

## อินเวอร์เท็ด แปปิวโลมาในโพรงจมูกและ/หรือโพรงอากาศข้างจมูก: เนื้องอกธรรมดาชนิดรุนแรง

วิสูตร รัชชัยพิชิตกุล, ธีรพร รัตนาเอนกชัย

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Sinonasal Inverted Papilloma: Aggressive Benign Tumor

Wisoot Reechaipichitkul, Teeraporn Ratanaanakechai

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Inverted papilloma เป็นเนื้องอกที่พบไม่บ่อยแต่มีอุบัติการณ์ของการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง และการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาสูง และยังพบร่วมกับมะเร็งได้ สาเหตุการเกิดของเนื้องอกยังไม่ทราบแน่ชัดแต่ตรวจพบสัมพันธ์กับ human papilloma virus Type 6 และ 11 โดยเฉพาะในรายที่กลับเป็นซ้ำ มีการเสนอการแบ่งระยะเนื้องอกหลายระบบ แต่ระบบที่มีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคคือ ระบบของ Krouse และ Cannady ภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์นอกจากจะช่วยประเมินขอบเขตของเนื้องอกแล้วยังช่วยบอกจุดกำเนิดของเนื้องอกได้ด้วย โดยจะเห็นกระดูกหนาตัวเป็นหย่อม การรักษาคือการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ซึ่งอาจจะผ่าตัดโดยการเปิดแผลด้านนอกหรือผ่าตัดผ่านกล้องส่องจมูกซึ่งมีอัตราการหายใกล้เคียงกัน หลักการสำคัญของการผ่าตัดคือ การผ่าตัดเอาเนื้องอกออกให้หมดรวมทั้งกระดูกที่อยู่ได้จุดกำเนิดของเนื้องอก หลังการรักษาควรติดตามผู้ป่วยในระยะยาวหรือตลอดชีวิตเนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหรือกลายเป็นมะเร็งได้หลังจากผ่าตัดแล้วหลายปี

Inverted papilloma is an uncommon sinonasal tumor which has a high incidence of local invasion and local recurrence in addition to the risk of coincidental carcinoma. The etiology is still unknown but may be related to human papilloma virus, usually type 6 and 11 especially in recurrent cases. Many tumor staging systems have been purposed. Krouse and Cannady systems correlated better with the prognosis. CT scan not only gives detail of tumor extension but can also identify the origin by signs of focal bony sclerosis. The treatment modality is surgical removal by conventional or endoscopic surgery which has equal local control rate. Complete removal of the tumor origin and its underlying bone is the key to success. Lifelong follow up is necessary because delayed recurrence and malignancy change may still occur after several years of surgery.

สรินกรินทร์เวชสาร 2554; 26(2): 144-50 • Srinagarind Med J 2011; 26(2): 144-50

Inverted papilloma เป็นเนื้องอกที่เกิดในโพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูก ปี ค.ศ. 1854 Ward เป็นคนแรกที่รายงานเนื้องอกชนิดนี้ ปี ค.ศ. 1855 Billroth ได้รายงาน papilloma ในจมูก 2 รายและเรียกว่า villiform cancers ในปี ค.ศ. 1935 Reingertz พบว่าเยื่อเมือกของเนื้องอกมีลักษณะหว่าเข้าไป (inverted) ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่ข้างใต้จึงได้เรียกเนื้องอกชนิดนี้ตามลักษณะที่พบว่า inverted

papilloma แต่บางคนนิยมเรียกตามชื่อของเนื้อเยื่อที่เป็นต้นกำเนิดของเยื่อโพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูกว่า Schneiderian papilloma และมีอีกหลายชื่อเช่น inverting papilloma, epithelial papilloma, papillary sinusitis, inverted Schneiderian papilloma, soft papilloma, transitional cell papilloma, cylindrical cell carcinoma, polyp with inverting metaplasia, benign transition cell growth<sup>1</sup>

แม้เนื้องอกชนิดนี้จะพบไม่บ่อยแต่ก็เป็นเนื้องอกที่พบมะเร็งร่วมได้และมีอัตราการเกิดเป็นซ้ำหลังผ่าตัดค่อนข้างสูง ความก้าวหน้าทางการวินิจฉัยและผ่าตัดทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป บทความนี้ช่วยให้ผู้อ่านได้ตระหนักถึงความสำคัญและทราบความก้าวหน้าเกี่ยวกับโรคนี้

เนื้องอกชนิดนี้แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อย แต่มีอัตราการเกิดซ้ำหลังการผ่าตัดค่อนข้างสูง และอาจพบมะเร็งร่วมด้วยได้ ซึ่งในปัจจุบันความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและองค์ความรู้ที่เพิ่มมากขึ้นทำให้การวินิจฉัยและการผ่าตัดรักษามีการเปลี่ยนแปลงไป บทความนี้จึงต้องการนำเสนอความก้าวหน้าเกี่ยวกับเนื้องอกชนิดนี้เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

### ชนิดของ sinonasal papilloma

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) แบ่ง sinonasal papilloma ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อที่บุผิวเนื้องอก ออกเป็น 3 ชนิด คือ<sup>2</sup>

