

## • 短篇论著 •

## 中耳鳞状上皮乳头状瘤临床病理特征和诊治分析

周涵 邢光前 张炜明 唐立筠 陈智斌

**【摘要】** 目的 总结中耳鳞状上皮乳头状瘤的临床病理特征及诊治结果,以提高对本病的认识。方法 回顾性分析我院2003年6月至2013年6月间经病理证实的4例中耳鳞状上皮乳头状瘤的临床资料,分析其临床表现、影像学发现、病理特征及治疗随访结果,同时对这些病例标本的病理切片进行重新阅片分析,并行广谱人乳头状瘤病毒(HPV)原位杂交检测。结果 本组病例全部为男性,年龄29~70岁,临床表现为患耳流脓、听力下降、耳痛、耳鸣及耳胀满感等症状,其中患耳流脓是最常见的主诉。耳镜检查常发现鼓室内有红色或灰白色的肉芽样新生物。术前CT提示为中耳乳突炎改变或中耳腔内见软组织密度影延至外耳道深部,治疗以根治性手术为主,包括不同范围的颞骨切除术和乳突根治术。术后病理全部为鳞状上皮乳头状瘤,其中2例伴有癌前病变。所有病例标本HPV检测均为阴性,术后随访至今均无复发。结论 本组资料表明中耳鳞状上皮乳头状瘤好发于老年男性,多数患者有较长时间的患耳流脓史。慢性炎症刺激可能为该肿瘤的诱因之一,而HPV感染可能与该病的发生无关。病理显示本肿瘤具有一定的恶变潜能,根治性手术切除预后良好。术前病理检查或术中快速切片检查有助于选择合适的术式,提高本病的根治率。术后长期的随访观察是必需的。

**【关键词】** 鳞状上皮乳头状瘤; 中耳; 临床和病理; 人乳头状瘤病毒

鳞状上皮乳头状瘤是一种发生于身体各部位皮肤及黏膜上的良性上皮性肿瘤,尤其多见于口腔及生殖器区域的黏膜上。原发于中耳腔的鳞状上皮乳头状瘤十分罕见<sup>[1]</sup>,国内外文献报道很少<sup>[2]</sup>,因此其临床病理特征并不清楚。本文总结分析了近十年来南京医科大学第一附属医院4例原发于中耳的鳞状上皮乳头状瘤患者的临床病理资料,以期提高对该病的认识和诊断水平,改善其疗效。

### 一、对象与方法

1. 研究对象:包括2003年6月至2013年6月间我院收治的、经病理证实的中耳鳞状上皮乳头状瘤4例。所有患者的病灶均原发于中耳腔,且没有身体其他部位的乳头状瘤病史,特别注意排除了患者外耳道、鼻腔鼻窦及鼻咽部等处的原发性乳头状瘤病变。

2. 研究方法:对4例患者的所有临床医疗资料进行回顾分析,包括临床病史、体格检查、影像资料、治疗方案、病理报告及术后随访资料等。这些病例的病理切片经高年资病理科医师重新阅片并证实了之前的病理学诊断。

3. 人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检测:HPV(广谱)原位杂交检测试剂盒购自福建泰普生物科学有限公司,该试剂盒中根据HPV广谱序列制备的探针,涵盖了28种HPV病毒亚型,包括:5, 6, 8, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 51, 52, 53,

54, 55, 57, 58, 59。操作步骤按试剂盒说明书进行,主要步骤如下:每例标本取4 μm厚石蜡切片4片,切片烘烤后再经二甲苯及梯度乙醇等脱蜡,微波高火处理,滴加适量杂交液(约25 μl),放置于95℃原位杂交加热器上变性5 min,湿盒中37℃下孵育过夜,再按一定步骤滴加适量一抗、二抗及HRP聚合物,最后经DAB液显色,苏木精液复染,梯度酒精脱水,中性树脂封片。使用经病理确诊且多次试验证实HPV阳性的尖锐湿疣组织作为阳性对照,并按试剂盒规定设定相应阴性对照。阳性结果判断标准:上皮细胞核棕褐色着色为主。

### 二、结果

1. 患者一般资料:4例中耳鳞状上皮乳头状瘤患者均在2009年11月至2012年5月之间就诊,全部为男性,年龄29~70岁,临床表现为患耳流脓、听力下降、耳痛、耳鸣及耳胀满感等症状,其中患耳流脓是最常见的主诉。病例2患耳流脓常在受凉、疲劳及饮酒后发作,其余病例发病无明显诱因。病程2个月到50年不等,所有患者均无患耳手术史(表1)。

