

เนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัส: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและการแบ่งระยะของเนื้องอก

พิรุณ สิริธัยกุล

บทคัดย่อ เนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัส (thymoma และ thymic carcinoma) เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในช่องอก mediastinum ส่วนหน้า พบได้ประมาณร้อยละ 17 ถึง 50 ของเนื้องอกในบริเวณนี้ อุบัติการณ์ของเนื้องอกพบได้ตั้งแต่ 1.5 ถึง 4.9 รายต่อล้านคนต่อปี เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้พบได้ไม่บ่อยและมีการดำเนินโรคที่ยาวนาน การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะของเนื้องอก การพยากรณ์โรคและการดำเนินโรคจึงมีข้อจำกัด ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการบ่งชี้ถึงลักษณะความรุนแรงของเนื้องอก การแบ่งระยะของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรค การรักษาเนื้องอกในระยะแรกได้ผลดีจากการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้ การจำแนกลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัสพบได้มากกว่า 24 ระบบ การแบ่งระยะของเนื้องอกพบได้มากกว่า 14 ระบบ บทความนี้ได้สรุปและเปรียบเทียบการจำแนกชนิดและการแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัสที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ทบทวนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของเนื้องอก รวมถึงสรุปลักษณะสำคัญทางจุลพยาธิวิทยา การย้อมสีพิเศษทางวิทยาภูมิคุ้มกันของเนื้องอก รวมถึงข้อแนะนำในการตรวจชิ้นเนื้อของเนื้องอกดังกล่าวเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา และการแบ่งระยะที่ถูกต้องและเหมาะสม (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:75-92)

คำสำคัญ: เนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัส มะเร็งเยื่อปอดโตมไทมัส การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรค การแบ่งระยะ

Thymic Epithelial Tumors: Pathological Classification, Prognosis and Tumor Staging

by Peerayut Sitthichaiyakul

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

Abstract Thymic epithelial tumors (TETs) including thymoma and thymic carcinoma, are the most common primary anterior mediastinal tumors. They are approximately 17-50% of anterior mediastinal mass detected in patients. The incidence rate of TETs ranges from 1.5 up to 4.9/million/year. These tumors are infrequent and having indolent growth. Therefore, the studies for accurate biologic features, prognosis and clinical course of the TETs are still limited. Histopathologic features of the tumors are important factors for evaluating the biologic features of TETs. Clinical staging is also an important prognostic factor for the tumors. Complete surgical resection is the treatment of choice for tumors in the early stages. Chemotherapy and radiotherapy are considered for selected patients. Currently, at least 24 histopathologic classifications and 14 staging systems have been proposed. The widely accepted histopathologic classifications and clinical staging systems are summarized and compared in this article. Prognostic factors for TETs are reviewed. Histopathologic patterns, immunohistochemical staining features of the majority of TETs, and guidelines for pathological examination are also summarized to guide accurate pathological diagnosis and tumor staging. (*Thai Cancer J* 2018;38:75-92)

Keywords: thymoma, thymic carcinoma, thymic epithelial tumor, pathologic classification, prognosis, staging

บทนำ

ต่อมไทมัสเป็นอวัยวะใน mediastinum ซึ่งเป็นส่วนของช่องอกที่คั่นอยู่ระหว่างปอด ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte หรือ thymocytes ต่อมไทมัสประกอบไปด้วยเซลล์เยื่อบุต่อมไทมัส (thymic epithelial cells) และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์แบ่งได้เป็น 2 ชั้น คือ ชั้น cortex ซึ่งอยู่ด้านนอก และ medulla ซึ่งอยู่ด้านใน ในชั้น cortex จะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte ตัวอ่อน (immature T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อบุต่อมไทมัสชนิด cortical (cortical thymic epithelial cell) ส่วนในชั้น medulla จะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีพัฒนาการมากกว่าในชั้น cortex (mature T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อบุต่อมไทมัสชนิด

medulla (medulla thymic epithelial cell) พบการสร้าง keratin และ Hassall corpuscles^{1,2}

เนื้องอกเยื่อบุต่อมไทมัส (thymic epithelial tumors) เป็นเนื้องอกที่พัฒนาจากเซลล์เยื่อบุของต่อมไทมัส เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดใน mediastinum ส่วนหน้า¹⁻³ มีรายงานพบได้ตั้งแต่วัยละ 17-50 ของเนื้องอกที่พบใน mediastinum ส่วนหน้า⁴⁻⁶ อุบัติการณ์ประมาณ 0.15-0.49 ต่อแสนต่อปี^{5,6} พบได้ในช่วงอายุ 13 ถึง 92 ปี พบสูงสุดในช่วงอายุ 60-80 ปี ค่ามัธยฐานที่ 57 ปี และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง^{7,8} แต่มีบางรายงานที่พบว่าอุบัติการณ์ไม่ต่างกันระหว่างเพศ⁹ พบในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิกมากกว่าภูมิภาคอื่น โดยไม่ทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางด้านพันธุกรรม¹⁰ ปัจจัยเสี่ยงหรือสัมพันธต่อการเกิดเนื้องอกชนิดนี้ประกอบด้วย การติดเชื้อ

