

• 临床研究 •

经鼻内镜鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术 术后复发率的 Meta 分析

潘忠¹ 田鹏¹ 邹华¹ 刘翔¹ 谢存存¹ 祝麟¹

【摘要】 目的:探讨鼻内镜技术对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(NIP)手术术后复发率的影响。方法:检索 Pubmed、Medline、Springer、Elsevier 等全文数据库,通过 Meta 分析,使用 Revman 5.0 软件分析 2001—2013 年间关于不同手术方式治疗 NIP 的研究。结果:纳入研究文献 12 篇,发表时间为 2001—2013 年,病例总数共 1 371 例,内翻性乳头状瘤复发 234 例,总体复发率为 17.1%。对纳入研究的 12 篇文献进行异质性分析,结果显示异质性检验 $Q=14.64, df=11, P=0.20$,表明 12 篇文献的研究属于同一性质。采用固定效应模型对 12 个研究进行合并分析,合并后鼻内镜组 1 012 例,常规手术组 359 例,合并 $OR=0.49, 95\%CI(0.35, 0.69)$,对合并 OR 的检验结果为 $Z=4.11(P<0.01)$,提示鼻内镜组复发率低于非鼻内镜组,差异有统计学意义。漏斗图提示发表偏倚较小。结论:鼻内镜手术可有效控制 NIP 手术的术后复发率。

【关键词】 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤;肿瘤复发;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.010

【中图分类号】 R739 **【文献标志码】** A

The recurrent rate of nasal endoscopic microsurgical skills for the treatment of nasal inverted papilloma: a Meta-analysis

PAN Zhong TIAN Peng ZOU Hua LIU Xiang XIE Cuncun ZHU Lin

(Department of Otorhinolaryngology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510000, China)

Corresponding author: ZOU Hua, E-mail: zouhua28@163.com

Abstract Objective: To investigate the recurrence rate of nasal inverted papilloma treating by endoscopic and non-endoscopic approach. **Method:** A search on Pubmed, Medline, Springer and Elsevier databases was done to collect the reports (2001—2013) concerning different surgery treating nasal inverted papillomas, and meta-analysis was performed with RevMan 5.0 software. **Result:** Twelve papers (2001—2013) concerning the different surgery approach treating nasal inverted papillomas were retrieved. The heterogeneity test indicated that the 12 studies were consistent statistically ($Q=14.64, df=11, P=0.20$), the data from these 12 studies could be analyzed by fixed effect model. After combination of these data, those of 1 012 subjects accepted endoscopic surgical intervention and 359 subjects treating by non-endoscopic surgical intervention were collected. Test of overall effect by fixed effect model showed that the recurrence rate of inverted papilloma was significantly lower in endoscopic group than in non-endoscopic group ($OR=0.49, 95\%CI$ was $0.35-0.69, P<0.01$). Funnel plot implied that publication bias was not obvious. **Conclusion:** The recurrence rate of inverted papilloma was significantly lower in endoscopic group than in non-endoscopic group.

Key words nasal inverted papilloma; recurrence; meta-analysis

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)是一种发生于鼻腔及鼻窦的以局部侵袭、高复发率和潜在恶变为特征的上皮性肿瘤^[1],来源于外胚层。NIP 占鼻腔肿瘤的 0.5%~4.0%^[2],各年龄段均可发病,最常见于中老年人。其最好发于鼻腔靠近中鼻甲或筛隐窝和上颌窦的侧壁,也有累及额窦和蝶窦者。NIP 虽属良性肿瘤,但其易复发及潜在恶性使之成为耳鼻咽喉科医生最关注的鼻