2. 检查与术前诊断:查体发现患耳外耳道多为脓性分泌物堵塞,吸净分泌物后可见鼓室内红色或灰白色肉芽样新生物,鼓膜大穿孔或无法窥清。纯音测听提示患耳为中至中重度的混合性或传导性听力损失,言语频率平均听阈为45~65 dB HL。病例2和3术前行外耳道脓液细菌培养及药物敏感性试验结果均为阴性。术前CT提示为中耳乳突炎改变或中耳腔内见软组织密度影延至外耳道深部,其中一例有内耳侵犯表现。典型病例的CT图像见图1, 2。术前诊断:2例为慢性化脓性中耳炎,2例为中耳新生物(表1)。

3. 术中发现与术式:4例患者均接受手术治疗,术中见肿瘤呈灰白色或红色乳头样,主要位于鼓室腔内,并累及鼓窦、乳突腔及外耳道深部,听骨链被新生物包裹,乳突腔内以炎症改变为主。因术中见中耳腔内新生物表现有别于普通的中耳乳

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.17.099

基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD2010-2013);江苏省科教兴卫工程医学创新团队与领军人才项目(LJ201120)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院耳鼻喉科(周涵、邢光前、陈智斌),病理科(张炜明),影像科(唐立筠)

通讯作者:邢光前, Email: xing-gq@163.com

表1 中耳鳞状上皮乳头状瘤病例的临床特征和术前诊断

序号 (年)	性别	年龄 (岁)	职业	主诉症状	伴随症状	体格检查	听力学检查	CT检查	术前 诊断
1 (2009)	男	70	农民	左耳流脓 50余年	左耳痛2个月,发 现听力下降20年	左外耳道见白色脓性分泌 物,鼓室内白色肉芽样新生 物,左鼓膜大穿孔仅余残边	左耳重度混合性听力损 失,言语频率平均听阈为 65 dB HL	左侧乳突呈硬化型,左中 耳及深部外耳道内见软 组织密度影,密度欠均 匀,侵犯鼓岬	中耳新 生物
2 (2010)	男	50	工人	左耳流脓 1年余	左耳堵塞感半年, 掏耳后易出血伴 疼痛半年	左外耳道见褐色脓性分泌 物,鼓室内红色肉芽样新生 物堵塞,左鼓膜窥不清	左耳中度混合性听力损 失,言语频率平均听阈为 50 dB HL	左侧中耳乳突炎	慢性化 脓性中 耳炎
3 (2012)	男	29	工程 师	左耳流脓 1年余	耳鸣、伴听力下降 两年余	左外耳道见黄褐色脓性分泌 物,鼓室内白色肉芽样新生 物,左鼓膜大穿孔	左耳中度传导性听力损 失,言语频率平均听阈为 45 dB HL	左中耳乳突腔见密度增 高影并延至左侧外耳道 深部	中耳新 生物
4 (2012)	男	60	农民	右耳听力 下降2个 月余	右耳痛、耳鸣两月 余	右鼓室内见红色肉芽样新生 物	右耳中度混合性听力损 失,言语频率平均听阈为 45 dB HL	右侧中耳乳突炎,右侧外 耳道深部见少许片状密 度增高影	慢性化 脓性中 耳炎

表2 中耳鳞状上皮乳头状瘤病例的治疗、病理及随访

序号	手术发现	术式	并发症	病理	挖空细胞	HPV 检测	随访
1	术中见肿瘤呈灰白色乳头样,位于左外耳道深部及中耳腔, 左颞颌关节部分破坏,鼓室天盖骨质受侵犯缺损 1.0 cm×1.0 cm,硬脑膜完整,耳蜗基底部分破坏,面神 经水平段充血肿胀,色苍白	颞骨次全切 除术	术后出现短暂面瘫 表现,半月后恢复	鳞状上皮乳头状 瘤伴中到重度不 典型增生	未见	阴性	随访42个 月无复发
2	术中见上、中鼓室内红色肉芽状新生物,易出血,包绕砧 骨及锤骨,无明显骨质破坏	颞骨部分切 除术	无	鳞状上皮乳头状 瘤伴中到重度不 典型增生	未见	阴性	随访34个 月无复发
3	左乳突气房内充满脓性分泌物及肉芽组织,左外耳道深部、 鼓室及鼓室内见白色乳头状新生物,包绕听骨链,水平半 规管中部瘘管长约1 mm	乳突根治术	术后出现短暂周围 性眩晕表现,一周后 逐步恢复	鳞状上皮乳头状 瘤	未见	阴性	随访18个 月无复发
4	右乳突气房内见肉芽组织,右鼓室及鼓室内见红色乳头状 新生物	乳突根治术	无	鳞状上皮乳头状 瘤,伴局灶上皮轻 度不典型增生	未见	阴性	随访12个 月无复发