human foamy virus, human T-cell lymphotropic virus type 1 การได้รับสารกัมมันตวรัสี การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr^{4,10} และการสูบบุหรี่ โดยเฉพาะในกลุ่ม thymic carcinoma¹¹ การดำเนินโรคส่วนใหญ่มักจะค่อยเป็นค่อยไป มีระยะการกลับเป็นซ้ำที่ยาวนานระหว่าง 4 ถึง 175 เดือน ค่ามัธยฐานที่ 68 เดือน^{8,10} ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 จะไม่มีอาการ อาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการถ่ายภาพรังสี^{4,10} ส่วนในกลุ่มที่มีอาการจะประกอบด้วย เจ็บหน้าอก ไอ หอบเหนื่อย เสียงแหบ^{7,8} กลุ่มอาการ superior vena cava กลุ่มอาการ Horner หรือกลุ่มอาการระบบประสาทบกพร่องซึ่งอาจเกิดจากการถูกทำลายโดยตรงจากเนื้องอก การถูกกดจากเนื้องอก หรือกลุ่มอาการ paraneoplastic จากเนื้องอก ซึ่งพบได้ร้อยละ 50 ถึง 70 ของกลุ่มเนื้องอกที่มีอาการ^{4,10} กลุ่มอาการ paraneoplastic จากเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสที่พบได้บ่อยที่สุด คือ myasthenia gravis โดยพบว่า ร้อยละ 25-65 ของผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส จะพบกลุ่มอาการ myasthenia gravis ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย myasthenia gravis จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสได้ร้อยละ 15^{4,12,13} กลุ่มอาการ paraneoplastic อื่น ๆ ที่พบได้ คือ ภาวะ pure red cell aplasia โดยพบได้ร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส ส่วนในผู้ป่วย pure red cell aplasia จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสได้ประมาณร้อยละ 50⁴ ภาวะ hypogammaglobulinemia พบได้ร้อยละ 5 ในผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสและในผู้ป่วย hypogammaglobulinemia จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสได้ประมาณร้อยละ 10^{4,7} นอกจากนี้ยังพบ autoimmune disease อย่างอื่นร่วมด้วยได้ มีรายงาน

พบได้ร้อยละ 3.8¹⁴ ตัวอย่าง เช่น systemic lupus erythematosus, polymyositis และ myocarditis เป็นต้น^{7,13,14} พบการแพร่กระจายของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสไปยังอวัยวะอื่นได้ ที่พบบ่อยคือ ไต ต่อม น้ำเหลืองนอกทรวงอก ตับ ระบบประสาท ต่อมหมวกไต ต่อมไทรอยด์ และ กระดูก¹⁰ ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสยังมีโอกาสที่จะพบเนื้องอกชนิดที่สองร่วมด้วยได้ โดยพบได้ร้อยละ 6.38^{5,14} ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin B-lymphoma เนื้องอกระบบทางเดินอาหาร และเนื้องอกเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (soft tissue sarcomas) โดยเชื่อว่าเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส ทำให้มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและส่งผลต่อการพัฒนาโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ตามมา นอกจากนี้ อาจเกิดจากผลข้างเคียงของเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาหรือปัจจัยทางพันธุกรรม^{5,10}

การวินิจฉัยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสที่เหมาะสม ต้องอาศัยข้อมูลที่ครบถ้วน โดยความร่วมมือจากทีมแพทย์หลาย ๆ ด้าน ทั้งจากศัลยแพทย์ รังสีแพทย์และพยาธิแพทย์ ในขั้นตอนการวางแผนก่อนผ่าตัด เพื่อจะได้ชิ้นเนื้อที่เหมาะสม และขั้นตอนการเตรียมชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดก่อนเนื้องอกออกมาแล้ว เพื่อที่จะสามารถวินิจฉัยชนิดของเนื้องอกและประเมินระยะของเนื้องอกชนิดนี้ได้ถูกต้อง^{15,16}

พยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสและการจำแนก

ลักษณะพยาธิสภาพของเนื้องอกโตมโตมัสเมื่อดูด้วยตาเปล่า พบเป็นก้อนขนาดตั้งแต่ 3 ถึง 20 เซนติเมตร ค่ามัธยฐาน 7 เซนติเมตร พบว่ามากกว่า

ร้อยละ 80 ของเนื้องอกมีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร โดยขนาดไม่สัมพันธ์กับชนิด (histologic type) และระยะ (stage)^{7,17} ก้อนเนื้องอกมักมีขอบเขตชัด มีแคปซูลหุ้ม (รูปที่ 1) พบการลุกลามของเนื้องอกผ่านแคปซูลออกไปยึดติดกับเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ โดยสามารถเกิดขึ้นได้กับเนื้องอกทุกชนิด (histologic type)⁷ อาจพบการสลายของเนื้อเยื่อเกิดเป็นถุงน้ำได้ (cystic degeneration)¹



รูปที่ 1 เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส ขอบเขตของก้อนชัดเจน หน้าตัดเป็นเนื้อตันสีขาวเทา

เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสมีการจำแนกตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาได้หลายระบบ พบว่ามีการจำแนกได้มากกว่า 24 ระบบ² ระบบที่ได้รับความนิยมในระยะเริ่มแรกจำแนกโดย Bernatz และคณะ ในปี ค.ศ. 1961 ได้แบ่งเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสออกเป็น 4 กลุ่มตามปริมาณเซลล์หลักที่พบในก้อนเนื้องอก คือ predominantly lymphocytic, predominantly epithelial, predominantly mixed และ predominantly spindle cell thymoma การแบ่งชนิดนี้ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคน้อย^{2,18,19} ต่อมาปี ค.ศ. 1985 มีการนำเสนอการจำแนกโดย Marino และ Muller-Hermelink โดยอ้างอิงจากเซลล์เยื่อ

เนื้องอกกับเซลล์เยื่อปอดต่อมไทมัสปกติ สามารถจำแนกได้เป็น cortex, medulla หรือ mixed type ระบบนี้ก็เริ่มได้รับการยอมรับและนิยมใช้อย่างกว้างขวาง ต่อมาปี ค.ศ. 1989 Kirschner และ Muller-Hermelink ได้มีการปรับปรุงการจำแนก โดยเพิ่มกลุ่ม predominantly cortical หรือ organoid thymoma และ well-differentiated thymic carcinoma^{2,18} ในปี ค.ศ. 1999 มีการนำเสนอการจำแนกโดย Suster และ Moran ซึ่งแบ่งเนื้องอกออกเป็น 3 ชนิด คือ thymoma, atypical thymoma และ thymic carcinoma หรือ well, moderately และ poorly-differentiated thymic epithelial tumors^{2,18,19} ในปีเดียวกันนี้เริ่มมีการจำแนกโดยระบบขององค์การอนามัยโลก (WHO classification) ซึ่งมีการปรับปรุงต่อมาในปี ค.ศ. 2004 และล่าสุดในปี ค.ศ. 2015^{2,7,20-22} การจำแนกเนื้องอกแต่ละระบบสรุปและเปรียบเทียบได้ตามตารางที่ 1

