

原文題目(出處)：	Inverted papilloma of paranasal sinues , (Journal of Cranio-Maxillo facial Surgery(2007)35 , 21-29)
原文作者姓名：	Georg EGGERS , Joachim MUHLING , Stefan HASSFELD
通訊作者學校：	Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery , Heidelberg University Hospital
報告者姓名(組別)：	林美萍 (Intern G組)
報告日期：	2007 8 13

內文：

**Introduction :** Inverted papilloma (Schneiderian papilloma) (內翻性乳頭狀瘤)是好發在鼻腔和鼻竇的良性病灶。在臨床上常發現它會造成病灶區域的破壞、復發的可能以及會有惡性的轉變為SCC。因此治療的方法是完全的切除以及嚴密的追蹤是必要的。

**Study design :** 這篇論文主要探討nasal papilloma的不同組織型態，他的發生以及臨床上病理組織的診斷。同時也探討nasal papilloma的分期系統，治療方法以及治療概念。

**Result :** 可以定義出影響inverted papilloma的預後復發以及惡性轉變機率的因子是這篇journal很好的研究結果。其偵測方法有免疫組織化學反應，病毒偵測，分子基因以及組織型態的探討。

### History and Classification of Nasal Papilloma

Nasal papilloma的命名很多種。

- 首先由Ward(1854)這位學者由外觀上把它形容為乳突狀癌。
- Billroth(1855)從外觀上稱它為`villous carcinoma'(絨毛狀癌)，因此作者覺得這和復發以及生長有關。
- Hopmann(1883)根據stroma-epithelium的比率來分辨出軟和硬的papilloma。但是在同一檢體的epithelial cell layers不同，因此他的參考價值不大。
- Ringertz(1938)根據它往內生長的特性而將它命名為`inverted papilloma`。
- Berendes(1966)提出它有破壞、復發和惡性轉變的可能，因此將它命名為`malignant papilloma`。但是這是不正確的因為它沒有轉移的特性。
- Hyams(1971)根據它的生長方向而命名，向內生長為`inverted papilla`，向外生長為`fungiform papilloma`，第三類為cylindrical cell papilloma。WHO的分類主要依據這個分類。根據它的起源為Schneiderian membrane，英國將它命名為`inverted Schneiderian papiloma`。

### Definition of Inverted Papilloma

- Nose 和paranasal sinues 的IP 是屬於良性的，在Nose 和paranasal sinues 的腫瘤病灶內占了 0.5~5%。
- IP典型的組織病理特徵是多層的細胞往oedematous stroma內生長。常常可以發現squamous cell epithelium，有時也有transitional cell epithelium 或cylinder cell epithelium，或同時都存在。Basement membrane沒有遭受破壞，Stroma富有血管而且有lymphocytes和plasma cells浸潤。
- IP 好發在男性。男生：女生 = 3:1。年齡層介於20~80歲，好發在50歲左右，但是也有發生在小孩的sinonasal papilloma的病例。

### Aetiology

- 分子遺傳學研究指出IP是從single progenitor cell演變而來的腫瘤。HPV-DNA在IP中找到，因此強烈懷疑 Human Papilloma Virus和IP的形成功有關，但是有不同的HPV-DNA subtype被發現，而且不是所有的IP組織內都能夠找到 HPV-DNA。原因可能包括在研究之前 HPV-DNA已經被分解

了。

- 慢性發炎的症狀和IP的形成原因有關，如職業暴露於不同的環境(煙，dusts，煙霧劑)。Dictor 和Johnson發現non-sinonasal 的頭頸部IP和香菸有關。

### Clinical presentation

- IP 通常發生在單側，出現在雙側只佔了5%。
- 好發區域是鼻腔外壁，靠近中鼻甲底部，比較少發生在nasal septum。
- 發生在鼻腔和paranasal sinuses的IP只生長在源自外胚層的黏膜。

### Case history and symptoms

- IP的病人在臨床上的symptom和病史都不一樣，有些人因為nasal polyposis而多次進行poplyectomy。但並不會因為recur nasal polyposis而增加患IP的機率。
- IP病人通常的症狀是鼻塞，嗅覺減弱，額骨疼痛，鼻出血，流鼻涕。少見的症狀包括耳鳴，神經性耳聾，複視和腦膜炎。
- 症狀的時間變異性大，介於0~72個月，可能超過120個月，平均時間是24月。

Table 1 – Frequency of symptoms prior to diagnosis in 93 patients with an inverted papilloma (IP; all values: Percentage of all patients within the respective group)