突变的肉芽组织,故均予以快速冰冻切片检查。病例1和2的快速病理检查示:鳞状上皮高度瘤样变,重度不典型增生;而病例3和4则提示:鳞状上皮乳头状瘤。根据患者病变范围及快速病理检查的结果,对病例1和2行不同范围的颞骨部分切除,病例3和4行乳突根治术,术中均彻底切除肿瘤,并相应做了扩大根治性手术(表2)。

4. 病理学检查:4例肿瘤大小约为0.4~1.5 cm,切面呈粉红色或灰白色,质地软或中等硬度。镜下检查见瘤组织由上皮组织构成,呈大小不等的乳头状结构,其轴心为富含血管的疏松纤维性间质。乳头表面被以分化成熟、排列有序的非角化鳞状上皮。病例1和2的病理切片提示部分区域出现了癌前病变,即鳞状上皮重度不典型增生,表现为细胞大小不等,排列紊乱,核大深染,核质比例增大,核形不规则,核分裂象增多,累及全层上皮的2/3以上但未突破基底膜。典型病例的病理图片见图1,2。所有病理切片均未发现“挖空细胞”存在,广谱HPV原位杂交检测也均为阴性(表2)。

5. 预后:所有患者术后恢复良好,顺利出院。病例1出现一过性面瘫表现,半个月后自行恢复。随访12~42个月,临床及影像学检查均提示肿瘤无复发,所有患者全部获得干耳(表2)。

三、结论

鳞状上皮乳头状瘤在头颈部区域内好发于口腔及喉部<sup>[3-4]</sup>,而原发于中耳的该肿瘤极其罕见。在PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)使用医学主题词“鳞状上皮乳头状瘤”和“中耳/颞骨”进行文献搜索,从1970年至今仅有两例病例报告<sup>[2,5]</sup>。由于其极低的发病率,目前尚无相关论文总结该病的临床病理特征。笔者所在科室在最近5年内就发现了4例,其中2例伴有癌前病变,表明此病的发病率并非像过去预计的那样罕见。报道率偏低的原因可能与临床上对该病缺乏足够的认识有关,这也可能导致其在术前及术中误诊,从而在手术方式的选择上过于保守,以至于部分患者发生复发、恶变而失去了最佳的治疗机会。我们相信在对该肿瘤的临床病