การจำแนกตามองค์การอนามัยโลก เป็นการจำแนกที่นิยมใช้ในปัจจุบัน²³ โดยมีหลักการ คือ จำแนกตามลักษณะการเรียงตัวของเซลล์ที่เลียนแบบต่อมไทมัสปกติ (organotypical features) และยังรวมลักษณะของเนื้องอก เช่น การพบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแบ่งส่วนภายใน (septation) หรือ lobulation และลักษณะของเนื้อเยื่ออื่น ๆ ภายใน เช่น medullary islands, Hassall's corpuscles หรือ การเรียงของเซลล์เนื้องอกรอบหลอดเลือด (perivascular space)^{2,24}

การจำแนกของระบบองค์การอนามัยโลกแบ่งออกเป็น 6 ชนิด ได้แก่ ชนิด A, AB, B1, B2, B3 และ Thymic carcinoma (TC) โดยอาศัยหลักการคือ เนื้องอกชนิด A และ AB จะพบเซลล์เยื่อปอด

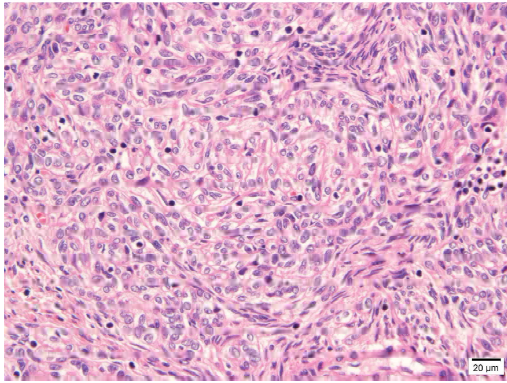
ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบการจำแนกเนื้องอกเยื่อปอดโตมัสของ Bernatz et al, Muller-Hermelink et al, Suster & Moran และ WHO classification^{2,19-22}

Bernatz et al. classification (1961)	Muller-Hermelink et al. classification (1989)	Suster & Moran classification (1999)	WHO classification (2015)
Spindle cell-thymoma	Medullary type thymoma	Thymoma (Well differentiated)	WHO type A
Lymphocyte rich-thymoma	Mixed type thymoma predominantly cortical (organoid) thymoma		WHO type AB WHO type B1
Mixed-lymphoepithelial-thymoma	Cortical type thymoma		WHO type B2
Epithelial rich-thymoma	Well-differentiated thymic carcinoma (WDTC)	Atypical thymoma (Moderately differentiated)	WHO type B3
Thymic carcinoma	Thymic carcinoma	Thymic carcinoma (Poorly differentiated)	Thymic carcinoma

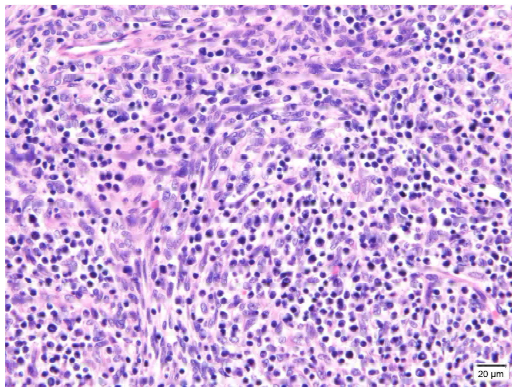
รูปร่างกระสวยหรือรูปไข่ (spindle/oval) (รูปที่ 2 และ 3 ตามลำดับ) ในขณะที่ชนิด B จะพบเซลล์เยื่อเนื้องอกรูปร่างกลมหรือหลายเหลี่ยมคล้ายเซลล์เยื่ออื่น (round/polygonal) (รูปที่ 4) และชนิด B จะถูกแบ่งแยกย่อยเป็น B1, B2 และ B3 ตามความหนาแน่นของเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte^{24,25} การจำแนกตามองค์การอนามัยโลกยังพบปัญหาได้ คือ มีการตีความของพยาธิแพทย์ที่แตกต่างกัน ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยเนื้องอกเยื่อปอดโตมัสแต่ละชนิด²⁵ ลักษณะของเนื้องอกแต่ละชนิดสรุปได้ดังนี้^{2,3,22,23}

เนื้องอก thymoma ชนิด A (รูปที่ 2) ประกอบ

ด้วยเซลล์เยื่อรูปทรงกระสวยหรือรูปไข่ นิวเคลียสรูปร่างรีหรือรูปทรงกระสวย มีนิวคลีโอลไม่เด่นชัด ไซโตพลาสซึมปริมาณน้อย มีสีชมพูเข้ม เรียงตัวเป็น fascicles หรือ storiform และไม่พบความผิดปกติ (atypia) ของเซลล์ เซลล์เนื้องอกจะให้ผลบวกต่อการย้อม immunostain ด้วย CD20 พบเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte ปริมาณน้อย โดยพบไม่เกินร้อยละ 10 ของปริมาณเซลล์ในเนื้องอก และเซลล์เม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะให้ผลการย้อม immunostain ที่แสดงออกถึงการเป็นเซลล์ที่พัฒนาเต็มที่ คือ ให้ผลบวกต่อ CD4 หรือ CD8 ตัวใดตัวหนึ่ง ในขณะที่การย้อม TdT และ CD1a ให้ผลลบ^{2,3,22-24}

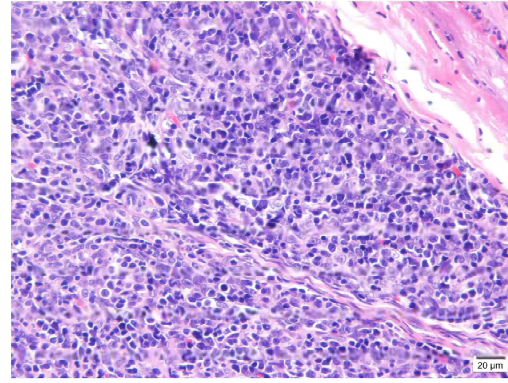


รูปที่ 2 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด A (type A thymoma, WHO classification) เซลล์เยื่อรูปกระสวยหรือรูปไข่ เรียงตัวเป็น fascicles หรือ storiform พบเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ในปริมาณเล็กน้อย (x400)