Symptom	Primary Diagnosis IP (%) (n = 68)	Recurrence of IP (%) (n = 13)	Carcinoma in IP (%) (n = 12)
Nasal obstruction	82	62	75
Rhinorrhoea	19	23	0
Impaired sense of smell	18	0	17
Pain	12	0	17
Feeling of pressure	7	15	8
Epistaxis	9	0	25
Diplopia	4	0	8
None	6	23	8

在我們研究的93病人中，最常見的症狀是鼻塞，有部分是人是完全沒有症狀的，就算是carcinoma in IP 也是完全沒有症狀的。

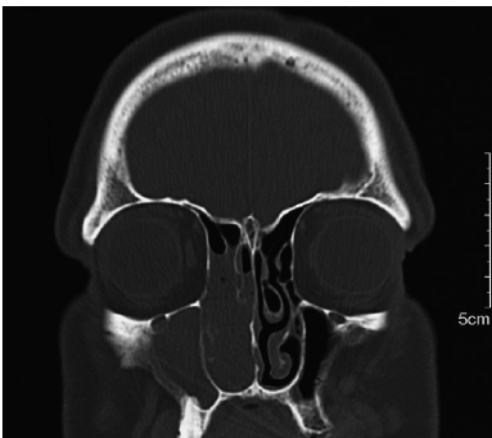
### Diagnosis

#### Clinical examination

- 最好是用鼻腔內視鏡，它的外觀是桑椹狀不平整的表面，顏色是青灰色。

#### Imaging

- 在X-ray 攝影，電腦斷層中可以在 maxillary or ethmoid sinus發現有unilateral opacification。也可發現鼻腔外側壁骨頭變薄或被破壞(脫鈣或變形)。
- IP最常被發現於靠近maxillary sinus處出現unilateral opacification，但是IP在X-ray 攝影並沒有特定的影像。
- 電腦斷層掃描是主要的選擇，因為軟組織劑量很低，因此很難分辨將腫瘤和分泌物或發炎組織。因此CT可能將IP的大小誇大了，攝影前類固醇和抗生素的使用可以降低發炎，才不會將IP mass估計過大。



- (左圖)Unilateral opacification很有可能是IP，但是這並不能正確的診斷，它只能夠當作術前腫瘤分期的根據，正確診斷還是要依靠biopsy，這就不能和分泌物阻塞或nasal polyps分類。
- 在T2-weighted 或 T1-weighted MRIs影像中，在 maxillary sinus或middle nasal meatus呈現convoluted cerebriform的tumor，就很有可能是IP。
- Central necrosis跟malignancy有關，而且發炎和分

Fig. 1 – Typical CT findings (coronal image) in a male patient with inverted papilloma: unilateral opacification of the paranasal sinuses on the right caused by the papilloma. It cannot be differentiated from obstructed secretions or nasal polyps.

泌物在MRIs中可以分辨出來。因此用MRIs高估IP mass的大小會比CT小。

### Histology

- 正確的診斷IP 可通過局部麻醉transnasal biopsy。用Haematoxylin-eosin staining。
- 另外還可以使用fine needle aspiration。

### Laboratory

- IP沒有特定的腫瘤標記，Yasumatsu et al發現91% IP patient 血清中有 squamous cell antigen(SCCA1)，切除後SCCA1有降低。
- SCC 和normal tissue並沒有SCCA1這種標記，因此這個指標還沒有在臨床診斷上被認定。

### **Clinical problems in the management of IP**

常見的臨床治療問題包括骨頭破壞，復發可能，惡性的轉變。

### Local bone destruction

- IP 生長的壓力造成鄰近骨頭的破壞，有osteolysis的現象就要考慮到有malignancy的可能。

### Recurrence

- 手術切除後復發的機率為28~74%，手術的不完全切除會造成復發，這也證明了IP是由single progenitor cell演變而來的。
- 一些學者指出HPV subtype可以預估IP的復發。Beck et al. 發現HPV type 6 or 11 的復發率比 type 16 or 18低。

### Associated malignancy

- IP引起的惡性腫瘤有synchronous carcinoma或較晚期的metachronous carcinoma。文獻指出synchronous carcinoma發生機率高，Christensen and Smith 指出兩者的發生率一樣。
- Verrucous ca. and adenocarcinoma也有被報告，最常見的惡性腫瘤為SCC。跟IP有關的sinonasal SCC 發生率為0.38 person/million persons/year. IP 病人伴隨惡性腫瘤的機率為1~53%。結果的數據是隨著觀察時間和病人IP大小的不同而不同。
- 很多文獻指出本來良性的IP後來演變成CIS 或侵犯性的腫瘤。伴有惡性腫瘤的IP病人年齡較沒有伴有惡性腫瘤的IP病人大，而且好發在男性。
- 由IP轉變為惡性腫瘤的原因還未被證實。Cytokeration 5 和 13在IP內發現。
- 分子遺傳研究顯示IP是由single progenitor cell演變而來的腫瘤，因此IP並不是pre-malignant lesion。
- Squamous cell dysplasia是SCC初期生長的形態特徵。IP並不像頭頸部的SCC有特定的基因改變(loss of heterozygosity on chromosome 3p, 9p, 11p, 13p,17p)，在初期的腫瘤形成(squamous epithelial dysplasia)就可以發現基因改變的標記。
- P53(抑癌基因)的變異是惡性轉變的危險因子，在precancerous IP-lesion可以發現epithelial growth factor receptor (EGFR)and TGF- $\alpha$ 的指數升高。
- 學者指出HPV DNA在惡性IP中發現，Beck et al. 發現HPV type 6 or 11 和惡性IP的相關性比 type 16 or 18低。有些學者沒有發現惡性IP和HPV有關。

