

กรณีศึกษาผู้ป่วยโรคเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อในหูชั้นกลาง ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช Middle Ear Neuroendocrine Tumor: A Case Report in Chaophrayayommarat Hospital

รวิวรรณ วีระวงษ์ พ.บ.,
ประกาศนียบัตรในวิชาชีพเวชกรรม
ด้านโสตวิทยา โสตประสาทวิทยา
กลุ่มงานโสต คอ นาสิก
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช
จังหวัดสุพรรณบุรี

Rawiwan Weerawong M.D.,
Certificate of Medical Proficiency
in Otolaryngology and Neurotology
Division of Otolaryngology
Chaophrayayommarat Hospital
Suphan Buri

บทคัดย่อ

เนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อเป็นสาเหตุของก้อนเนื้อในหูชั้นกลางที่พบบ่อย พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากข้อจำกัดที่มีการรายงานผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อย มีการรายงานว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุ 50 ปี และไม่มี ความแตกต่างระหว่างเพศ อาการที่พบบ่อยที่สุดคือการนำเสียงลดลงในหูข้างที่เป็น อาการอื่นที่พบได้แก่ หูอื้อ มีเสียงในหู และเวียนศีรษะ การผ่าตัดเอกซเรย์เนื้องอกออกได้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รายงานนี้เสนอผู้ป่วยหญิง อายุ 37 ปี มีก้อนเนื้องอกในหูข้างซ้าย ก้อนเนื้องอกได้รับการตัดส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ผลชิ้นเนื้อพบว่าเป็นเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อในหูชั้นกลางร่วมกับหูน้ำหนวกชนิดรุนแรงที่โพรงอากาศหลังหูข้างซ้าย หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการส่งต่อไปยังโรงเรียนแพทย์เพื่อรับการผ่าตัดเอกซเรย์เนื้องอกออกทั้งหมด เนื่องจากในปัจจุบันการรักษาหลักของโรคนี้คือการผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด

คำสำคัญ: เนื้องอกหูชั้นกลาง โรคเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อ หูชั้นกลาง

วารสารแพทยเขต 4-5 2566 ; 42(4) : 607-614.

Abstract

Neuroendocrine tumors are infrequent causes of middle ear masses. The pathogenesis is unclear due to the limitation of the small number of case reports. It has been reported with an average age of 50 years old with no gender difference. The most common presentation is unilateral

conductive hearing loss. Other symptoms include ear fullness, tinnitus, and dizziness. Surgical resection provides good results for patients with these tumors. This study reported a female patient 37 years of age with left ear tumor. The tumor was partially removed and sent for tissue diagnosis. It showed middle ear neuroendocrine tumor combined with cholesteatoma in left mastoid. After that the patient was sent to a medical school for complete surgical resection.

Keywords: middle ear, middle ear tumor, neuroendocrine tumor

Received: Aug 20, 2023; Revised: Sept 5, 2023; Accepted: Nov 4, 2023

Reg 4-5 Med J 2023 ; 42(4) : 607-614.

บทนำ

เนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อเป็นโรคที่พบน้อยมากในบริเวณหูชั้นกลาง โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 2 ของผู้ป่วยเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากหูชั้นกลาง¹ โดยพบครั้งแรกใน ค.ศ. 1976 โดย Hyams และ Michaels² ต่อมาได้มีการรายงานผู้ป่วยเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อในหูชั้นกลางเพิ่มมากขึ้น แต่ยังคงจำกัดอยู่แค่เป็นการเขียนกรณีศึกษาที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยขนาดเล็ก^{3,4} จากการศึกษาเนื้องอกชนิดนี้ส่วนมากจะมีลักษณะนิสัยอยู่อย่างสงบหรือมีการเติบโตช้า แต่มีบางรายงานที่รูปแบบการเติบโตเป็นแบบรุนแรงและรวดเร็ว รวมถึงพบมีการแพร่กระจายได้⁵

พยาธิกำเนิดของเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อในปัจจุบันยังไม่แน่ชัด Hyams และ Michaels² ได้กล่าวไว้ว่าเนื้องอกนี้อาจมีต้นกำเนิดมาจากเยื่อหูชั้นกลาง (middle ear mucosa)⁵ ส่วน Thompson และ Torske⁶ ได้กล่าวไว้ว่าเนื้องอกชนิดนี้อาจมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่ได้ทำหน้าที่เฉพาะเจาะจง (undifferentiated pluripotential endodermal stem cell) จนถึงปัจจุบันยังไม่มีระบบการจัดหมวดหมู่ของเนื้องอกชนิดนี้เป็นมาตรฐานที่ยอมรับอย่างชัดเจน แต่ WHO 2017 ได้นิยามว่าเป็นเนื้องอกอะดีโนมา (adenoma) ที่พบมีองค์ประกอบของระบบประสาทต่อมไร้ท่อ (neuroendocrine feature)⁷

เนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อมักจะมาแสดงด้วยลักษณะก้อนเนื้อที่หู โดยพบอายุเฉลี่ยที่ประมาณ 50 ปี พบได้ทั้งเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ การได้ยินลดลงในหูข้างใดข้างหนึ่ง พบเป็นร้อยละ 86 ของผู้ป่วย⁵ อาการอื่นที่พบคือ หูอื้อ เสียงในหู และเวียนศีรษะ ส่วนหน้าเบี้ยว และอาการมีน้ำออกจากหูพบได้น้อย และมักบ่งบอกถึงเนื้องอกที่สงสัยมะเร็ง¹

จากการตรวจหูด้วยเครื่องส่องตรวจหู (otoscopic exam) มักพบว่าเยื่อแก้วหูยังปกติ แต่พบมีก้อนเนื้องอกอยู่หลังเยื่อแก้วหูภายในหูชั้นกลาง และอาจพบมีการขยายขนาดของเนื้องอกไปที่โพรงอากาศหลังหู บางครั้งอาจพบมีเยื่อแก้วหูทะลุเนื่องจากเนื้องอกลุกลามออกมาที่รูหูได้

ภาพวินิจฉัยทางรังสีวิทยาซีทีสแกนกระดูกเทมโปรอล (CT scan temporal bone) จะพบมีลักษณะของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue density) ภายในโพรงกระดูกหลังหู อาจพบมีการขยายของกระดูกในหูชั้นกลาง (bone expansile) และอาจพบก้อนเนื้องอกล้อมรอบกระดูกหูชั้นกลาง แต่มักไม่พบการกักตัวของกระดูกหูชั้นกลาง³

จากรายงานต่างๆ การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาอาจพบได้หลากหลายลักษณะทั้ง granular/tubular, solid, sheet like, trabecular, cystic,

nested, cribriform, และ single cell อาจพบแกรนูโลมา (granuloma) ร่วมด้วยได้ มักไม่ค่อยพบการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitoses) และไม่พบการตายของเซลล์ (necrosis) และเมื่อทำการย้อมพิเศษ (immunohistochemistry) จะพบผลเป็นบวก (positive) ต่อการย้อม pan-cytokeratin, CAM5.2, EMA, chromogranin, synaptophysin, CD56, human pancreatic polypeptides, และ transcription factors^{8,9}

การรักษาในปัจจุบันเชื่อว่าการผ่าตัดยังเป็นแนวทางหลักในการรักษา โดยอาจต้องมีการทำผ่าตัดโพรงกระดูกมาสตอยด์ (mastoidectomy) ในรายที่ก้อนเนื้องอกมีการลุกลามไปที่โพรงอากาศหลังหู¹ และอาจต้องมีการผ่าตัดเอากระดูกหูชั้นกลางออกในบางรายที่ไม่สามารถแยกเนื้องอกออกจากกระดูกหูชั้นกลางได้

พบมีการเกิดเป็นซ้ำของเนื้องอก (recurrence) หรือการเหลืออยู่ของเนื้องอก (persistent disease) ได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วย แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบน้อยจึงทำให้ยังต้องมีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

รายงานผู้ป่วย

ประวัติการเจ็บป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 37 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว มาโรงพยาบาลด้วยอาการหูข้างซ้ายได้ยินลดลง 6 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

6 เดือนก่อน มาโรงพยาบาลมีอาการหูข้างซ้ายอื้อ การได้ยินลดลง มีน้ำออกจากหูข้างซ้าย บางครั้งมีเลือดปน ปวดหูเป็นๆ หายๆ ไม่มีอาการเวียนศีรษะ ไม่มีหน้าเบี้ยว

2 สัปดาห์ก่อน มาโรงพยาบาลสังเกตพบมีก้อนเนื้อออกจากรูหูข้างซ้าย อาการปวดหูเป็นมากขึ้น มีน้ำออกจากหู มีเลือดปนบางครั้ง ไม่มีอาการเวียนศีรษะ ไม่มีหน้าเบี้ยว ไม่มีเสียงดังในหูตามการเต้นของหัวใจ การได้ยินลดลงมากขึ้น จึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอื่นๆ ปฏิเสธการดื่มสุราและสูบบุหรี่ ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว ไม่มีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไม่มีอาการไอหรือหายใจหอบเหนื่อย ไม่มีอาการใจสั่นหรือหน้ามืดเป็นลมบ่อยๆ ไม่ปวดศีรษะ ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีอาเจียนหรือท้องเสีย