รูปที่ 3 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด AB (type AB thymoma, WHO classification) พบเซลล์เยื่อเนื้องอกรูปกระสวยหรือรูปไข่คล้ายชนิด A และเซลล์เยื่อเนื้องอกรูปร่างหลายเหลี่ยมคล้ายชนิด B1 พบเซลล์เม็ดเลือดขาวรวมกลุ่มกันได้ปริมาณมากกว่าร้อยละ 10 ของเซลล์ทั้งหมด (x400)

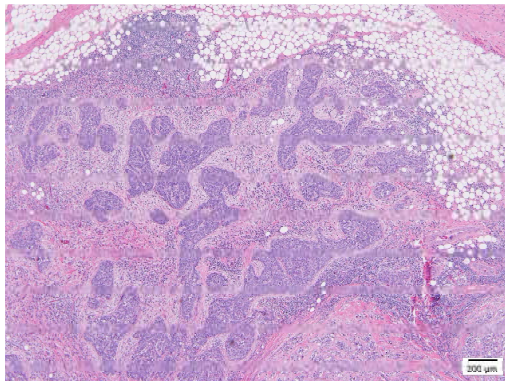
เนื้องอก thymoma ชนิด AB (รูปที่ 3) ประกอบด้วย ส่วนประกอบของเนื้อเยื่อทั้งชนิด A และ B ในสัดส่วนที่แตกต่างกัน ซึ่งทั้ง 2 ชนิด อาจแยกออกจากกันชัดเจนหรืออยู่ปะปนกัน เซลล์เยื่อจะ



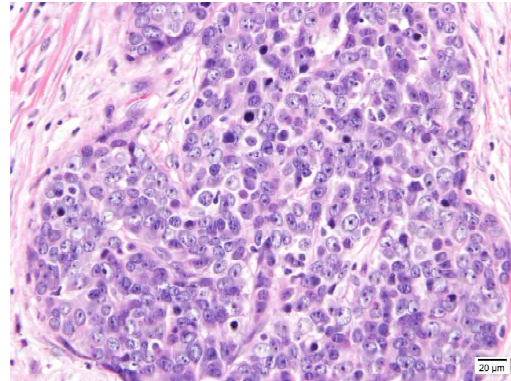
รูปที่ 4 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด B1 (type B1 thymoma, WHO classification) ลักษณะของเซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างเป็นรูปไข่หรือหลายเหลี่ยม (oval or polygonal cells) เซลล์เยื่อมองเห็นนิวคลีโอลชัดเจนปะปนกับเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวนมาก (x400)

เหมือนกับเซลล์ในชนิด A หรือ B1 โดยจะพบเซลล์ที่เหมือนกับชนิด B2 ได้แต่น้อยมาก เซลล์เยื่อจะแสดงลักษณะของเซลล์ทั้งชั้น cortex และ medulla ของต่อมไทมัส อาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte ซึ่งให้ให้ผลบวกต่อการย้อม TdT รวมกลุ่มกันจำนวนมาก ในปริมาณไม่สามารถนับได้จากการตรวจเนื้อเยื่อทางกล้องจุลทรรศน์ (รูปที่ 4) หรือพบมากกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณเซลล์เนื้องอกที่นำมาตรวจ^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B1 (รูปที่ 4) มีปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte จำนวนมาก และมีเซลล์เยื่อปริมาณน้อย ทำให้ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกมีความใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อต่อมไทมัสปกติ ลักษณะของเซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างเป็นรูปไข่หรือรูปร่างหลายเหลี่ยม นิวเคลียสกลมหรือรี มีนิวคลีโอลชัดเจน ไฮโดพลาสซึม



รูปที่ 5 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ มะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma, WHO classification) พบกลุ่มเซลล์เนื้องอก ลูกกลมไปยังเนื้อไขมันของต่อมไทมัสโดยรอบ (x40)



รูปที่ 6 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ มะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma, WHO classification) เซลล์เรียงตัวกันเป็น กลุ่ม รูปร่างไม่ปกติ ลักษณะของเซลล์มีความหลากหลายของรูปร่าง และขนาดของ นิวเคลียสมากกว่ากลุ่มเนื้องอกต่อมไทมัส อื่น ๆ (thymoma) พบการแบ่งตัวของเซลล์ ได้บ่อย intercellular bridge พบได้ไม่ชัดเจน (x400)

ปริมาณน้อยและมีสีชมพูจางเซลล์ เม็ดเลือดขาวให้ ผลบวกต่อการย้อม TdT และ CD1a และให้ผลบวกคู่ (double) ทั้งต่อ CD4 และ CD8 ลักษณะอย่างอื่นที่ อาจพบได้คือ medullary islands Hassall corpuscles พบได้ประมาณร้อยละ 50 ส่วนการเรียงตัวของเซลล์ เยื่อปอดเนื้องอกรอบหลอดเลือดเรียก perivascular spaces (PVSs) พบได้ไม่บ่อยนัก^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B2 ชนิดนี้มีปริมาณ เซลล์เยื่อปอดมากขึ้น เมื่อเทียบกับชนิด B1 ขนาดของ นิวเคลียสไม่ช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากชนิด B1 ลักษณะ สำคัญคือ พบเซลล์เยื่อปอดจะเรียงตัวติดกันอย่างน้อย 3 เซลล์ พบเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน immature T-lymphocyte บ้าง ส่วนการเรียงตัวของเซลล์เยื่อปอดเนื้องอก แบบ perivascular spaces (PVSs) พบได้บ่อย^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B3 เป็นชนิดที่มี สัดส่วนระหว่างเซลล์เยื่อปอดต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว T-

lymphocyte สูงที่สุด เซลล์เยื่อปอดเรียงตัวเป็นผืน (lobular growth pattern) มีการเรียงตัวรอบหลอดเลือด (perivascular spaces) ชัดเจน มีความผิดปกติของ เซลล์ (atypia) เล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่พบ intercellular bridges ในเซลล์เยื่อปอดหรือพบได้น้อย พบเซลล์ เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte ได้ในปริมาณ น้อย ส่วนเซลล์เยื่อปอดเนื้องอกให้ผลลบต่อการย้อม CD5, CD117, GLUT1 และ MUC1^{2,3,22-25}

