘤体积、病理类型、Kamel 分期 3 个危险因素纳入本研究模型。用多因素 Logistic 二分类回归分析来识别上述独立危险因素对这 37 例 NIP 患者术前血清 SCCAg 的影响,最终模型结果显示,病理类型对于整个模型的拟合优度改变具有统计学意义 ($P=0.025$; 优势比为 14.87),其余两项差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 术后及随访中 NIP 组患者血清 SCCAg 变化

2.4.1 NIP 组中术前和术后 1 周血清 SCCAg 水平

术后血清 SCCAg 水平在 NIP 组中位数为 1.24 ng/ml(四分位数间距范围,0.54 ~ 2.28 ng/ml)。有 9 例患者,SCCA 水平术后 1 周内仍大于 2.5 ng/ml。在 NIP 组中,经 Wilcoxon 符号秩检验结果可知。SCCAg 水平在术前和术后之间存在显著差异 ($P < 0.001$)(图 6)。

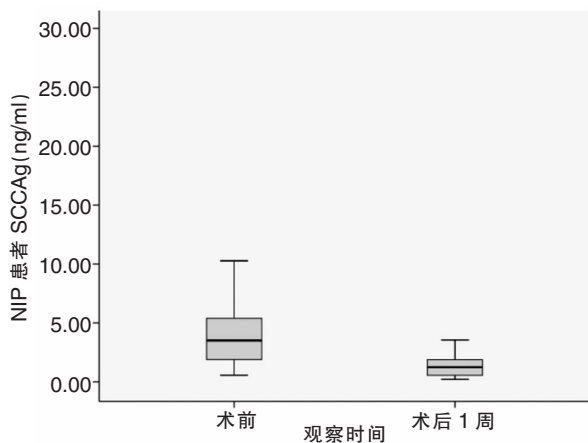


图6 NIP 组手术前后血清 SCCAg 水平比较

NIP 组 37 例患者中总共有 6 例先前受过外科治疗并且有过复发病灶。术前和术后 SCCAg 水平分别为 (4.47 ± 3.28) ng/ml 和 (1.55 ± 1.09) ng/ml。术后 SCCAg 浓度明显低于术前 ($P=0.029$) 值。

2.4.2 手术后复发病例 SCCAg 浓度变化 37 例 NIP 中仅有 2 例(5.4%)患者手术后有复发病灶,其术后病理类型均显示 NIP 增生活跃。患者病变复发的同时,血清 SCCAg 也随之升高。我科 1 例复发 NIP 患者的血清 SCCAg 与临床病程间的关系如图 7 所示。患者术后复发时,SCCAg 升高,再次手术后明显降低。该患者在我院第 1 次手术后,血清 SCCAg 未能达到正常,此后数月,患者多次于我院复查 SCCAg,始终未降至正常,半年后患者 SCCAg 反而较之前升高,鼻内镜检查未能确定肿物,CT 检查亦未见明显复发灶,再次手术时,于左侧上颌窦后外壁观察到肿物。

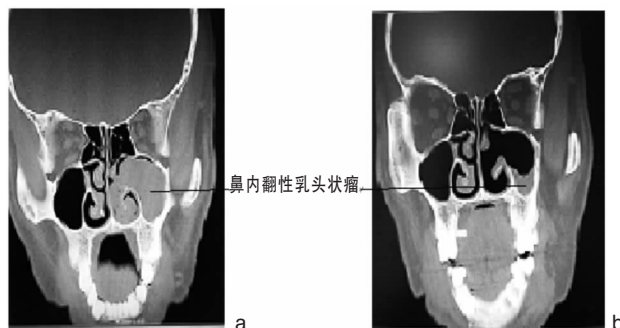


图7 NIP 患者 CT 检查 a:术前;b:术后复发

2.4.3 未复发 NIP 患者随访期间 SCCAg 的波动情况 35 例没有复发的 NIP 患者中,有 17 位患者在手术 3 个月后接受了血清 SCCAg 随访,这些术后血清 SCCAg 水平中值为 1.71 ng/ml(四分位范围 1.32 ~ 3.90 ng/ml),经 Wilcoxon 符号秩检验表明与术后 1 周患者血清 SCCAg 值之间的差异具有统计学意义 ($P=0.022$),对比术后 1 周血清 SCCAg 中位数及四分位数范围,可知术后 3 个月较之术后 1 周增高。其中有 5 例患者(26.3%)虽然没有复发,但血清 SCCAg 大于 2.5 ng/ml,有 2 例患者术后 SCCAg 水平大于 5.0 ng/ml。