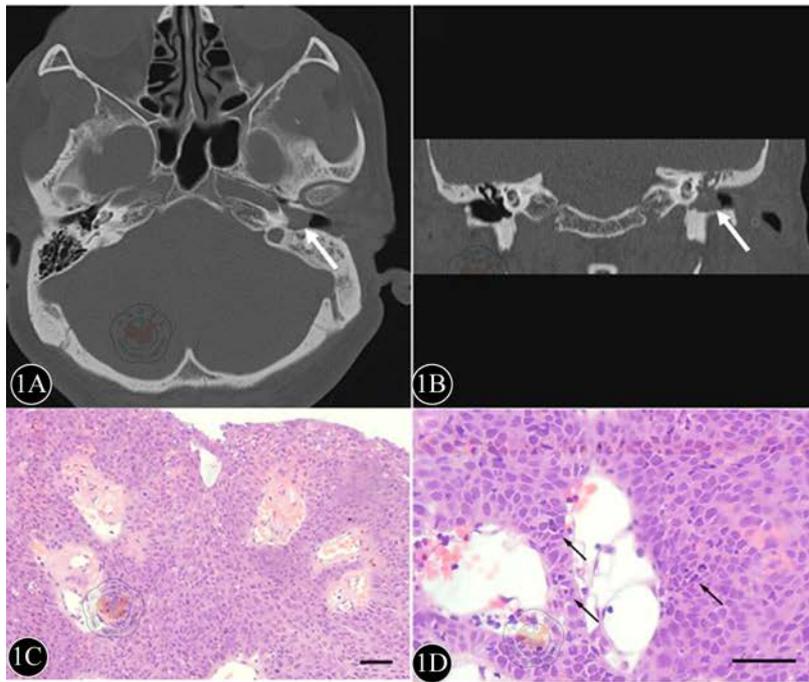


图1 病例2的CT图像及病理切片。1A, 1B: 高分辨率轴位及冠状位CT图, 左中耳腔内见软组织密度影(白色箭头处)包绕听骨链, 未见明显骨质破坏。1C: 镜下见肿瘤组织呈大小不等的乳头状结构, 其轴心为富含血管的疏松纤维性间质, 乳头表面被以非角化鳞状上皮(HE×100, 比例尺=20 μm)。1D: 高倍镜下显示局部基层鳞状细胞重度不典型增生(黑色箭头处, HE×200, 比例尺=20 μm)

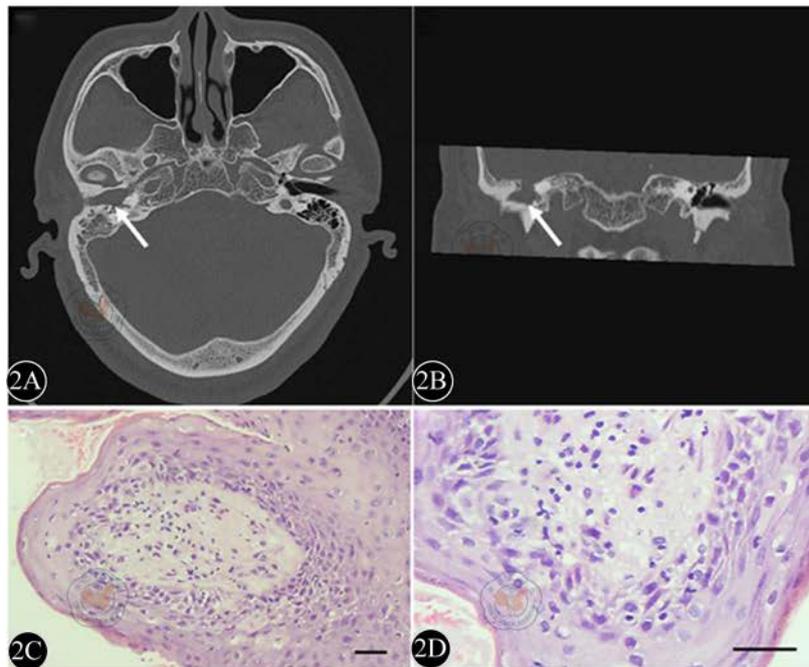


图2 病例4的CT图像及病理切片。2A, 2B: 高分辨率轴位及冠状位CT图, 右侧乳突呈硬化型, 右中耳及深部外耳道内见软组织密度影(白色箭头处), 右鼓室天盖少许骨质破坏。2C, 2D: 镜下见肿瘤组织呈鳞状上皮乳头状瘤样结构, 乳头表面被以分化成熟、排列有序的非角化鳞状上皮(HE×100及HE×200, 比例尺=20 μm)

理特征有所认识的基础上, 术前或术中通过病理检查获得初步诊断并采取相应的治疗策略, 该病就可以取得较好的预后。中耳鳞状上皮乳头状瘤的病因及发病机制目前尚不明确。我们所

有病例的术前CT均未发现患者的鼻腔鼻窦、鼻咽部或咽鼓管咽口出现类似病灶; 此外患者也没有外耳道乳头状瘤病史及中耳相关手术史, 因此推断这些病例的肿瘤并非来源于中耳腔周

围区域并通过咽鼓管或外耳道途径来侵犯鼓室腔,而是原发于中耳腔呈多中心性生长的。内翻性乳头状瘤是另外一种类型的乳头状瘤,也很少原发于中耳腔<sup>[6-7]</sup>,其可能病因为外胚层组织异位生长于中耳腔、病毒感染、慢性炎症刺激、变态反应及暴露于致癌物质等<sup>[6-7]</sup>,这些因素可能也是中耳鳞状上皮乳头状瘤的潜在病因。我们发现,绝大多数该病患者(包括此前文献报道的2个病例和我们报道的4个病例)均有患耳流脓史,而且随着时间推移逐渐加重,抗生素治疗效果欠佳。有学者假设,慢性炎症刺激导致的中耳黏膜上皮化生可能是鳞状上皮乳头状瘤发生的诱因之一<sup>[2]</sup>,我们的病例分析结果也与此假设一致,提示慢性炎症刺激为此病的可能病因。另外,病毒感染学说特别是HPV感染也获得了较多学者的重视。