Thymic carcinoma (รูปที่ 5 และ 6) เนื้องอก ชนิดนี้อาจเกิดขึ้นเองหรือเปลี่ยนแปลงมาจากเนื้องอก เยื่อปอดต่อมไทมัสชนิดอื่น¹ เนื้องอกชนิดนี้มักไม่สัมพันธ์ กับโรค myasthenia gravis ซึ่งต่างจากเนื้องอกเยื่อ ปอดต่อมไทมัสชนิด A, AB และ B²⁶ ลักษณะทางจุลพยาธิ วิทยา อาจคล้ายกับมะเร็งเยื่อปอดที่อวัยวะอื่น เช่น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, basaloid carcinoma, lymphoepithelioma-like carcinoma

หรือ mucoepidermoid carcinoma เป็นต้น บางครั้งเนื้องอกมีการเรียงตัวไม่มีลักษณะเฉพาะ จำเป็นต้องแยกจากเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิดอื่น โดยเฉพาะชนิด B3 thymoma จากลักษณะเฉพาะของการพัฒนาของเซลล์ (typical differentiation) ความผิดปกติของเซลล์ (atypia) และการไม่พบลักษณะของการเรียงตัวที่คล้ายเนื้อเยื่อต่อมไทมัส (organothymic features) ได้แก่ lobular architecture, dual cell populations (neoplastic thymic epithelial cells และ thymic lymphocytes), dilated perivascular space และ areas of medullary differentiation เซลล์เยื่อเนื้องอกจะให้ผลบวกต่อการย้อม CD5, CD117, GLUT1 และ MUC1 โดยไม่พบเซลล์เม็ดเลือด immature T-lymphocyte หรือพบได้ในปริมาณน้อย^{2,3,19,22-25} Thomas de Montpréville V และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาย้อม GLUT1 พบว่าใน thymic carcinoma ให้ผลบวกที่เข้มและติดทั่ว ๆ เนื้องอก (strong intensity and diffuse pattern) ต่างจากชนิด B3 และ B2 มักติดเข้มถึงปานกลางและเฉพาะส่วน (moderate to strong intensity and zonal pattern) ส่วนในชนิด A, AB และ B1 มักติดจางถึงปานกลางและเฉพาะส่วน (faint to moderate intensity and zonal pattern) Du MJ และคณะ²⁸ ได้ศึกษาโดยการย้อม MUC1 และ GLUT1 เปรียบเทียบระหว่าง B3 thymoma และ thymic carcinoma พบว่า MUC1 ให้ผลบวกใน B3 thymoma 2 ใน 19 ราย และ ให้ผลบวกใน thymic carcinoma 17 ใน 22 ราย ($P=0.0001$) และ GLUT1 ให้ผลบวกใน B3 thymoma 8 ใน 19 ราย และให้ผลบวกทั้งหมดใน thymic carcinoma 22 ใน 22 ราย ($P=0.0001$)

ซึ่งผลการย้อมดังกล่าวมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง type B3 thymoma และ thymic carcinoma นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ค่า sensitivity และ specificity ของ immunostains markers ที่ให้ผลบวก คือ CD5, CD117, MUC1 และ GLUT1 พบว่ามีค่า sensitivity/specificity ร้อยละ 89/63, 95/86, 77/89 และ 100/71 ตามลำดับ ในขณะที่หากย้อมร่วมกันระหว่าง GLUT1 และ MUC1 จะได้ค่า sensitivity และ specificity ร้อยละ 100 ทั้งสองค่า ดังนั้นในกรณีที่เนื้องอกมีลักษณะของเซลล์ที่ใกล้เคียงระหว่าง thymoma ชนิด B3 และ thymic carcinoma การย้อมสี immunostains ดังกล่าวจะช่วยทำให้วินิจฉัย thymic carcinoma ได้แม่นยำมากขึ้น

จากการศึกษาพบความผิดปกติทางอณูชีวโมเลกุลในเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสแต่ละชนิดตามตารางที่ 2 พบว่า thymic carcinoma มี KIT overexpression ซึ่งสัมพันธ์กับการย้อมสี immunostain CD117^{10,23}

นอกจากนี้ยังพบเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิดที่พบได้น้อย แต่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่จำเพาะคือ

- Atypical type A variant เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะของเซลล์เยื่อที่เหมือนกับชนิด A แต่จะพบการตายของเซลล์เนื้องอก มีการแบ่งตัวของเซลล์มากกว่า 4 ต่อ 1 ตารางมิลลิเมตร และพบความหนาแน่นของเซลล์เนื้องอกมากขึ้น^{22,23}

- Micronodular thymoma เซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างกระสวยหรือหลายเหลี่ยม ซึ่งถูกล้อมรอบด้วยบริเวณที่พบเฉพาะกลุ่มเม็ดเลือดขาว lymphocyte โดยไม่พบเซลล์เยื่อในบริเวณกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวนี้^{2,23}

ตารางที่ 2 แสดงความผิดปกติของยีนที่พบในเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส¹⁰

Molecular change	Thymoma type A, B	Thymic carcinoma
	ร้อยละ	ร้อยละ
Cr 6 aberrations	10-26	35
KIT overexpression	2	79
KIT mutation	-	7
EGFR overexpression	70	53
EGFR mutation	-	-
IGF-1R expression	4	37
VEGF serum levels	-	สูงขึ้น

- Metaplastic thymoma เป็นเนื้องอกที่ประกอบด้วยเซลล์เยื่อปอดเรียงตัวกันเป็นผืน แทรกระหว่างกลุ่มเซลล์รูปร่างกระสวยที่มีลักษณะของเซลล์ที่มีความสม่ำเสมอของรูปร่าง และไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte^{22,23}

- Combined thymoma เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส สามารถพบได้หลายชนิดพร้อมกันได้บ่อย โดยมีการรายงานพบเนื้องอกหลายชนิด (mixed histologic type) ได้ร้อยละ 52.8^{7,17}