3 讨论

3.1 SCCAg 与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤之间的关系

SCCAg 是分子质量达到 48 000 的一种糖蛋白,它是由 SCCA1、SCCA2 两个基因转录而来,其中主

要是 SCCA1^[6]。最早于 1977 年由 Kato 等从子宫颈的鳞状上皮细胞中分离出来,随后的学者们在研究头颈、肺、食管、上皮等其他部位的肿瘤中也观察到了它的存在^[7-9],同时 Crombach 等^[10]观察到 SCCAg 在正常鳞状上皮细胞内也存在,但正常鳞状细胞中该成分不释放入血,因此 SCCAg 在正常人血清中仅微量存在,只有在鳞癌患者血清中才能观察到明显升高。各文献报道对血清 SCCAg 诊断的敏感性各不相同,有报道称在食管癌、宫颈癌中血清 SCCAg 表达较高,根据 Mroczko 等^[11]的研究,在食管癌中血清 SCCAg 敏感性达到 81.8%,根据 Zhu 等^[12]的报道在宫颈癌中 SCCAg 诊断的敏感性为 62.9%~71.4%。在本次研究资料中,SCCAg 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者血清中的阳性率为 59.5%,鼻腔炎症组中的阳性率仅为 6.7%,二者之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$),可见 SCCAg 在 NIP 患者血清中存在异常升高的现象。而在较全面分析了 NIP 患者的各临床特征之后,我们观察到了影响 SCCAg 升高的一个确定的变量:病理类型。最后观察到肿物切除后 SCCAg 遂即出现迅速下降,表明 SCCAg 的波动与内翻性乳头状瘤之间存在联系。

3.2 血清 SCCAg 在 NIP 患者中的临床意义

NIP 的诊断通常是借助于鼻内镜、影像学检查、病理检查进行诊断的,虽然活检是 NIP 最可靠的诊断指标,但是这种情况有时会由于窦口阻塞、炎性息肉、以及炎性肿物与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤并存而导致术前误诊(图 3)。此外,有时由于以前的手术产生骨质增生、明显的纤维化以及黏膜水肿,很难观察到复发的 NIP(图 7)。而 SCCAg 在此时仍可发挥重要的辅助诊断的作用。

回顾本次研究的 37 例 NIP 患者术后随访的结果后,我们可以观察到:术后 SCCAg 水平继续升高的原因可能为病灶残留。在文献中报道,大多数复发出现在原始肿瘤的部位表明病变残留是复发主要原因,病变残留最主要的原因是术前误诊鼻息肉、病变过于广泛、手术技术、设备条件造成的肿瘤根基部位切除不彻底^[13],通过本次研究我们也可以观察到,术后复发的患者都伴有 SCCAg 的升高,而且本次研究的患者术后 3 个月较术后 1 周 SCCAg 明显升高,有一部分未复发的患者 SCCAg 也超过了正常值,如果继续增加随访时间,可能复发患者会更多,其少部分复查 3 个月后又仍然定期复查至术后 1 年的患者中,有部分患者也出现了 SCCAg 的升高就验证

了这一点,有报道指出,复发多发生于术后 2 年以内,部分在术后 6 个月出现,还有部分病变(17%) 在术后 5 年内出现^[14],今后的研究中可以延长随访时间继续观察。在随访过程中对于病理状态为增生活跃以及不典型增生的,以及术后 1 周 SCCAg 仍高于正常,和复诊过程中观察到 SCCAg 高于正常值的患者,应该考虑增加随访次数。回顾本次试验术前炎症组患者与 NIP 组患者相比,血清 SCCAg 差异明显,说明炎症组患者可能缺少使得 SCCAg 升高的“因子”,这与 Crombach 等^[15]观察到鳞状细胞癌和正常鳞状细胞中都有 SCCAg 的存在,但仅在鳞癌患者血清中明显增高的结果相一致。此外,增生活跃的细胞以及不典型增生的细胞更易引起血清 SCCAg 升高,高表达的 SCCAg 肿瘤细胞的侵袭与转移相关^[16-17],也就是说随着 NIP 患者细胞增生越活跃,侵袭能力也就越强。因此对于术后血清 SCCAg 持续升高的患者,应警惕复发或癌变可能。