1. Inverted papilloma พบประมาณร้อยละ 70 ของ papilloma จากโพรงจมูกและโพรงอากาศข้างจมูกเยื่อจมูกส่วนใหญ่คือ transitional epithelium ที่มีลักษณะหว่าเข้าไปในก่อนเนื้องอก เนื้องอกชนิดนี้ส่วนใหญ่มีจุดกำเนิดที่ผนังด้านข้างโพรงจมูกและในโพรงอากาศข้างจมูก maxillary
  2. Exophytic papilloma เยื่อจมูกส่วนใหญ่คือ mature squamous epithelium เนื้องอกชนิดนี้มีจุดกำเนิดจากผนังข้างจมูก
  3. Columnar cell papilloma เยื่อจมูกส่วนใหญ่คือ columnar (cylindrical) epithelium จุดกำเนิดของเนื้องอกชนิดนี้อยู่ที่ผนังด้านข้างโพรงจมูกและในโพรงอากาศข้างจมูก maxillary
- นอกจากนี้ยังพบ papilloma ที่มีเยื่อจมูกหลายชนิดอยู่ด้วยกัน

### อุบัติการณ์

Inverted papilloma พบได้ประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 4 ของเนื้องอกจมูกทั้งหมด<sup>3</sup> โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 0.52-1.5 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี<sup>4</sup> พบในเพศชายบ่อยกว่าหญิงในสัดส่วนประมาณ 3:1 มักพบในช่วงอายุ 40-60 ปี<sup>1</sup> เนื้องอกชนิดนี้มักเป็นในจมูกข้างเดียว รอยโรคในโพรงจมูกสองข้างพบได้ร้อยละ 4.9<sup>5</sup>

### พฤติกรรมของ inverted papilloma

ต้นกำเนิดของ inverted papilloma ส่วนใหญ่อยู่บริเวณผนังด้านข้างโพรงจมูก มีเพียงร้อยละ 1 ที่มีต้นกำเนิดจากบริเวณผนังข้างจมูก (ตารางที่ 1)<sup>3</sup>

**ตารางที่ 1** แสดงบริเวณต้นกำเนิดของเนื้องอก inverted papilloma

ตำแหน่งที่พบ	จำนวน	ร้อยละ
Ethmoid sinuses	19	48
Maxillary sinuses	11	28
Lateral nasal wall	4	10
Sphenoid sinus	3	7.5
Frontal sinus	1	2.5
Inferior turbinate	1	2.5
Septum	1	2.5

ลักษณะที่สำคัญของ inverted papilloma คือ มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดได้ มีแนวโน้มที่จะรุกรานเข้าไปยังอวัยวะข้างเคียง<sup>1,2</sup> และ ประมาณร้อยละ 9.1<sup>5</sup> ของ inverted papilloma พบมะเร็งร่วมด้วย มีการศึกษาพบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาของ inverted papilloma ที่มีความสัมพันธ์กับการพบมะเร็ง<sup>2</sup> คือ มี bony invasion, hyperkeratosis หรือมี mitotic index สูง

การพบมะเร็งใน inverted papilloma มี 2 แบบคือ

1. พบร่วมกับ inverted papilloma ตั้งแต่การวินิจฉัยหรือผ่าตัดครั้งแรก (synchronous) พบประมาณร้อยละ 7.1<sup>6</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปีซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีมะเร็งซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี<sup>6</sup> มะเร็งส่วนใหญ่เป็นชนิด squamous cell carcinoma พบ transitional cell carcinoma, adenocarcinoma, mucoepidermoid carcinoma และ verrucous carcinoma เป็นส่วนน้อย
2. มะเร็งเกิดหลังการผ่าตัดในบริเวณตำแหน่งที่เคยผ่าตัดมาก่อน (metachronous) พบประมาณร้อยละ 3.6<sup>6</sup> มะเร็งเกิดหลังจากผ่าตัดแล้ว 6 เดือนไปจนถึง 15 ปี มีค่าเฉลี่ยประมาณ 4 ปี

พยากรณ์โรคของผู้ป่วย inverted papilloma ที่พบมะเร็งร่วมด้วยนั้นจะคล้ายกับผู้ป่วยมะเร็งในโพรงจมูกหรือโพรงอากาศข้างจมูกทั่วไป<sup>7</sup>

### อาการและการแสดง

ผู้ป่วยมักมีอาการผิดปกติมานานโดยเฉลี่ยประมาณ 2-3 ปีก่อนมาพบแพทย์<sup>8</sup> อาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ คัดจมูกข้างเดียว พบได้ร้อยละ 58 อาการอื่นๆ ได้แก่ เลือดคอกาเดาไหล ร้อยละ 17 มีน้ำมูกร้อยละ 14 คัดจมูกทั้งสองข้างร้อยละ 12 มีก้อนในจมูกร้อยละ 9 โพรงอากาศข้างจมูกอักเสบร้อยละ 9<sup>1</sup>