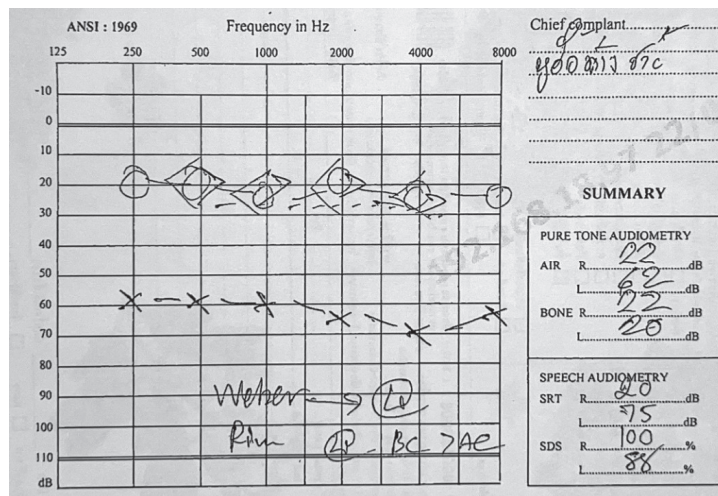
การตรวจร่างกาย

ตรวจพบก้อนเนื้อที่บริเวณรูหูข้างซ้ายปิดรูหูซ้ายทั้งหมด ไม่สามารถมองเห็นเยื่อแก้วหูข้างซ้ายได้ มีน้ำออกจากหูเป็นลักษณะสีเหลืองปนเลือด หูด้านขวาปกติ ไม่พบก้อนเนื้อ ไม่พบหน้าเบี้ยว ไม่พบตอม่น้ำเหลืองที่คอโต

การตรวจร่างกายระบบอื่น ความดันโลหิต ชีพจร และการหายใจปกติ ไม่มีไข้ การตรวจร่างกายหัวใจ ปอด และช่องท้องปกติ ตรวจร่างกายทางระบบประสาทโดยรวมปกติ

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา

ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจวัดระดับการได้ยิน (pure tone audiometry) ตรวจพบมีการนำเสียงของหูข้างซ้ายลดลง หูข้างขวาการได้ยินปกติ (รูปที่ 1)



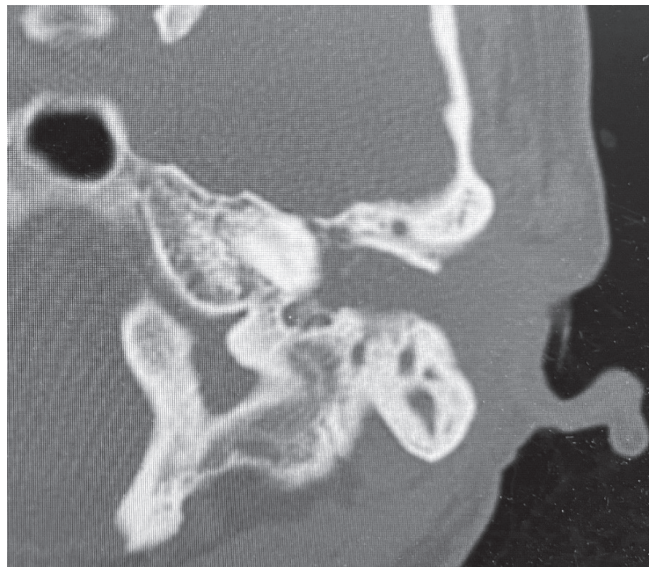
รูปที่ 1 ภาพจากการตรวจวัดระดับการได้ยิน (pure tone audiometry) ตรวจพบมีการนำเสียงของหูข้างซ้ายลดลง หูข้างขวาระดับการได้ยินปกติ

เนื่องจากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถประเมินขอบเขตของก้อนที่พบได้ (extension of disease) ผู้ป่วยจึงได้รับการส่งตรวจ วินิจฉัยทางรังสีวิทยา (CT scan temporal bone) เพื่อประเมินลักษณะ ขนาด และขอบเขตของรอยโรค ในหูข้างซ้าย รวมถึงอวัยวะข้างเคียง ตรวจพบความผิดปกติคือ พบก้อนเนื้ออกบริเวณรูหูข้างซ้ายต่อเนื่อง