腔肿瘤之一^[3-5]。

手术切除是 NIP 的主要治疗方式,治疗关键在于完全切除。近年随着鼻内镜技术的发展,NIP 的手术方式由鼻外径路逐渐发展为鼻内镜手术或鼻内镜辅助下鼻外径路手术。鼻内镜手术及鼻内镜联合鼻外径路手术,术野清晰、无死角、肿瘤暴露完全,同时较好地保留鼻腔正常生理功能,但术后复发率尚不明确。本文对近年来应用鼻内镜手术治疗 NIP 的临床研究进行总结,采用 Meta 分析方法评价鼻内镜技术对 NIP 手术切除的术后复发率的影响,为该病

¹中山大学孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科(广州,510000)
通信作者:邹华,E-mail: zouhua28@163.com

手术方式的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以 nasal inverted papillomas 和 sinonasal inverted papillomas 作为关键词,检索 2001-01-2013-12 期间 Pubmed、Medline、Springer、Elsevier 数据库,查阅国内外已经发表的关于不同手术方式治疗 NIP 复发的文献。检索语种包括中文及英文。

1.2 纳入标准

①英文或中文关于 NIP 切除手术方式的研究;②平均随访时间超过 18 个月;③2001-2013 年间;④使用 Krouse staging system^[6] 分级;⑤必须使用病理作为金标准确诊为 NIP。

1.3 排除标准

①病例报道;②没有详细说明亚组使用哪种手术方式(例如单纯鼻内镜、鼻内镜联合其他方式、纯外部进路);③没有详细说明各不同亚组具体复发率;④研究对象里面包含其他鼻腔良性或恶性肿瘤;⑤同一篇文章重复发表;⑥文献质量差以及报告信息太少等无法利用的文献。

1.4 文献质量的评价

本文所选的文献均为非随机对照试验,采用 Newcastle-Ottawa^[7] 质量评价标准。评价后得分越多质量越好,0~4 分为低质量研究,5~9 分为高质量研究。一般至少 5 分以上的研究可以被纳入 Meta 分析^[8]。

1.5 主要分析指标

术后按时随访,观察患者鼻腔恢复情况,结合患者主观评价和医师客观检查,包括鼻内镜和影像学检查及组织活检,以术后随访期间内的复发数为计算指标。

1.6 统计学处理

由 2 名评价者独立完成文献阅读,按 Meta 分析要求筛选所有符合纳入标准的相关研究,整理数据,建立数据表并核对数据。筛选出来的研究中患者分成 2 组:鼻内镜组和非鼻内镜组。鼻内镜组包括单纯鼻内镜下手术和鼻内镜辅助下联合鼻外径路手术;非鼻内镜组为所有鼻外径路手术,包括局限性的外部径路手术(例如柯陆式)、彻底的外部径路手术(例如鼻侧切术)。首先进行异质性检验,采用 Q 检验,检验统计量为 χ^2 值和 P 值, $P < 0.10$ 为异质性显著, $P > 0.10$ 认为研究文献无统计学异质性。若试验结果之间的异质性不显著,采用固定效应模型对结局资料进行统计学分析,反之则采用随机效应模型,采用 OR 值作为结局变量进行 Meta 分析。使用 Revman 5.0 统计软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据 PRISMA 规范,最初共检索到相关文献 1124 篇,排除重复文献 355 篇,通过阅读文献题目和摘要排除与本研究纳入标准明显不符的文献 720 篇。进一步阅读初筛后的 49 篇文献全文,根据文献排除标准排除不符合要求文献 37 篇,最终纳入研究文献 12 篇(表 1),均为计数资料,发表时间为 2001-2013 年,均为非随机的对照试验。病例总数共 1371 例,NIP 复发 234 例,总体复发率为 17.1%,见表 1。