การตรวจร่างกายพบก้อนในโพรงจมูกคล้ายริดสีดวงจมูก แต่จะเห็นหลอดเลือดบนผิวร้อนมากกว่าริดสีดวงจมูก ก้อนมีสีเทา สีชมพูหรือสีแดงเข้ม ผิวแลดูไม่เรียบ อาจมีติ่งคล้ายใบเฟิร์น (frond-like projection) ยื่นออกมาจากก้อนเนื้อ<sup>1</sup> เนื้ออกมีลักษณะเปราะ ฟูย เมื่อสัมผัสเลือดจะออกง่าย<sup>8</sup> ตัวเนื้ออกมักวางอยู่บนเยื่อที่อยูข้างเคียงโดยที่ไม่ลุกล้ำเข้าไปในเยื่อนั้น บางครั้งเห็นเนื้ออกเต็มจมูกแต่แท้จริงแล้วมีเพียงก้านยึดติดกับผนังโพรงจมูกที่เป็นจุดกำเนิด<sup>1</sup>

### สาเหตุ (etiology)

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าอะไรเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด inverted papilloma การติดเชื้อแบคทีเรีย การติดเชื้อไวรัส ภาวะอักเสบเรื้อรัง ภูมิแพ้ สูบบุหรี่ การประกอบอาชีพที่สัมผัสสารเคมีแล้วแต่เป็นปัจจัยที่ได้รับการกล่าวอ้างว่าเป็นสาเหตุของการเกิด inverted papilloma<sup>2</sup> ช่วงปลายทศวรรษ 1980 เริ่มปรากฏหลักฐานว่า human papilloma virus (HPV) อาจเป็นสาเหตุของ inverted papilloma แต่ความสัมพันธ์ระหว่าง HPV และ inverted papilloma ยังไม่เป็นที่ยอมรับทั่วไป อาจเนื่องมาจาก อัตราการพบ HPV ใน inverted papilloma ของแต่ละรายงานแตกต่างกันมาก ซึ่งอาจเกิดจากวิธีที่ใช้ตรวจหาไวรัสแตกต่างกัน หรือการติดเชื้อไวรัสไม่ได้เป็นปัจจัยเดียวที่ทำให้เกิดโรคหรืออาจมี HPV ก่อโรคชนิดอื่นที่เรายังไม่พบก็เป็นได้<sup>9,10</sup> แต่ inverted papilloma มีลักษณะคล้ายการติดเชื้อไวรัสคือ<sup>9,10</sup>

1. ลักษณะทางกายภาพของเนื้ออกคล้ายกับเนื้ออกชนิดอื่นที่เกิดจาก HPV
2. เนื้ออกมีจุดกำเนิดโรคหลายจุด (multicentricity)
3. เนื้ออกสามารถแพร่กระจายไปเกิดได้ทั่วทั้งโพรงจมูก โพรงอากาศข้างจมูก หรือในหู
4. เนื้ออกมีแนวโน้มที่กลับเป็นซ้ำแม้จะได้รับการผ่าตัดออกไปหมดแล้ว
5. เนื้ออกมีศักยภาพที่จะกลายเป็นมะเร็ง

มีการรวบรวมการศึกษา HPV ใน inverted papilloma ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987-2006 พบว่าใน inverted papilloma พบ HPV ร้อยละ 22.3 ส่วนใหญ่เป็นชนิดความเสี่ยงต่ำ (low risk) คือ type 6 และ 11 พบ type 16 หรือ 18 ซึ่งเป็นชนิดความเสี่ยงสูง (high risk) น้อยกว่า ในสัดส่วน 2.8-4.8:1 ส่วนในรายที่เนื้ออกมี severe dysplasia หรือ กลายเป็นมะเร็งจะพบเชื้อ HPV มากขึ้นประมาณร้อยละ 55.8 และพบเชื้อ HPV ชนิดที่มีความเสี่ยงสูงมากขึ้นในสัดส่วนพอๆ กับเชื้อ HPV ชนิดความเสี่ยงต่ำ ถ้าดูในรายที่เนื้ออกกลับเป็น

ซ้ำหลังผ่าตัดจะพบเชื้อ HPV มากกว่ากลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำคือร้อยละ 57.9 และ 9.7 ตามลำดับ ดังนั้นการตรวจพบเชื้อ HPV ในเนื้ออกจึงเป็นสิ่งที่ช่วยบอกว่าผู้ป่วยมีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัดมากกว่าในรายที่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัส<sup>10</sup>

### การวินิจฉัยแยกโรค

**ริดสีดวงจมูก (nasal polyp)** มักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้มาก่อน และร้อยละ 92 จะพบริดสีดวงจมูกในจมูกทั้งสองข้าง<sup>11</sup> ในขณะที่ inverted papilloma มักจะเป็นข้างเดียว นอกจากนี้ลักษณะของริดสีดวงจมูกจะเป็นก้อนผิวเรียบ ใส เป็นก้อนเล็กๆ หลายก้อนรวมกัน

**Antrochoanal polyps** มักพบในจมูกข้างเดียวเหมือน inverted papilloma แต่มักพบในช่วงวัยรุ่นมากกว่า ลักษณะก้อนเหมือนริดสีดวงจมูกทั่วไป แต่มักจะโดยยอกจากจมูกลงไปที่ด้านหลังของโพรงจมูกมากกว่าที่จะโตอยู่แต่ในโพรงจมูก