ไปจนถึงหูชั้นกลาง ไม่พบการถูกทำลายของกระดูกหู ชั้นกลาง และตรวจพบมีฝ้าขาวบริเวณกระดูกโพรง อากาศหลังหูข้างซ้าย (enhancing soft tissue involving left external auditory canal extending to middle ear cavity 1.7X3.1X1.5 cm without gross bony destruction of left ossicular chain and opacification of mastoid air cells) (รูปที่ 2 และ 3)



รูปที่ 2 ภาพจาก CT scan temporal bone (coronal view) enhancing soft tissue involving left external auditory canal extending to middle ear cavity 1.7X3.1X1.5 cm and opacification of mastoid air cells



รูปที่ 3 ภาพจาก CT scan temporal bone (axial view) enhancing soft tissue involving left external auditory canal extending to middle ear cavity 1.7X3.1X1.5 cm and opacification of mastoid air cells

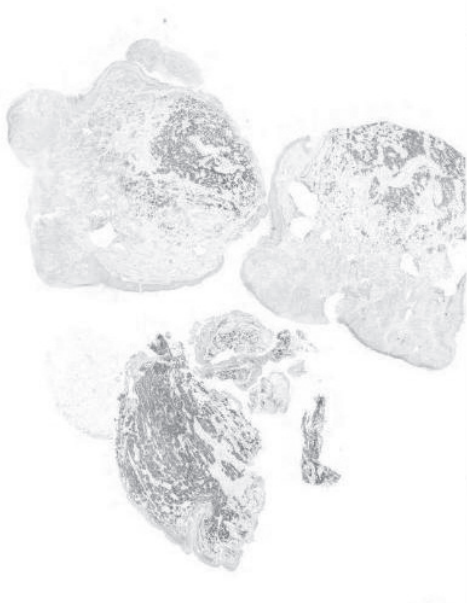
หลังจากส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมทางรังสีวิทยา พบลักษณะของก้อนเนื้อบริเวณรูหูชั้นนอกต่อเนื่องไปที่หูชั้นกลาง และพบฝ้าขาวบริเวณโพรงอากาศหลังหูชั้นกลาง จึงได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น เนื้องอกของหูชั้นกลางและมีการลุกลามออกมาที่รูหูชั้นนอก

ในเบื้องต้นผู้ป่วยได้รับการตัดชิ้นเนื้อแบบฉีดยาเฉพาะที่เพื่อนำชิ้นเนื้อบางส่วนจากก้อนในรูหูชั้นนอกส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ตรวจพบลักษณะการเกิดพังผืดและการอักเสบจากผลทางพยาธิวิทยา (presence of fibroconnective tissue with focal increased fibrosis, focal neovascularization and inflammation)

เนื่องจากยังไม่ได้ข้อมูลเพียงพอในการวินิจฉัย จึงได้มีการให้ข้อมูลและวางแผนร่วมกับผู้ป่วยเพื่อทำการผ่าตัด tympanomastoidectomy และผ่าตัดเอาก้อนเนื้อบริเวณรูหูชั้นนอกและหูชั้นกลาง แต่สามารถเอาออกได้เพียงบางส่วน (partial removal) เนื่องจากเนื้องอกมีส่วนที่ยึดติดกับกระดูกหูชั้นกลาง และระหว่างที่ทำผ่าตัดมีเลือดออกจากก้อนเนื้องอก

ปริมาณมากทำให้ไม่สามารถมองเห็นขอบเขตของก้อนได้ชัดเจนจึงได้ทำการปิดแผลผ่าตัดและนำชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

จากการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าชิ้นเนื้อจากหูชั้นนอกที่เชื่อมต่อกับหูชั้นกลางข้างซ้ายตรวจพบลักษณะเนื้องอกเรียงตัวแบบ trabecular, nests, ribbons และ sheet-like patterns intervening fibrovascular stroma ไม่พบ mitoses และ necrosis ร่วมกับเมื่อย้อมพิเศษ immunohistochemistry พบผลเป็นบวกต่อการย้อม CD56, synaptophysin, chromogranin (รูปที่ 4, 5, และ 6) จึงเข้าได้กับ neuroendocrine tumor และจากการที่ไม่พบ mitoses และ necrosis ร่วมกับผลย้อม Ki67 1–2% ทำให้เข้าได้กับ well-differentiated neuroendocrine tumor, grade 1 ตาม WHO NET classification 2022¹⁰ ส่วนผลชิ้นเนื้อจากโพรงอากาศหลังหูชั้นกลางพบเป็น cholesteatoma



รูปที่ 4 ภาพทางพยาธิวิทยาเมื่อย้อมพิเศษ immunohistochemistry พบผลเป็นบวกต่อการย้อม CD56