เนื่องจากเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสมีลักษณะได้หลายรูปแบบ ควรระมัดระวังในการวินิจฉัยกรณีการตัดชิ้นเนื้อในปริมาณน้อย เช่น incisional biopsy หรือการตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มเล็ก (core needle biopsy) การวินิจฉัยแยกโรคอาจต้องพิจารณาทั้งจากชนิดของเนื้องอก เยื่อปอดโตมโตมัสด้วยตนเอง และจากเนื้องอกชนิดอื่น ๆ เช่น T-lymphoblastic lymphoma, neuroendocrine carcinoma, paraganglioma และจากภาวะที่ไม่ใช่เนื้องอก (non-neoplastic lesions) เช่น normal thymus tissue หรือ thymic hyperplasia²²⁻²⁴

การวินิจฉัยแยกโรคของเนื้องอกแต่ละชนิด สรุปได้ดังตารางที่ 3

การพยากรณ์โรค

จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าอัตราการรอดชีวิตในระยะ 10 ปี (10-year survival) ของเนื้องอกแต่ละชนิด ได้แก่ ชนิด A, AB, B1, B2, B3 และ thymic carcinoma พบร้อยละ 97, 95, 92, 81, 62 และ 29 ตามลำดับ²⁹

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส ได้แก่

- ระยะ (stage) โดยเฉพาะ Modified Masaoka staging³⁰⁻³⁴ Safieddine N และคณะ³⁴ ได้ศึกษาเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสจำนวน 262 ราย พบว่าหลังจากการผ่าตัดเนื้องอกแล้ว ระยะที่สูงได้แก่ ระยะที่ 3 และ 4 ตามระบบของ Modified Masaoka staging เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกได้มากกว่ากลุ่มที่มีระยะต่ำกว่า ($P < 0.0001$)
- ขนาดของเนื้องอก จากการศึกษพบว่า

ตารางที่ 3 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสชนิดต่าง ๆ ²²⁻²⁴

ชนิด	การวินิจฉัยแยกโรค
Type A thymoma	Atypical type A thymoma Type AB thymoma Micronodular thymoma Spindle cell thymic carcinoma Paraganglioma Neuroendocrine tumor Mesenchymal tumor
Type AB thymoma	Type A thymoma Type B1 thymoma
Type B1 thymoma	Thymic hyperplasia T-lymphoblastic lymphoma Type AB thymoma Type B2 thymoma
Type B2 thymoma	Type B1 thymoma T-lymphoblastic lymphoma Type B3 thymoma
Type B3 thymoma	Type B2 thymoma Thymic carcinoma
Thymic carcinoma	Type B3 thymoma Metastatic carcinoma Type A thymoma

ขนาดของเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่กว่า 7 เซนติเมตร เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกได้มากกว่ากลุ่มที่ขนาดเล็กกว่า ($P < 0.03$)³⁴ ปัจจัยนี้อาจเป็นข้อบ่งชี้ต่อการพิจารณาให้ neoadjuvant therapy แต่ก็มีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของขนาด ดังนั้นขนาดของเนื้องอกจึงไม่ถูกจัดไว้ใน tumor category ของ TNM staging ด้วยการจำแนกระยะที่เสนอโดย International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG)^{35,36} อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลของเนื้องอก

ชนิดนี้ยังมีรายงานไม่มากเมื่อเทียบกับเนื้องอกชนิดอื่น อาจต้องติดตามพิจารณาข้อมูลด้านนี้ต่อไป

- ชนิด (histologic type) ตามองค์การอนามัยโลก ชนิดของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส สามารถแบ่งตามการพยากรณ์โรคและอัตราการอยู่รอด ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ A-AB-B1, B2 และ B3^{32,37,38} จากการศึกษาของ Fukui T และคณะ³⁹ พบว่าชนิด A-AB-B1 มักพบระยะที่ 1 ตาม TNM staging ได้ร้อยละ 98 ในขณะที่ B3 พบระยะที่ 1 ได้ร้อยละ 55 และ thymic carcinoma พบระยะที่ 1

ได้ร้อยละ 38

- สถานะการตัดที่สมบูรณ์ (resection status)^{31,33}
- การเกิดซ้ำ (recurrence)²³
- การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เป็น

ปัจจัยสำคัญของการพยากรณ์โรค โดยเฉพาะในกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma) และ neuroendocrine carcinoma จึงมีข้อเสนอแนะให้ทำการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย ทั้งในกลุ่มเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymoma) และมะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma)^{33,40-43} Weksler B และคณะ⁴³ ศึกษาผู้ป่วย 442 ราย พบว่าค่ามัธยฐานของระยะรอดชีวิต (median survival) ในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจาย (98 และ 144 เดือน ตามลำดับ $P=0.013$)

- การพบภาวะ myasthenia gravis ยังเป็นที่ถกเถียงว่าเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยหรือไม่ มีรายงานว่า การพบภาวะ myasthenia gravis ทำให้ผู้ป่วยมีระยะรอดชีวิตยาวนาน และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า^{32,44}

จากการศึกษาของ Leisibach P และคณะ⁴⁵ โดยการย้อมสี (immunohistochemical stain) ตรวจหา p21 ในเนื้องอก เพื่อช่วยพยากรณ์โรคเนื้องอกในกลุ่ม B2/B3 mixed type thymoma, type B3 thymoma และ thymic carcinoma พบว่ากลุ่มที่ให้ผลบวกมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ลดลง ($P=0.016$) นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ผลบวกต่อการย้อม p27 ในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก ร่วมกับการพบการย้อมติดสี Ki-67 ในอัตราสูง (high proliferative index) และการให้ผลบวกต่อการย้อม podoplanin

(D2-40) สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายไปอวัยวะนอกช่องอก⁴⁵ ข้อมูลดังกล่าวอาจพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยวิธีอื่นในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

การแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส

การแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส มีการจำแนกมากกว่า 15 ระบบ เริ่มมีการแบ่งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1978 ที่ใช้กันแพร่หลาย คือ ระบบของ Masaoka (Masaoka staging system) เริ่มใช้ในปี ค.ศ. 1981^{9,46} เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค และช่วยบ่งชี้ความรุนแรงของเนื้องอก^{2,33,35,42} ต่อมา มีการปรับปรุงพัฒนาระบบดังกล่าวโดย Koga และคณะ⁴⁷ (Koga modification) ดังนั้น Masaoka staging ในปัจจุบัน จึงหมายถึง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) การแบ่งระยะนี้เป็น การแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสที่ได้รับการยอมรับและนิยมอย่างแพร่หลาย^{2,47-49}