**Juvenile angiofibroma** มักพบในจมูกข้างเดียว เหมือนกับ inverted papilloma แต่เป็นเนื้ออกที่พบในวัยรุ่นเพศชาย และมักจะมีเลือดกำเดาไหลเป็นอาการสำคัญ ก้อนจะมีผิวเรียบทึบ สีแดงชมพูเนื่องจากมีเลือดมาเลี้ยงมาก ตำแหน่งของก้อนมักจะอยู่ค่อนข้างไปทางโพรงหลังจมูก (nasopharynx) แต่ก้อนอาจจะโตเข้ามาในโพรงจมูกได้

**มะเร็งของโพรงอากาศข้างจมูก** มักพบในคนสูงอายุ และมักพบในจมูกข้างเดียวได้เช่นเดียวกับ inverted papilloma มีการทำลายกระดูกข้างเคียงได้เช่นเดียวกัน แต่มีความรุนแรงในการทำลายมากกว่า ลักษณะของก้อนแยกได้ยากจาก inverted papilloma จึงต้องนึกถึงโรคนี้ไว้ด้วยเสมอ ซึ่งการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นการตรวจที่สำคัญก่อนวางแผนการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

### การแบ่งระยะของเนื้องอก

มีผู้นำเสนอการแบ่งระยะของเนื้องอกหลายวิธี Skolnick และคณะแบ่งระยะของเนื้องอกโดยนำแนวคิดการแบ่งระยะแบบ TNM ของเนื้องอกมะเร็งมาใช้ Schneider ใช้ภาพถ่ายรังสีแบ่งระยะของเนื้องอกโดยดูจากการร่อนของกระดูกหรือการแผ่ขยายของเนื้องอก<sup>5</sup>

ในปี ค.ศ. 2000 Krouse ได้นำเสนอการแบ่งระยะของเนื้องอกโดยใช้กล้องส่องตรวจจมูกและ CT scan ต่อมา Han และ Cannady ได้ดัดแปลงระบบของ Krouse ในปี ค.ศ. 2001 และ 2007<sup>12</sup> ตามลำดับ (ตารางที่ 2)<sup>4</sup>

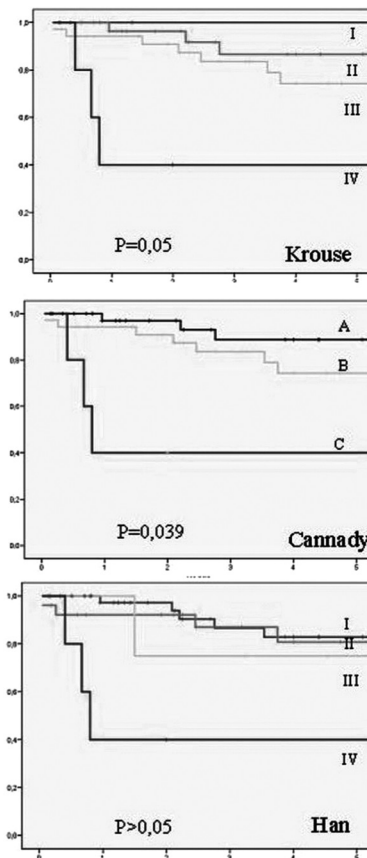
**ตารางที่ 2** แสดงระบบการแบ่งระยะของ inverted papilloma<sup>4</sup>

<b>Krouse system</b>	
T1	Confined to the nasal cavity
T2	Osteomeatal complex region, ethmoid, or medial maxillary involvement (with and without nasal cavity involvement)
T3	Any wall of maxillary sinus but medial, frontal sinus, or sphenoid with or without T2 criteria
T4	Any extrasinus involvement or malignancy
<b>Han system</b>	
Group I	Limited to nasal cavity, lateral nasal wall, medial maxillary sinus, ethmoid sinus, and sphenoid sinus
Group II	Extension lateral to medial maxillary wall with or without group I criteria
Group III	Extension into frontal sinus
Group IV	Extension outside sinuses
<b>Cannady system</b>	
Group A	Inverted papilloma confined to the nasal cavity, ethmoid sinuses, or medial maxillary wall
Group B	Inverted papilloma with involvement of any maxillary wall (other than the medial wall), or frontal sinus, or sphenoid sinus
Group C	Inverted papilloma with extension beyond the paranasal sinuses

อย่างไรก็ตามยังไม่มีระบบใดที่เป็นที่ยอมรับทั่วไป ทำให้การเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยวิธีต่างๆ ทำได้ลำบาก

Gras-Cabrero และคณะ<sup>4</sup> ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบการแบ่งระยะของ inverted papilloma ทั้งสามระบบกับการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย 79 ราย พบว่าการแบ่งระยะแบบ Krouse และ Cannady มีความสัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกหลังการผ่าตัดคือ เนื้องอกที่อยู่ในระยะแรกมีอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังได้รับการผ่าตัดรักษาน้อยกว่าเนื้องอกที่อยู่ในระยะท้ายตามลำดับ ดังรูปที่ 1