รูปที่ 5 ภาพทางพยาธิวิทยาเมื่อย้อมพิเศษ immunohistochemistry พบผลเป็นบวกต่อการย้อม synaptophysin



รูปที่ 6 ภาพทางพยาธิวิทยาเมื่อย้อมพิเศษ immunohistochemistry พบผลเป็นบวกต่อการย้อม chromogranin

หลังผ่าตัดผู้ป่วยอาการปวดหูซ้ายลดลง ไม่มีหน้าเบี้ยว ไม่เวียนศีรษะ เนื่องจากยังไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกได้ทั้งหมดด้วยก้อนเนื้องอกยึดติดกับกระดูกหูชั้นกลางและมีภาวะเลือดออกจากก้อนเนื้องอกมากขณะผ่าตัด อาจจำเป็นต้องทำการอุดเส้นเลือดก่อนผ่าตัด (embolization) ผู้ป่วยจึงได้รับการส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกทั้งหมดออกไป

สรุป

โรคเนื้องอกประสาทต่อมไร้ท่อในหูชั้นกลางเป็นโรคที่พบน้อย พบได้บ่อยกว่าในบริเวณปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ ตับอ่อน เนื้องอกชนิดนี้สามารถเกิดขึ้นโดยตั้งต้นในอวัยวะหนึ่ง โตขึ้นและกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ได้ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงของโรคเนื้องอกชนิดนี้ ทำให้ยากต่อการวินิจฉัยและการรักษา โดยการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลักในปัจจุบันที่จะรักษาให้หายขาดได้

แต่ยังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับขอบเขตและวิธีการผ่าตัด เช่น ผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่เป็นต้นกำเนิดออกทั้งหมด หรือผ่าตัดเอาก้อนออกให้มากที่สุด รวมไปถึงการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ยาเคมีบำบัด การให้ยาที่ออกฤทธิ์แบบพุ่งเป้า รังสีรักษา ซึ่งยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษานอกจากนี้ยังพบการกลับเป็นซ้ำและการแพร่กระจายของโรคในผู้ป่วยบางราย^{11,12,13} ทำให้จำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานและศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Wenig B. Atlas of head and neck pathology. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
2. Hyams VJ, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear. Clin Otolaryngol Allied Sci 1976;1(1):17–26. doi:10.1111/j.1365-2273.1976.tb00637.x.

3. Bell D, El-Naggar AK, Gidley PW. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: a 25-year experience at md anderson cancer center. *Virchows Arch* 2017;471(5):667–72. doi:10.1007/s00428-017-2155-6.
4. Ramsey MJ, Nadol JR, Pilch BZ, McKenna MJ. Carcinoid tumor of the middle ear: clinical features, recurrences, and metastases. *Laryngoscope* 2005;115(9):1660–6. doi:10.1097/01.mlg.0000175069.13685.37.
5. Pelosi S, Koss S. Adenomatous tumors of the middle ear. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48(2):305–15. doi:10.1016/j.otc.2014.12.005.
6. Torske KR, Thompson LD. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2002;15(5):543–55. doi:10.1038/modpathol.3880561.
7. El Naggar AK, Chan JKC, Takata T, et al. Who classification of the head and neck tumors. IARC Press;2017.
8. Saliba I, Evrard AS. Middle ear glandular neoplasm: adenoma, carcinoma or adenoma with neuroendocrine differentiation: a case series. *Cases Journal* 2009;2:6508. doi:10.1186/1757-1626-0002-00000006508.
9. Katabi N. Neuroendocrine neoplasms of the ear. *Head and Neck Pathology*. 2018;12(3):362–6. doi:10.1007/s12105-018-0924-4.
10. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of Head and Neck Tumors: overview of the 2022 WHO classification of head and neck neuroendocrine neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123–42. doi:10.1007/s12105-022-01435-8.
11. Bruschini L, Canelli R, Cambi C, et al. Middle ear neuroendocrine adenoma: a case report and literature review. *Case Rep Otolaryngol*. 2020. doi:10.1155/2020/8863188
12. Rahal PB, Wangberg B. Neuroendocrine adenoma of the middle ear—an intriguing entity. *Clin Case Rep*. 2021;9:1358–61. doi:10.1002/ccr3.3767.
13. Sukumaran Y, Pol Ong Y, Siow Ping L, Ong CA, Narayanan P. *Cureus*. Middle ear neuroendocrine tumor mimicking as chronic otitis media. 2023;15(7):e42296. doi: 10.7759/cureus.42296.