已有越来越多的证据表明HPV感染与鳞状上皮乳头状瘤发病相关,尤其是在生殖器疣和幼儿复发性呼吸道乳头状瘤等疾病中<sup>[8-9]</sup>。HPV属于乳多空病毒科的乳头瘤病毒属,是一种环状双链DNA病毒。目前发现的HPV亚型有200多种,根据其致病性可以分为低危型和高危型,许多HPV亚型都与头颈部病变相关,其中高危型HPV感染与中耳癌发病的关系已被一些研究所证实<sup>[10]</sup>。为了探讨HPV感染与中耳鳞状上皮乳头状瘤发病的关系,我们采用HPV广谱原位杂交检测试剂盒来对肿瘤的石蜡切片进行检测,但是4个病例的检测结果均为阴性,这与之前一些在中耳内翻性乳头状瘤标本上的原位杂交研究结果类似<sup>[11-13]</sup>。由于HPV病理组织切片原位杂交技术是一种敏感性高且较为可靠的HPV病毒检测方法<sup>[14]</sup>,而且我们使用的根据HPV广谱序列制备的探针涵盖了常见的HPV病毒亚型,因此我们认为HPV感染可能与中耳鳞状上皮乳头状瘤发病无关。当然我们的研究仍可能存在一些缺陷,比如采用PCR方法检测HPV DNA可能有更高的敏感性,病例数较少等。病毒感染与中耳鳞状上皮乳头状瘤的关系仍值得进一步探讨。

此病的临床表现类似于其他的一些中耳炎性疾病或占位性病变,例如慢性化脓性中耳炎伴胆脂瘤或肉芽组织形成。患耳流脓和听力下降是最为常见的症状,当患者为老年患者或病程较长时,听力损失相对较重且常为混合性听力损失,病例1的肿瘤侵犯内耳,因而伴有中重度的混合性听力损失。耳镜检查常发现鼓室内有红色或灰白色肉芽样新生物。术前CT检查和术中探查发现虽然都可以提示该肿瘤的存在,但是该病无论是在影像学检查还是肿瘤的外观上均没有明显特异性,若没有对该病的充分认识则很难将其表现与鳞状上皮乳头状瘤联系起来。该病的确诊有赖于术后病理检查,由于该肿瘤有特殊的组织病理学表现,因此病理检查很容易将之与中耳腔其他病变如腺瘤或胆脂瘤等鉴别开来。“挖空细胞”的存在往往提示有HPV感染,本研究中的病理切片均未发现“挖空细胞”,这也符合我们病例的组织切片HPV原位杂交结果。

由于头颈部区域的其他乳头状瘤在没有彻底切除时有很高的复发率和一定的恶变率,我们推断中耳鳞状上皮乳头状瘤也有同样的发展趋势。因此该病的治疗方案应以手术为主,而且力争要在初次手术时将病变组织彻底切除干净。从我们的诊治经验上来看,该病往往在术前被误诊为慢性化脓性中耳炎,这

就影响了手术方式和手术范围的选择,从而导致病变组织残留,严重影响了患者的预后。我们推荐对怀疑为该病的患者进行术前活检,若术前未能确诊而术中发现患者中耳腔内存在红色或灰白色的乳头状新生物,则要进行快速病理检查,本研究中的病例都是因为术中的快速病理检查结果提示为乳头状瘤而制订了较为彻底的手术方式。中耳鳞状上皮乳头状瘤的术式主要以扩大范围的根治性手术为主,包括不同范围的颞骨切除术和乳突根治术。手术术式和范围的确定依据主要有:(1)术前CT及MRI检查提示病灶的范围;(2)术中探查发现的乳头状病变组织范围;(3)术中快速病理检查结果,若提示癌前病变或癌变的话要再相应进一步扩大手术切除范围。