International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) ได้มีการให้คำจำกัดความที่มีรายละเอียด และมีความชัดเจนมากขึ้นต่อการแบ่งระยะของ Masaoka-Koga staging ซึ่งอาศัยการประเมินจากลักษณะทางคลินิก การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยตาเปล่าและตรวจยืนยันด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา^{2,47} International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) แนะนำให้ใช้การแบ่งระยะของ Masaoka-Koga staging กับทั้งเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสชนิดต่าง ๆ (thymoma) และมะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma)⁴⁷

นอกจาก Masaoka-Koga staging แล้ว

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) และ International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) Staging and Prognostics Factor Committee ยังมีการนำเสนอการแบ่งระยะแบบ Tumor-Node-Metastasis (TNM) staging โดยได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสจากทั่วโลกมากกว่าประมาณ 10,808 ราย เพื่อจัดแบ่งเนื้องอกตาม TNM staging^{35,36,42,50} พบว่าเนื้องอกระยะ T1 จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 1 ส่วนเนื้องอกระยะ T2/3 จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ถึงร้อยละ 37.5 ในกลุ่มเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส (thymoma) จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 5.1 ส่วนในกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดโตมโตมัส (thymic carcinoma) มีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 25 ไม่พบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองในชนิด A, AB และ B1 ในขณะที่ชนิด B2 และ B3 พบอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ใกล้เคียงกับกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดโตมโตมัส (thymic carcinoma)⁵¹ จากรายงานพบว่า TNM staging มีความเหมาะสมและมีประโยชน์ทางคลินิก⁴² อีกทั้งมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคและระยะเวลาการเกิดซ้ำ (recurrence-free survival)⁴²

ในบทความนี้ได้เปรียบเทียบการแบ่งระยะระหว่าง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) และ TNM staging โดยสรุปไว้ในตารางที่ 4

หลักการรักษา

การรักษาเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสประกอบด้วย

การผ่าตัด การฉายแสง และการให้ยาเคมีบำบัด หลักการรักษาดังกล่าวมักจะอ้างอิงตามการแบ่งระยะของ Masaoka-Koga (Masaoka-Koga staging)^{8,30,37,52}

การผ่าตัดพบว่า ในระยะแรกของเนื้องอกสามารถรักษาได้ผลดีด้วยการผ่าตัด และมีการพยากรณ์โรคที่ดี International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) แนะนำการผ่าตัด en bloc resection ซึ่งรวมถึงต่อมโตมโตมัสและเนื้อเยื่อไขมันใน mediastinum โดยรอบ เพราะอาจพบการลุกลามแคปซูลได้ พิจารณาตัดเนื้อเยื่อข้างเคียงหากมีการลุกลามของเนื้องอกออกไป^{41,42,52} มีรายงานว่าจาก Weksler B และคณะ⁴¹ พบว่าการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง เป็นปัจจัยหนึ่งต่อการพยากรณ์โรคของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส จึงมีข้อแนะนำให้ตรวจและผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง เพื่อทำการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย

การฉายแสง เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสตอบสนองได้ดีต่อการฉายแสง การฉายแสงจะพิจารณาให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัด เช่นในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หมด สามารถทำให้ผู้ป่วยระยะที่ 2 และ 3 มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้สมบูรณ์⁵²

การให้ยาเคมีบำบัด เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสจัดเป็นเนื้องอกที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด⁶ ยาเคมีบำบัดอาจพิจารณาให้ก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) โดยมักมีบทบาทในผู้ป่วยระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดออกได้สมบูรณ์ พบว่าทำให้ผู้ป่วยระยะดังกล่าวมีอัตราการได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ในภายหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 36 ถึง 69^{6,52}

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบการแบ่งระยะระหว่าง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) และ TNM staging ซึ่งนำเสนอโดย IASLC/ITMIG^{35,36,42,50}

ระยะ	Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging)	TNM staging
I	เนื้องอกมีขอบเขตชัดเจน มีการลุกลามแคปซูลแต่ไม่ตลอดความหนา	T1N0M0 T1a เนื้องอกมีแคปซูลหรือมีการลุกลามไป mediastinal fat T1b เนื้องอกมีการลุกลามไปยัง mediastinal pleura
II	a มีการลุกลามตลอดความหนาของแคปซูล โดยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา b เนื้องอกลุกลามผ่านแคปซูลไปยังเนื้อเยื่อ ไขมันปกติหรือเนื้อเยื่อไขมันรอบๆ เนื้องอกยึดติดกับ mediastinal pleura หรือเยื่อหุ้มหัวใจ โดยยังไม่มีการฉีกขาด	T2N0M0 T2 เนื้องอกลุกลามไปที่เยื่อหุ้มหัวใจ (pericardium)
III	เนื้องอกลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น - เยื่อหุ้มปอดส่วน mediastinum - เยื่อหุ้มหัวใจ - ปอด หรือ เยื่อหุ้มปอดส่วน viscera - เส้นประสาท phrenic หรือ vagus - หลอดเลือดใหญ่ มีการยึดติดกับปอดหรืออวัยวะข้างเคียง	T3N0M0 (IIIa) T3 มีการลุกลามไป - ปอด - Brachiocephalic vein - Superior vena cava - ผนังช่องอก (chest wall) - เส้นประสาท phrenic T4N0M0 (IIIb) T4 มีการลุกลามไป - หลอดเลือด aorta - Intrapericardial pulmonary vein - กล้ามเนื้อหัวใจ - หลอดลม - หลอดอาหาร
IV	a แพร่กระจายไปตามเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อ หุ้มหัวใจซึ่งอยู่ห่างจากก้อนเนื้องอกหลัก b แพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะ อื่นที่อยู่ห่างไกล	N1M0 หรือ N0M1a (IVa) N1 แพร่กระจายไป anterior (perithymic) nodes M1a แพร่กระจายเป็นก้อนเนื้องอกต่างหากที่เยื่อ หุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ N2 หรือ M1b (IVb) N2 แพร่กระจายไป deep intrathoracic หรือ cervical nodes M1b มีการแพร่กระจายไปที่เนื้อเยื่อปอดหรืออวัยวะ ห่างไกลอื่น ๆ