### **Therapy**

#### Surgery

- 完全切除手術優於R/T和C/T，一定要完全切除避免復發。IP的生長範圍在術前一定要用CT-imaging或MRI來確定。
- 現在有很多手術方法，包括radical transfacial approaches (lateral rhinotomy), transnasal endoscopic techniques。手術的目標一定是在第一次手術就完全切除而且要讓病灶區的解剖構造在術後能夠有很好的觀察視野。
- Lateral rhinotomy是很好的傳統手術方法，可以有範圍且很好的手術視野，而且可以雙側進行。但其副作用為淚漏，慢性淚腺發炎，短暫性的複視，耳咽管dysfunction，臉部結疤。Lateral rhinotomy比其他的術式有較低的recurrence rate和預後較好。
- 替代性的術式可以避免臉部結疤。改良過的Midface degloving procedure有很好內部手術視野和可以達到雙側IP的手術路徑。Denker's approach有很好的手術路徑而且不會造成臉部結疤。
- 然而，學者指出 less aggressive non-endoscopic access to the sinuses的Caldwell-Luc's approach和高的復發率有關。
- 現在的術式都朝向低侵犯性的transnasal endoscopic techniques，學者指出它的復發率並不會比從外部approach的術式來得高，大約17%vs19%。
- Endoscopic可以多角度的放大視野來分辨不同的疾病和正常的黏膜。然而，在frontal sinus的病灶要合併其他的術式。
- Endoscopic surgery的piecemeal approach用來治療IP，但是復發的報告仍然存在。
- 在文獻中都一直探討endoscopic treatment 和open surgical access的安全性是否一樣，其實他們的復發率都是一樣的。向周邊組織生長的IP有比較高的復發率，尤其是maxillary sinus。
- Krouse發現endoscopic surgery有低的復發率是因為手術者選擇性的用endoscopic surgery治療。endoscopic surgery的選擇會依據腫瘤的位置和延伸範圍。從外部手術是為了避免延伸到周邊paranasal sinuses的病灶不完全切除和復發。
- En-bloc resection是治療惡性腫瘤的方法。不適合用endoscopic surgery的情況有顛底已經被破壞，病灶延伸到frontal sinus。
- 因為有不同的考量而很難做出術式的選擇，因此學者提出nose and paranasal sinuse的腫瘤分期。

### Staging

- Staging IP system分為4期，T1是病灶侵犯鼻腔內，T4是病灶侵犯鼻腔或paranasal sinuses以外，介於這之間就是T2, T3。
- 分期越高病灶越嚴重。然而手術切除能力和困難度必須被考量。發生在maxillary sinus的外側和底部較難用endoscopic surgery 移除且復發率較sessile on medial parts的IP高。因此學者建議延伸到sinus以外的病灶從外部approach治療。
- 病灶區域的考量比以上腫瘤分期的考量重要，因此探討出另外是否選擇用endoscopic surgery治療的IP分期系統。

Table 2 - Characteristics of the staging system for inverted papilloma (IP) as suggested by Krouse (2000)

T1	IP confined to nasal cavity. No malignancy
T2	IP limited to ethmoid sinus and to medial and superior parts of the maxillary sinus. No malignancy
T3	IP extends into frontal or sphenoid sinuses or involves inferior or lateral parts of maxillary sinus. No malignancy
T4	IP associated with malignancy - or IP spreads outside the nose and paranasal sinuses with or without malignancy

- 但是這研究並沒有足夠的分期病例，因此用endoscopy治療的定義還沒有被肯定。現今的治療方式並沒有對或錯，可以依不同的case選擇治療方法，主要是依據病灶的延伸範圍

- 其他的手術選擇考量包括手術技術，尤其是endoscopic IP surgery，之前的治療和病人本身的因素。

### Radiotherapy

- 現在並沒有以手術治療或radiotherapy比較的文獻。只有一些以R/T治療IP報告,但是研究病例很少。而且這些病例中有些是不能手術或復發的惡性腫瘤。一些病例是合併手術和R/T治療。
- 學者提出R/T適用在惡性腫瘤切除後或不可能完全切除的病例上。