Holzmann และคณะ<sup>13</sup> ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเปรียบเทียบการแบ่งระยะของเนื้องอกตามระบบของ Krouse โดยใช้ข้อมูลจากการตรวจผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดด้วยกล้องส่องตรวจโพรงจมูกและผลที่ได้จากการทำ high resolution CT scan ของจมูกและโพรงอากาศข้างจมูกก่อนผ่าตัด กับระยะของเนื้องอกที่พบในขณะผ่าตัดแบบใช้กล้อง พบว่าผลการแบ่งระยะของเนื้องอกก่อนการผ่าตัดดังกล่าวมีความถูกต้องเพียงร้อยละ 51



**รูปที่ 1** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแบ่งระยะของ inverted papilloma ในระบบของ Krouse Cannady และ Han กับอัตราการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกหลังการผ่าตัด<sup>4</sup> (แกนตั้งคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่ปลอดจากโรคหลังการผ่าตัด แกนนอนคือระยะเวลาหลังผ่าตัดมีหน่วยเป็นปี)

### ลักษณะทางรังสีวิทยาของ inverted papilloma

การถ่ายภาพรังสีของโพรงอากาศข้างจมูก (plain film paranasal sinus) พบความผิดปกติประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยคือพบที่มีความขุ่นทึบของโพรงอากาศข้างจมูก maxillary ด้านเดียวเหมือนกับที่พบในโพรงอากาศข้างจมูกอีกเสบทั่วไป ทำให้ไม่สามารถใช้แยกเนื้องอกและโพรงอากาศข้างจมูกอีกเสบออกจากกันได้<sup>13</sup>

ภาพจาก CT scan มักพบรอยโรคด้านเดียวเช่นกัน โดยร้อยละ 45 ของผู้ป่วยที่ทำ CT scan พบการเปลี่ยนแปลงของกระดูก<sup>11</sup> ได้แก่ มีการขยายกว้างของรูเปิดของโพรงอากาศข้างจมูก maxillary กระดูกกร่อน (bony erosion) และมีการกระดูกหนาตัวเป็นหย่อม (focal bony sclerosis) โดยลักษณะของ bony sclerosis นั้นพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโพรงอากาศข้างจมูกอีกเสบเช่นกัน แต่ในผู้ป่วยโพรงอากาศข้างจมูกอีกเสบ bony sclerosis จะเกิดทั่วทั้งโพรงอากาศข้างจมูก ภาพจาก CT scan ไม่มีลักษณะที่จำเพาะเจาะจง (pathognomonic sign) ต่อ inverted papilloma อย่างไรก็ตามลักษณะที่ช่วยในการวินิจฉัย inverted papilloma คือ มีเนื้องอกในจมูกข้างเดียวโดยเนื้องอกอยู่บริเวณผนังด้านข้างโพรงจมูกและ middle meatus หรือเนื้องอกในจมูกข้างเดียวที่เป็น lobulated pattern หรือมีการกระดูกกร่อน และกระดูกหนาตัวเป็นหย่อม<sup>14</sup>

CT scan นอกจากช่วยให้แพทย์ทราบขอบเขตของเนื้องอกแล้ว ยังมีผู้นำมาใช้ระบุจุดกำเนิดของเนื้องอก มีการศึกษา CT scan ของผู้ป่วย inverted papilloma พบว่ามีกระดูกหนาตัวเป็นหย่อม ร้อยละ 63.2 ถึง 80<sup>15, 16</sup> และร้อยละ 89.1 ของกระดูกหนาตัวเป็นหย่อมนี้ตรงกับจุดกำเนิดของเนื้องอกที่พบในการผ่าตัด<sup>15</sup> และยังมีผู้แบ่งรูปแบบของกระดูกหนาตัวเป็นหย่อมนี้<sup>15</sup> ออกเป็น 2 ชนิดคือ

1. Cone shape focal bony sclerosis พบเฉพาะในโพรงอากาศข้างจมูก ยกเว้น ethmoid sinus

2. Plaque like bony sclerosis พบได้ทุกที่ทั้งในโพรงอากาศข้างจมูก ผนังด้านข้างโพรงจมูก หรือผนังกันจมูก

โดย กระดูกหนาตัวเป็นหย่อม แบบ cone shape focal bony sclerosis เป็นจุดกำเนิดของเนื้องอกร้อยละร้อยละ 15, 16 และกระดูกหนาตัวเป็นหย่อมแบบ plaque like bony sclerosis เป็นจุดกำเนิดของเนื้องอกร้อยละ 86 ถึง 100<sup>15, 16</sup> ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูกได้บริเวณที่เป็นจุดกำเนิดของเนื้องอกนี้

ลักษณะอื่นที่ช่วยบอกจุดกำเนิดของเนื้องอกคือการพบก้านของเนื้องอก (pedunculation) โดยพบได้ร้อยละ 13 ของผู้ป่วย ซึ่งร้อยละ 75 เป็นจุดกำเนิดของเนื้องอก ลักษณะอื่นๆ เช่น กระดูกกร่อน กระดูกที่อยู่ชิดกับเนื้องอกโค้ง หรือ

widening of osteomeatal complex มีความถูกต้องในการบอกจุดกำเนิดของเนื้องอกค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 40, 44 และ 33 ตามลำดับ<sup>16</sup>