值得注意的是,绝大多数该病患者为男性,发病年龄在50~70岁之间,这与头颈部乳头状鳞癌发病的人口学特征相似<sup>[15-16]</sup>。同时我们还发现,此病虽为良性肿瘤,但呈低度恶性倾向,本研究中的两个病例就出现了癌前病变的表现。虽然我们并未发现明确的鳞癌病理改变,但可以预计,若没有及时临床干预的话,该病出现癌变的可能性是存在的。鼻腔内翻性乳头状瘤有可能出现鳞癌改变,发生率各家报道不一,从5%~53%不等,平均约为10%<sup>[17]</sup>;但中耳乳头状瘤(内翻性和鳞状上皮类型)的鳞癌发生率却很难确定,因为该类型肿瘤报道很少。据我们所知,本文是首次报道中耳鳞状上皮乳头状瘤伴有癌前病变。我们发现,该两例病例均有较长时间的患耳流脓史,由此推断慢性炎症刺激可能为该肿瘤伴发癌前病变的诱因,当然HPV以外的病毒感染或其他因素也可能在这一过程中起作用。

对于伴有癌前病变的病例,我们仅对其进行了根治性外科手术而没有进行后续的放射治疗,定期随访两年均未见肿瘤复发,初步说明术式的选择和治疗是成功的。虽然本研究发现中耳鳞状上皮乳头状瘤在根治性切除术后预后良好,但为了及早发现肿瘤的复发和癌变,所有病例都必须进行长期的随访,同时定期行CT或MRI检查以便于发现早期的微小复发灶。当然,由于本组病例少且随访时间相对较短,加之该病的病因、病理并不十分清楚,这就要求我们积累更多的临床病例,对其进行进一步的研究和探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Xia MY, Zhu WY, Lu JY, et al. Ultrastructure and human papillomavirus DNA in papillomatosis of external auditory canal. *Int J Dermatol*, 1996, 35: 337-339.
- [2] Cahali S, da Silva FB, Machado MC, et al. [middle ear squamous papilloma: Report of a case and literature review]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2005, 71: 396-398.
- [3] Pou AM, Weems J, Deskin RW, et al. Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113: 180-186.
- [4] Carneiro TE, Marinho SA, Verli FD, et al. Oral squamous papilloma: Clinical, histologic and immunohistochemical analyses. *J Oral Sci*, 2009, 51: 367-372.
- [5] Santos Torres Sde M, Castro TW, Bento RF, et al. Middle ear papilloma. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2007, 73: 431.
- [6] Zhou H, Chen Z, Li H, et al. Primary temporal inverted papilloma with premalignant change. *J Laryngol Otol*, 2011, 125: 206-209.

- [7] de Filippis C, Marioni G, Tregnaghi A, et al. Primary inverted papilloma of the middle ear and mastoid. *Otol Neurotol*, 2002, 23: 555-559.
- [8] Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (hpv), genital warts and cervical cancer. *J Infect*, 2013, 66: 207-217.
- [9] Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: A review. *Laryngoscope*, 2008, 118: 1236-1247.
- [10] Tsai ST, Li C, Jin YT, et al. High prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in middle-ear carcinomas. *Int J Cancer*, 1997, 71: 208-212.
- [11] Wenig BM. Schneiderian-type mucosal papillomas of the middle ear and mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1996, 105: 226-233.
- [12] Roberts WH, Dinges DL, Hanly MG. Inverted papilloma of the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993, 102: 890-892.
- [13] Marioni G, Altavilla G, Busatto G, et al. Detection of human papillomavirus in temporal bone inverted papilloma by polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol*, 2003, 123: 367-371.
- [14] Speel EJ, Hopman AH, Komminoth P. Amplification methods to increase the sensitivity of in situ hybridization: Play card(s). *J Histochem Cytochem*, 1999, 47: 281-288.
- [15] Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, et al. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic and molecular study. *Head Neck*, 2000, 22: 360-368.
- [16] Russell JO, Hoschar AP, Scharpf J. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: A clinicopathologic series. *Am J Otolaryngol*, 2011, 32: 557-563.
- [17] Batsakis JG, Suarez P. Schneiderian papillomas and carcinomas: A review. *Adv Anat Pathol*, 2001, 8: 53-64.
- (收稿日期: 2013-07-09)  
(本文编辑: 梁雷)

周涵, 邢光前, 张炜明, 等. 中耳鳞状上皮乳头状瘤临床病理特征和诊治分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (17): 8039-8043.