### Chemotherapy

用C/T治療IP的報告很少，大多數和惡性有關。沒有文獻指出用IP治療和惡性無關的病例。

### **Postoperative management**

- 有復發可能和惡性的腫瘤都要密切追蹤。手術時就要考量足夠的術後追蹤視野。復發有可能在術後幾年發生。
- 復發的診斷可通過endoscopic, CT imaging或biopsy。IP 復發不一定會有臨床表徵。

### **Prognostic factors**

- IP有不同的預後徵兆。

### Tumor size

- Lawson et al. 指出觀察預後徵兆只有tumor 的大小。然而它並不能明確指出看到的病灶是復發還是之前的病灶沒有切除完全。

### Virus

- HPV和HPV subtype的表徵還不是很明確。目前只能肯定HPV和其他疾病有關。不是所有的學者認同HPV6和11的IP比HPV16和18的復發率低。且在IP發現HPV的機率介於24%~63%。
- Syrjanen發現33.3%的良性sinonasal papilloma有HPV 6和11, 21.7%的sinonasal carcinoma有HPV16和18。這篇文獻學者指出sinonasal SCC可視為突出的HPV病灶，並認為sinonasal papillomas和carcinoma是不同來源的。

### **Histopathological criteria**

#### Epithelium

- Kaufman et al.在復發機率高和惡性的papilloma中發現cylindrical cell epithelium. 但是這說法不能被斷定。
- Luhn and Hormann將IP分為
  1. Solitary nodal IP(smooth surface)
  2. Multilocular nodular IP (verrucous flat growth)
  3. myxoid IP

前兩者在nasal septum發現，後者在鼻腔的外側壁和paranasal sinuses 發現。在研究中只有myxoid IP有惡性轉變，但是solitary nodal IP 和multilocular nodular IP有惡性轉變的case也有被報告。

- Buchwald et al.根據epithelium將IP分類: Squamous cell epithelium, metaplastic epithelium and glandular epithelium, 也有可能兩者一起出現。然而臨床上復發和惡性轉變與組織分類並沒有關聯性。
- Batsakis and Suare指出明顯的角質化可能是`惡性表徵`,但在組織學上也沒有很明顯的表

徵。

- Hard and soft papilloma是根據stroma: epithelium的比率，它和預後並沒有關聯性而且沒有包括infiltration or eosinophilia。

Cellular changes

- Snyder and Perzin指出細胞異生和IP的復發率高有關。
- Eggers et al.細胞分裂增加或分化不良和IP惡性轉變有關。
- Lawson et al. 指出細胞異生和IP的復發率無關。到目前還沒有明確的指標表示預後復發的發生。
- 隨著惡性轉變可以在組織病理下被診斷出來，因此synchronous SCC的病人可以得到好的預後，密切的組織病理觀察可以幫助診斷metachronous SCC的發生。

**Conclusion**

- IP 是和HPV感染有關的腫瘤，但是病因還不完全了解。 IP沒有特定的症狀，病史或X-ray 影響。主要的特徵是骨頭破壞，復發率高 以及和惡性有關。
- 對於超過一個月的不明原因造成的鼻腔症狀我們要考慮是否為IP病人。當CT-system上發現在sinonasal出現單側opacification，就要進行biopsy。
- 只有通過組織檢查才能正確的診斷。鼻腔內的所有組織都應該檢查。
- IP在第一次手術就必須完全切除，endoscopic surgery可以成功的治療IP，但是並沒有數據顯示它和傳統外部approach手術的比較。
- 長期的追蹤是必要的，曾被診斷為IP的年齡較大男性、組織檢查有細胞分裂增加或異生的病人以及曾經切除大的papilloma的病人需要更密切的追蹤。然而現今並沒有明確的預後表徵。

題號	題目
1	在鼻咽口腔部位之癌症放射線治療後一、二年內常有全口性齲齒發生,其最可能之原因是: (A) 唾液腺退化 (B) 琺瑯質被放射線破壞 (C) 顎骨無法供應足夠營養 (D) 牙髓壞死
答案(A)	出處：Oral & Maxillofacial Pathology 2 <sup>nd</sup> ed. pg 262
題號	題目
2	放射線治療前之拔牙，最好在放射線治療前幾天進行，以避免放射線性骨頭壞死(osteoradionecrosis)? (A) 21天以上 (B) 14-20天 (C) 7-13天 (D) 1-6天
答案(A)	出處：Oral&Maxillofacial Pathology 2 <sup>nd</sup> ed. Pg.263