จาก MRI พบว่าภาพของ inverted papilloma ใน T2-weighted image เป็น intermediate signal intensity ซึ่งเป็นลักษณะส่วนใหญ่ของเนื้องอกในจมูก ต่างจากลักษณะของสารคัดหลั่งหรือเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบซึ่งจะเป็น bright signal intensity ทำให้ MRI แยกเนื้องอกออกจากเยื่อที่หนาตัวหรือสารคัดหลั่งชั้นๆ ที่เกิดจากการอักเสบได้ดีกว่า CT scan<sup>14</sup> ลักษณะของ MRI ที่อาจบ่งถึง inverted papilloma คือ convolute cerebriform ที่พบใน T2-weighted image หรือ enhanced T1-weighted image<sup>14, 17</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มียลักษณะของ MRI ที่จำเพาะต่อ inverted papilloma

CT scan หรือ MRI ไม่สามารถแยก inverted papilloma ที่กลับเป็นซ้ำออกจากแผลเป็นที่เกิดจากการผ่าตัดได้ แม้จะมีคำแนะนำว่าภาพ MRI ใน T2-weighted ของเนื้องอกในจมูก และโพรงอากาศข้างจมูก เป็น intermediate signal ต่างจากเนื้อเยื่ออักเสบที่เป็น bright signal intensity อย่างไรก็ตามใน T2-weighted image แผลเป็นจะให้ลักษณะ low signal intensity เมื่อร่วมกับ bright signal intensity ที่เกิดจากการอักเสบซึ่งพบอยู่หลายเดือนหลังการผ่าตัดแสดงผลเป็น intermediate signal intensity เหมือนกันดี ทำให้ไม่สามารถใช้ MRI ดูเนื้องอกที่กลับเป็นซ้ำได้<sup>11</sup>

### การรักษา

ปัจจุบันวิธีรักษา inverted papilloma คือการผ่าตัด Weissler<sup>1</sup> และคณะได้รายงานการรักษา inverted papilloma จำนวน 223 ราย ด้วยวิธีผ่าตัดแบบต่างๆพบว่าวิธีผ่าตัดผ่านรูจมูกเหมือนทำผ่าตัดริดสีดวงจมูกโดยไม่ใช้กล้อง มีอัตราการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 71 วิธีผ่าตัดแบบ Caldwell-Luc หรือ external ethmoidectomy มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 56 วิธีผ่าตัดมีแผลเปิดแบบ lateral rhinotomy หรือ midface degloving ร่วมกับ medial maxillectomy มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 29 ซึ่งการผ่าตัดแบบมีแผลเปิดร่วมกับ medial maxillectomy นี้ทำให้สามารถตัดเอาเนื้องอกออกทั้งก้อน (en bloc) และได้รับการยอมรับให้เป็นมาตรฐานในการผ่าตัดรักษา inverted papilloma เรื่อยมา<sup>1</sup>

ในปี ค.ศ. 1989 Lawson และคณะ<sup>1</sup> ได้รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดโดยไม่มีแผลเปิดบนใบหน้า รักษาเนื้องอกอยู่ที่ผนังด้านข้างโพรงจมูก เข้าไปใน ethmoid หรือ maxillary sinus เพียงเล็กน้อย ด้วยวิธี transnasal หรือ transantral sphenoidectomy โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ

ร้อยละ 10 ซึ่งใกล้เคียงกับวิธีผ่าตัดแบบเปิดร่วมกับ medial maxillectomy ที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 9

ในทศวรรษที่ 1980 การผ่าตัดโพรงอากาศข้างจมูกแบบใช้กล้อง (endoscopic sinus surgery) เริ่มแพร่หลาย จึงมีผู้นำวิธีนี้มาใช้ในการผ่าตัด inverted papilloma ในปี ค.ศ. 1992 Waitz และ Wigand เป็นคนแรกที่ยังรายงานผลการผ่าตัด inverted papilloma แบบใช้กล้องด้วยอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 17 ใกล้เคียงกับวิธีมาตรฐานที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 19<sup>1</sup> หลังจากนั้นก็มีรายงานอีกหลายฉบับที่ได้ผลคล้ายๆ กัน<sup>1,3,12,18,19</sup>