4 结论

SCCAg 与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤关系密切,可成为鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的诊断和预后的观察指标。在临床工作中,对于内翻性乳头状瘤的早期观察,合理手术治疗及监测复发具有重要意义。

参考文献:

- [1] Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(3):476-482.
- [2] 张罗,韩德民,张盛忠,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2008, 15(10):599-603.
Zhang L, Han DM, Zhang SZ, et al. Sinonasal inverted papilloma [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2008, 15(10):599-603.
- [3] 郑春泉,孙宝宾,刘颖,等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术的手术式选择[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(4):284-286.
Zheng CQ, Sun BB, Liu Y, et al. Management of sinonasal inverted papilloma: endoscopic excision vs traditional procedures [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2005, 40(4):284-286.
- [4] Savy L, Lloyd G, Lund VJ, et al. Optimum imaging for inverted papilloma [J]. *J Laryngol Otol*, 2000, 114(11):891-893.
- [5] Karkos PD, Fyrmpas G, Carrie SC. Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review [J]. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31(6):499-503.

- [6] Cataltepe S, Schick C, Luke CJ. Development of specific monoclonal antibodies and a sensitive discriminatory immunoassay for the circulating tumor makers SCCA1 and SCCA2[J]. Clin Chim Acta, 2000, 295(1-2):107-127.
- [7] Sanchez De Cos J, Masa F, de la Cruz JL. Squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) in the diagnosis and prognosis of lung cancer[J]. Chest, 1994, 105(3):773-776.
- [8] Matsuda H, Mori M, Tsujitani S. Immunohistochemical evaluation of squamous cell carcinoma antigen and S-100 protein cells in human malignant esophageal tissues[J]. Cancer, 1990, 65(10):2261-2265.
- [9] Molina R, Torres MD, Moragas M. Prognostic significance of SCC antigen in the serum of patients with head and neck cancer[J]. Tumour Biol, 1996, 17(2):81-89.
- [10] Crombach G, Scharl A, Vierbuch en M. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal epithelia and in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Cancer, 1989, 63(7):1337-1342.
- [11] Mroczko B, Kozowski M, Groblewski M. The diagnostic value of the measurement of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), squamous cell cancer antigen (SCC) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of esophageal cancer patients[J]. Clin Chim Acta, 2008, 389(1-2):61-66.
- [12] Zhu Y, Ye DM, Yao XD, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow up of patients with penile Cancer[J]. J Urol, 2008, 180(5):2019-2023.
- [13] 郭旭, 孙东, 孟宪影, 等. 54例经鼻内镜手术治疗鼻内翻性乳头状瘤的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(22):1783-1788.
- Wu X, Sun D, Meng XY, et al. The management of sinonasal inverted papilloma by endoscopic surgery: an analysis of 54 cases[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 28(22):1783-1788.
- [14] von Buchwald C, Bradley PJ. Risk of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 15(2):95-98.
- [15] Crombach G, Scharla, Vierbuch en M. Detection of squamous cell carcinoma anti-gen in normal epithelia and in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Cancer, 1989, 63(7):1337-1342.
- [16] Uitto VJ, Nieminen A, Coil J. Value of some laboratory and clinical measurement in the treatment plan for advance periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 1996, 23(1):30-37.
- [17] Kimura Y, Fujieda S, Takabayashi T. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2000, 155(2):163-168.

(收稿日期:2017-12-02)

· 消息 ·

远程投稿、查稿系统启事

本刊采用远程稿件采编系统进行投稿、查稿等,现就有关问题说明如下。

1. 作者投稿:登陆在线投稿系统(中文版),按操作提示投稿。第一次需先注册,原则上不再受理邮寄稿件和 Email 稿件。

2. 稿件查询:使用作者注册用户名和密码,可查询作者稿件审理进程和费用信息等。

有关投稿要求,请登陆本刊网站浏览。

网站登陆:<http://www.xyosbs.com/index.htm>