2.2 文献质量评价

所筛选的符合标准的研究均为非随机对照试验,应用 Newcastle-Ottawa 质量评价标准进行评价后,所有研究论文均 ≥ 6 分。见表 2。

表 1 纳入研究的文献基本情况

年份	国家	作者	例数	平均 年龄/岁	平均随访 时间/月	鼻内镜组		非鼻内镜组		总复发率 /%
						例数	复发例数	例数	复发例数	
2006	波兰	Busquets ^[9]	29	56.5	22.0	28	3	1	0	10.3
2013	巴西	Caparroz ^[10]	17	58.8	18.3	14	1	3	1	11.8
2009	土耳其	Durucu ^[11]	56	51.0	35.0	49	4	7	2	10.7
2012	韩国	Kim ^[12]	578	53.9	41.0	516	82	62	9	15.7
2004	意大利	Pasquini ^[13]	86	—	54.0	36	1	50	12	15.1
2013	法国	Carta ^[14]	54	54.0	31.6	53	2	1	0	3.7
2007	法国	Mortuaire ^[15]	65	57.0	28.0	46	7	19	3	15.4
2010	西班牙	Gras-Cabrero ^[16]	79	59.0	18.0	57	10	22	7	21.5
2001	美国	Han ^[17]	31	58.0	50.0	19	2	12	1	9.7
2007	韩国	Sautter ^[18]	68	57.4	18.0	49	11	19	8	27.9
2007	中国	王华林 ^[19]	86	49.9	23.0	23	3	63	6	10.5
2005	中国	郑春泉 ^[20]	222	52.8	45.6	122	18	100	38	25.2

2.3 Meta 分析结果

对纳入研究的 12 篇文献进行异质性分析,结果显示异质性检验 $Q=14.64, df=11, P=0.20$, 表明 12 篇文献的研究属于同一性质,可以近似认为各研究的效应是齐性的,采用固定效应模型进行合并分析(图 1)。合并后鼻内镜组 1 012 例,非鼻内镜组 359 例,合并 $OR=0.49, 95\%CI(0.35, 0.69)$,对合并 OR 的检验结果为 $Z=4.11(P<0.01)$,提示鼻内镜组复发率低于非鼻内镜组,差异有统计学意义。Meta 分析森林图显示在选取的研究样本中,12 个研究中有 10 个 95%CI 横线与无效竖线相交,表明鼻内镜治疗 NIP 复发率不会低于非鼻内镜治疗 NIP。另 2 个研究的 95%CI 横线落在无效竖线左侧,表明鼻内镜治疗 NIP 复发率低于非鼻内镜治疗 NIP 复发率。合并后 Meta 分析总体结果显示鼻内镜组和非鼻内镜组复发率差异有

统计学意义。

2.4 敏感性分析

剔除样本量最大的一组数据后再进行 Meta 分析,结果显示合并 $OR=0.38, 95\%CI(0.25, 0.57)$,提示鼻内镜组和非鼻内镜组复发率差异有统计学意义($P<0.01$);剔除样本量最小的一组数据后再进行 Meta 分析,结果显示合并 $OR=0.49, 95\%CI(0.35, 0.69)$,提示鼻内镜组和非鼻内镜组复发率差异有统计学意义($P<0.01$)。合并 OR 及 95%CI 与上述结果基本一致。因此敏感性分析结果表明不存在由样本量大小所致的偏倚。

2.5 发表偏倚分析

以每个研究的 OR 为横坐标,SE 为纵坐标绘制漏斗图(图 2),观察纳入 Meta 分析的各个研究的漏斗图发现,各个研究的漏斗图基本对称,发表偏倚较小。

表 2 纳入研究的文献评价及出处

作者	年份	出处	男女比例	质量评价/分
Busquets ^[9]	2006	Otolaryngology-Head and Neck Surgery	17 : 12	6
Caparroz ^[10]	2013	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	14 : 3	7
Durucu ^[11]	2009	Journal of Craniofacial Surgery	50 : 6	7
Kim ^[12]	2012	Laryngoscope	425 : 153	7
Pasquini ^[13]	2004	American Journal of Otolaryngology		7
Carta ^[14]	2013	Head & Neck	2 : 1	7
Mortuaire ^[15]	2007	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	51 : 14	6
Gras-Cabrerizo ^[16]	2010	American Journal of Rhinology & Allergy	68 : 11	7
Han ^[17]	2001	Laryngoscope	25 : 6	6
Sautter ^[18]	2007	American Journal of Rhinology	2.2 : 1	6
王华林 ^[19]	2007	浙江大学学报:医学版	61 : 25	7
郑春泉 ^[20]	2005	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	168 : 54	7