ในปี ค.ศ. 2006 Busquets และคณะ<sup>18</sup> ได้รายงานการทำ meta-analysis ของการผ่าตัดผู้ป่วย inverted papilloma โดยกลุ่มที่สนใจศึกษาเป็น contemporary cohort ประกอบด้วยรายงานจำนวน 32 ฉบับที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ. 1992-2004 แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบใช้กล้อง 714 ราย และผ่าตัดแบบไม่ใช้กล้อง 346 ราย ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบคือกลุ่ม historical cohort ซึ่งประกอบด้วยรายงาน 13 ฉบับ ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970-1995 เป็นการผ่าตัดผู้ป่วย inverted papilloma แบบไม่ใช้กล้อง 692 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบใช้กล้องมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 12 ส่วนกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบไม่ใช้กล้องมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20 ผลการศึกษาที่พบว่าการผ่าตัดแบบใช้กล้องดีกว่าแบบไม่ใช้กล้องอาจเกิดจากความลำเอียงในการเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่มการรักษาโดยเลือกผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็กให้ได้รับการผ่าตัดแบบใช้กล้อง ส่วนผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ให้ได้รับการผ่าตัดแบบไม่ใช้กล้องนั้น หากเกิดขึ้นจริงอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบไม่ใช้กล้องใน contemporary cohort ควรจะมากกว่ากลุ่ม historical cohort แต่กลับพบอัตราการกลับเป็นซ้ำในทั้งสองกลุ่มนี้พอๆ กัน คือ ร้อยละ 20 และ 19 ตามลำดับซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าไม่มีความลำเอียงในการเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่มการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าเทคนิคการผ่าตัดแบบใช้กล้องที่เอาเนื้องอกออกเป็นชิ้นๆ (piecemeal) นั้นไม่ได้ทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำมากกว่าการทำ medial maxillectomy ซึ่งเป็นการนำเนื้องอกออกทั้งก้อน

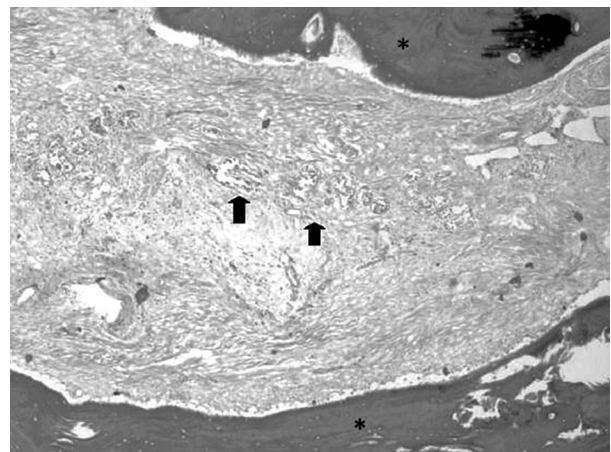
การผ่าตัดแบบใช้กล้อง อาจมีข้อจำกัดในบางรายซึ่งต้องใช้วิธีอื่นร่วมด้วย เช่นเนื้องอกอยู่ที่ผนังด้านหน้าของโพรงอากาศข้างจมูก maxillary ซึ่งอาจต้องทำ Caldwell-Luc ร่วมด้วย เนื้องอกที่อยู่ผนังด้านข้างของโพรงอากาศข้างจมูก maxillary หรือหุ้มระบบท่อหน้าตา ก็อาจต้องเปิดแผลแบบ lateral rhinotomy ในรายที่เนื้องอกอยู่บริเวณ supraorbital

ethmoid cell ซึ่งการผ่าตัดแบบใช้กล้องเข้าถึงลำบาก ก็อาจต้องทำ trephine หรือ Lynch incision ร่วมด้วย และ osteoplastic flap ก็อาจจำเป็นในรายที่เนื้องอกเข้าสู่สมองผ่านผนังด้านหลังของโพรงอากาศข้างจมูก frontal<sup>3</sup>

ขั้นตอนสำคัญของการผ่าตัดที่ไม่ให้เนื้องอกกลับเป็นซ้ำอีกไม่ได้ขึ้นอยู่กับขนาด ระยะ ของเนื้องอก หรือวิธีการผ่าตัด แต่อยู่ที่การหาต้นกำเนิดของเนื้องอกให้พบและผ่าตัดออกให้หมด<sup>6,13,15,18,19</sup>

ผู้ป่วยบางรายที่แม้จะได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกจนหมดแล้วแต่เนื้องอกก็ยังกลับเป็นซ้ำได้อีกนั้นอาจมีสาเหตุจากตำแหน่งของเนื้องอกที่เข้าถึงลำบาก เนื้องอกที่ขยายขอบเขตไปมาก เนื้องอกมีจุดกำเนิดหลายจุด (multicentricity) หรือเป็นการผ่าตัดเนื้องอกที่กลับเป็นซ้ำเป็นต้น ส่วนใหญ่ของ inverted papilloma ที่กลับเป็นซ้ำมักเกิดขึ้นในบริเวณที่เป็นจุดกำเนิดเดิม และมักเกิดขึ้นใหม่ภายใน 2 ปีหลังการผ่าตัด แต่ร้อยละ 17 และร้อยละ 6 ของเนื้องอกสามารถกลับเป็นซ้ำหลังได้รับการผ่าตัดแล้วมากกว่า 5 ปี และ 10 ปี ตามลำดับ<sup>6</sup> โดยผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำแล้วมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้อีกสูงถึงร้อยละ 58<sup>6</sup>

Chiu และคณะ<sup>20</sup> ได้ศึกษากระดูกที่อยู่ใต้บริเวณต้นกำเนิดของเนื้องอก พบว่ากระดูกบริเวณนี้มีพยาธิสภาพที่แสดงถึงการอักเสบ มีการหนาตัวของเยื่อหุ้มกระดูกและมีร่องกระดูกเล็กๆ บนผิวกระดูกด้วย พบว่าในเนื้องอกที่ส่งตรวจบางชิ้นพบว่ามีเยื่อ (mucosal epithelium) เข้าไปอยู่ในร่องกระดูกนี้ (รูปที่ 2) ซึ่งเนื้องอกก็อาจเข้าไปอยู่ในร่องกระดูกนี้ได้เช่นกัน จึงเป็นเหตุผลที่ควรนำกระดูกที่อยู่ใต้บริเวณต้นกำเนิดของเนื้องอกออกด้วย เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด



รูปที่ 2 ลูกศรชี้เยื่อที่ฝังอยู่ในร่องกระดูกเล็กๆ (\*) ในกระดูกที่อยู่ใต้ต้นกำเนิดของเนื้องอก<sup>20</sup>

อย่างไรก็ตามในรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่ หรืออยู่ในตำแหน่งที่เข้าถึงลำบาก ทำให้มีข้อจำกัดในการผ่าตัดด้วยกล้อง ก็อาจใช้การผ่าตัดแบบเปิดเช่น Caldwell Luc operation, lateral rhinotomy หรือ midface degloving ร่วมกับการผ่าตัดแบบใช้กล้องเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

## สรุป

ถึงแม้ว่า inverted papilloma จะเป็นเนื้องอกที่พบไม่บ่อย แต่เนื้องอกชนิดนี้มีแนวโน้มสูงที่จะกลับเป็นซ้ำ หลังได้รับการผ่าตัดรักษา และลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง และพบมะเร็งร่วมด้วย ทำให้เนื้องอกชนิดนี้ได้รับความสนใจ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุการเกิดของ inverted papilloma แต่ผู้ป่วยบางรายตรวจพบเชื้อ HPV ร่วมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่เป็น type 6 และ 11 ส่วน type 16 และ 18 พบมากขึ้นในรายที่เป็นมะเร็ง มีผู้พยายามแบ่งระยะของเนื้องอกแต่ก็ยังไม่มียุทธวิธีที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป ยังไม่มีลักษณะทางรังสีที่จำเพาะต่อ inverted papilloma การพบ focal sclerosis จาก CT scan มักตรงกับจุดกำเนิดของเนื้องอก ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ต้องผ่าตัดออกให้หมดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ปัจจุบันการผ่าตัดแบบใช้กล้องได้ผลดี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกใกล้เคียงกับการผ่าตัดแบบมีแผลเปิดภายนอก ร่วมกับการทำ medial maxillectomy เนื่องจากพบการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกและการเกิด metachronous carcinoma หลังจากการผ่าตัดแล้วหลายปี จึงควรติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ในระยะยาวหรือตลอดชีวิต

## เอกสารอ้างอิง

- Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasm: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin N Am* 2006; 39:601-7.
- Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameter of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:214-8.
- Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: An analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:330-5.
- Gras-Cabrero JR, Montserrat-Gili JR, Masegur-Solench H, León-Vintró X, Juan JD, Fabra-Llopis JM. Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24:66-9.
- Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: Safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001; 22:87-99.
- Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papilloma: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol* 2007; 121:857-64.
- Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, Kapoor R, McCaffrey J, Trotti A. Survival outcome of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma: report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otolaryngol* 2009; 30:38-43.
- Woodruff WW, Vrabec DP. Inverted papilloma of the nasal vault and paranasal sinuses: spectrum of CT finding. *AJR* 1994; 162:419-23.
- Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol* 2003; 56:174-81.
- Lawson W, Schlecht N, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papilloma: an analytic overview of the evidence. *Head and Neck Pathol* 2008; 2:49-59.
- Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope* 2007; 117:1283-7.
- Holzmann D, Heigyi I, Rajan GP, Harder-Ruckstuhl M. Management of benign inverted sinonasal papilloma avoiding external approaches. *J Laryngol Otol* 2007; 121:548-54.
- Head CS, Sercarz JA, Luu Q, Collins J, Blackwell KE. Radiographic assessment of inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2007; 127:515-20.
- Karkos PD, Khoo LC, Leong SC, Lewis-Jones H, Swift AC. Computed tomography and/or magnetic resonance imaging for pre-operative planning for inverted nasal papilloma: review of evidence. *J Laryngol Otol* 2009; 123:705-9.
- Lee DK, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Kim HJ, Bok KH. Focal hyperostosis on CT of sinonasal inverted papilloma as a predictor of tumor origin. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:618-21.
- Sham CL, King AD, van Hasselt A, Tong M CF. The role and limitations of computed tomography in the preoperative assessment of sinonasal inverted papillomas. *Am J Rhinol* 2008; 22:144-50.
- Limura J, Otori N, Ojiri H, Moriyama H. Preoperative magnetic resonance imaging for localization of the origin of maxillary sinus inverted papillomas. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:416-21.
- Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:476-82.
- Woodworth BA, Bhargava GA, Palmer JN., Chiu AG, Cohen NA, Lanza DC, Bolger WE, Kennedy DW. Clinical outcome of endoscopic-assisted resection of inverted papilloma: a 15-year experience. *Am J Rhinol* 2007; 21:591-600.
- Chiu AG, Jackman AH, Antunes MB, Felman MD, Palmer JN. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas. *Laryngoscope* 2006; 116:1617-20.