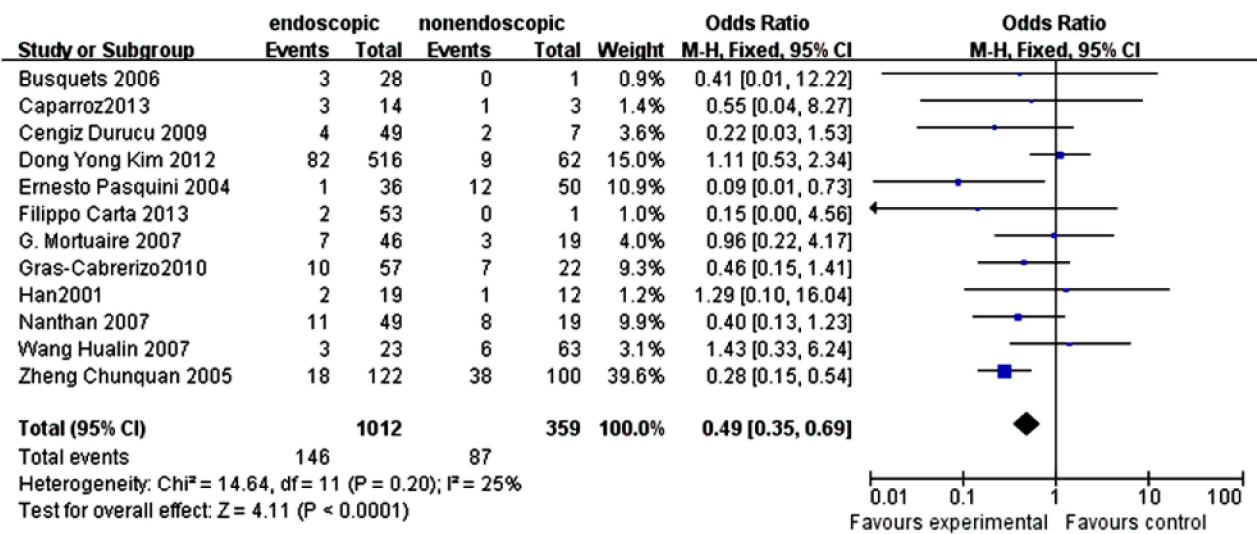


图 1 Meta 分析森林图

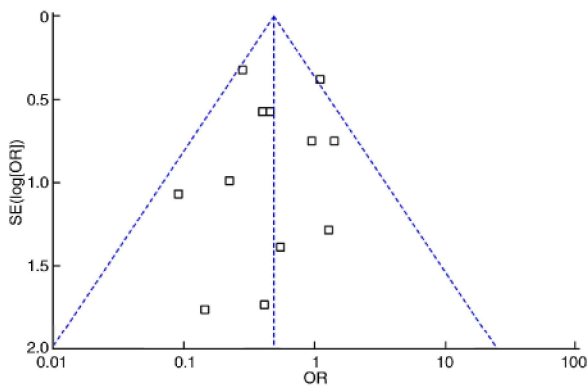


图 2 漏斗图

3 讨论

NIP 是鼻腔鼻窦常见良性肿瘤,呈多发性侵袭性生长,破坏周围组织,治疗需手术切除,但切除后易复发,多次手术易恶变,故又称交界性肿瘤或潜在恶性肿瘤。NIP 治疗效果的好坏主要在于肿瘤是否复发,而肿瘤的复发除与肿瘤本身多中心生长的特点有关外,也与术中是否完全彻底切除有关,不同的手术方式影响手术切除的彻底性。鼻内镜手术技术普及前,为降低肿瘤复发率,多采用暴露较好的鼻外径路如鼻侧切开手术,并被认为是 NIP 治疗的“经典”术式。为避免鼻侧切开进路引起的面部瘢痕以及慢性鼻腔粘连等问题,上颌窦根治术或其他“限制的鼻外进路”被广泛采用。对于术后复发率的问题,Kristensen 等^[21]提出开放鼻外进路比局限切除方式/限制的外部进路在复发率控制等方面更有优势,如鼻侧切开术成为治疗 NIP 的“金标准”。近年来,随着内镜技术的应用,其照明充分、术野放大和视野清晰的优点被鼻科医生所重视,经鼻内镜或鼻内镜辅助下 NIP 手术被广泛采用。鼻内镜下 NIP 手术可保留更多正常组织、减少出血量及减小手术瘢痕,已成为 NIP 治疗的重要方式,目前被广泛应用。

关于 NIP 复发的相关因素,目前争议仍较大,有些学者认为鼻内镜手术和鼻外进路手术切除 NIP 在复发率方面无明显区别^[22]。Krouse^[6]根据鼻内镜检查及 CT 检查,提出了 Krouse 分级系统,以比较在 NIP 侵及范围及部位相同的情况下,不同手术方式对于 NIP 的疗效好坏。郑春泉等^[20]对 222 例 NIP 患者进行随访,认为 I ~ II 级患者单纯使用鼻内镜可达到很好的疗效,III 级患者宜采用鼻内镜结合上颌窦根治术,而 IV 级患者由于病灶侵犯较广,可选择鼻外进路、颅鼻联合进路等术式以降低术后复发率。Xiao-Ting 等^[23]对 156 例 NIP 的患者进行研究随访,认为 NIP 复发率与肿瘤部位有关,原发于额窦的 NIP 最易复发,与原发于该区的肿瘤难以彻底清除有关,同时不同 Krouse 分级的

内翻性乳头状瘤复发率差异无统计学意义。Kraft 等^[24]则认为无论采取何种手术方式,Krouse 分级越高,NIP 的复发率就越高。本文通过 Meta 分析,汇总 2001—2013 年关于 NIP 手术方式的研究,通过分析鼻内镜方式与非鼻内镜方式对于鼻腔鼻窦 NIP 复发率的不同,结果显示鼻内镜方式相对于非鼻内镜方式治疗 NIP 复发率较低,提示鼻内镜方式相对于非鼻内镜方式在控制 NIP 复发率方面具有优势。然而,本研究尚未能明确不同原发部位或累及不同范围的 NIP 其复发率是否有所不同,还需要进一步研究以明确。

关于鼻内镜方式或鼻内镜辅助下鼻外进路方式降低复发率的原因,我们认为有以下因素:①鼻内镜的放大作用及各种角度可视应用,可以协助术者准确判断肿瘤边界并确定切除范围。②一些新的经鼻内镜术式可清晰暴露肿瘤,如对于上颌窦内翻性乳头状瘤,经鼻内镜改良 Denker 手术、鼻内镜下泪前隐窝入路能够清楚暴露上颌窦各壁的肿瘤病变,使术者能辨清肿瘤范围并完全切除。③鼻内外联合径路能扬长避短,充分发挥鼻内镜技术的优势,降低术中肿瘤残留。对于累及额窦的内翻性乳头状瘤,如肿瘤根基部位于额隐窝、超越额窦口,侵及额漏斗,单纯的开放式手术因无法清楚辨认额隐窝、额窦口及额漏斗等部位及病变范围,又不希望创伤范围扩大而未切除该隐藏病变,极易导致肿瘤残留,鼻内镜辅助下的手术允许在直视下可使用不同角度的刮匙及电钻彻底清除该部位病变,达到彻底切除病变的目的。

本研究仍有不足之处:首先,随访时间不一致可能导致偏倚,大多数 NIP 术后 2 年内复发,但仍有 17% 的 NIP 复发于手术 5 年后^[25];其次,发表偏倚由于语言的限制,部分除英语及中文以外的研究无法纳入本研究中;最后,本研究中所纳入的符合标准的研究数目较少,尚需更多的大病例、随访时间较长的临床研究,以增强内镜优势的依据。

参考文献

- [1] DÍAZ MOLINA J P, LLORENTE PENDAS J L, RODRIGO TAPIA J P, et al. Inverted sinonasal papillomas. Review of 61 cases[J]. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), 2009, 60: 402—408.
- [2] PIANELLI C, RADICI M, CAMAIONI A, et al. [Inverted papilloma. Modality of treatment][J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 1996, 16: 339—346.
- [3] MIRZA S, BRADLEY P J, ACHARYA A, et al. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy[J]. J Laryngol Otol, 2007, 121: 857—864.
- [4] SAUTER A, MATHARU R, HORMANN K, et al. Current advances in the basic research and clinical

- management of sinonasal inverted papilloma (review) [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17: 495-504.
- [5] LUND V J. Optimum management of inverted papilloma[J]. *J Laryngol Otol*, 2000, 114: 194-197.
- [6] KROUSE J H. Development of a staging system for inverted papilloma [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110: 965-968.
- [7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603-605.
- [8] OWNBY R L, CROCCO E, ACEVEDO A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 530-538.
- [9] BUSQUETS J M, HWANG P H. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134: 476-482.
- [10] CAPARROZ FDE A, GREGÓRIO L L, KOSUGI E M. Evolution of endoscopic surgery in the treatment of inverted papilloma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2013, 79: 13-17.
- [11] DURUCU C, BAGLAM T, KARATAS E, et al. Surgical treatment of inverted papilloma [J]. *J Craniofac Surg*, 2009, 20: 1985-1988.
- [12] KIM D Y, HONG S L, LEE C H, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a Korean multicenter study[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 487-494.
- [13] PASQUINI E, SCIARRETTA V, FARNETI G, et al. Inverted papilloma: report of 89 cases[J]. *Am J Otol*, 2004, 25: 178-185.
- [14] CARTA F, BLANCAL J P, VERILLAUD B, et al. Surgical management of inverted papilloma: Approaching a new standard for surgery [J]. *Head Neck*, 2013, 35: 1415-1420.
- [15] MORTUAIRE G, ARZUL E, DARRAS J A, et al. Surgical management of sinonasal inverted papillomas through endoscopic approach[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264: 1419-1424.
- [16] GRAS-CABRERIZO J R, MONTSERRAT-GILI J R, MASSEGUR-SOLENCH H, et al. Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24: 66-69.
- [17] HAN J K, SMITH T L, LOEHL T, et al. An evolution in the management of sinonasal inverting papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111: 1395-1400.
- [18] SAUTTER N B, CANNADY S B, CITARDI M J, et al. Comparison of open versus endoscopic resection of inverted papilloma [J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21: 320-323.
- [19] 王华林, 林志宏, 范国康, 等. 内窥镜手术与鼻侧切术治疗鼻腔内翻性乳头状瘤[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2007, 36(2): 196-198.
- [20] 郑春泉, 孙宝宾, 刘颖, 等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤手术的术式选择[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(4): 283-286.
- [21] KRISTENSEN S, VORRE P, ELBROND O, et al. Nasal Schneiderian papillomas: a study of 83 cases [J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1985, 10: 125-134.
- [22] WAITZ G, WIGAND M E. Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas [J]. *Laryngoscope*, 1992, 102: 917-922.
- [23] XIAO-TING W, PENG L, XIU-QING W, et al. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270: 1349-1353.
- [24] KRAFT M, SIMMEN D, KAUFMANN T, et al. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113: 1541-1547.
- [25] VON BUCHWALD C, BRADLEY P J. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 15: 95-98.

(收稿日期: 2014-09-29)