หลักการรักษาแต่ละระยะโดยอ้างอิงตาม Masaoka-Koga staging สรุปได้พอสังเขปดังนี้^{8,30,37}

- ระยะ 1 ใช้การผ่าตัดต่อมไทมัสทั้งหมด และเนื้อเยื่อโดยรอบ (radical thymectomy; complete surgical resection of thymus and surrounding mediastinal tissue)

- ระยะ 2 ใช้การผ่าตัดต่อมไทมัสทั้งหมด และเนื้อเยื่อโดยรอบเช่นกัน อาจพิจารณาการฉายแสงในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

- ระยะ 3 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงก่อนหรือหลังการผ่าตัด

- ระยะ 4 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงก่อนหรือหลังการผ่าตัด กรณีที่ผ่าตัดออกไม่ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสง

ข้อแนะนำสำหรับการตรวจสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัส

จากข้อมูลที่กำลังมาจะเห็นได้ว่าปัจจัยที่สำคัญต่อการพยากรณ์โรคและการรักษาเนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัสที่สำคัญที่สุดคือ staging³⁰⁻³⁴ ซึ่งการแบ่งระยะของผู้ป่วยได้อย่างแม่นยำจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือทั้งจากศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์ในการประเมินระยะเนื้องอก International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) ได้สรุปวิธีการจัดการเนื้องอกเยื่อปอดโตมไทมัส และมีข้อแนะนำสรุปได้พอสังเขป คือ

ข้อแนะนำสำหรับศัลยแพทย์ในการวางแผนเพื่อเตรียมผ่าตัดชิ้นเนื้อ⁴⁹

- ทำเครื่องหมายที่ตัวชิ้นเนื้อ โดยอาจผูกไหม

หรือใช้ลวดในบริเวณที่สนใจ เช่น ใกล้ขอบเขตรอยตัดของก้อน โดยแนะนำให้ดำเนินการทำทันทีหลังจากตัดเนื่องจากหลังผ่าตัดเนื้องอก เนื้อเยื่ออาจมีการเสียรูปร่าง ทำให้มีความลำบากในการแยกแยะภายหลังได้ และควรมีการสื่อสารที่ดีระหว่างทีมแพทย์

- การใช้วิธีเตรียมชิ้นเนื้อแช่แข็ง (frozen section) เพื่อการวินิจฉัย ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะวิธีการดังกล่าวจะมีข้อจำกัดในการเลือกบริเวณเพื่อตรวจเซลล์เนื้องอก เนื่องจากเนื้องอกบางรายอาจมีชนิดทางจุลพยาธิวิทยา (histologic type) ได้หลายรูปแบบ การพิจารณาขอบเขตการตัดจากการใช้เนื้อเยื่อแช่แข็ง อาจให้ผลลบลงหรือผลบวกลงได้ค่อนข้างสูง

ข้อแนะนำสำหรับพยาธิแพทย์ในการเตรียมชิ้นเนื้อ และตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ⁴⁹

- ควรมีการสื่อสารที่ดีระหว่างทีมแพทย์ โดยในบริเวณเนื้อเยื่อที่มีความสงสัยเป็นพิเศษ หรือมีความไม่ชัดเจนของเนื้อเยื่อ เช่น บริเวณที่มีการฉีกขาดจากการผ่าตัด ทำให้ตรวจสอบขอบเขตการตัด (surgical margin) ได้ยากขึ้น หรือบริเวณที่สงสัยว่าเนื้องอกอาจมีการลุกลามผ่านแคปซูลไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง

- ควรทาสีชิ้นเนื้อด้วยสีต่างกันในแต่ละด้านเพื่อแยกแยะขอบเขตการตัดในแต่ละด้านให้ชัดเจน การตรวจด้วยตาเปล่าควรมีการตัดผ่านชิ้นเนื้อตามขวาง (transverse plane) ตามลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์ จากด้านหน้าไปด้านหลัง เรียงจากด้านบนลงด้านล่าง ความหนาชิ้นละ 1 เซนติเมตร และเลือกชิ้นเนื้อไปตรวจทางกล้องจุลพยาธิวิทยาอย่างน้อย 1 บล็อกชิ้นเนื้อ ต่อความหนาของชิ้นเนื้อสิ่งส่งตรวจ 1 เซนติเมตร โดยจำนวนบล็อกชิ้นเนื้อของเนื้องอกที่นำมาตรวจ ไม่ควร

น้อยกว่า 5 บล็อก แม้ว่าชิ้นเนื้อจะมีขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตรก็ตาม

- ควรนำเนื้อเยื่อโตมโตมโดยรอบเนื้องอก มาตรวจทางพยาธิวิทยาโดยกล้องจุลทรรศน์ด้วย เพื่อ ตรวจสอบให้แน่ชัดถึงการลุกลามออกมา

- การพิจารณาว่ามีการลุกลามของเนื้องอก ไปยังแคปซูลของเนื้องอก (capsular invasion) จะ พิจารณาการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อไขมันข้างเคียง โดย หากการลุกลามไม่เกิน 3 มิลลิเมตร จะเรียก minimally invasive thymoma ในบางกรณีเนื้องอกอาจไม่มีแคปซูล ชัดเจนและเซลล์เนื้องอกอยู่ติดกับเนื้อเยื่อไขมัน โดยรอบ แต่หากเนื้องอกมีขอบเขตชัด จะยังไม่พิจารณา ว่ามีการลุกลามของเนื้องอกผ่านแคปซูล

- พิจารณาจำแนกชนิดของเนื้องอกตามการ จำแนกขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2015^{2,3,22,23}

การพิจารณาว่าสถานะการตัดเนื้องอก (margin status) ให้ผลลบ (negative margin) หรือไม่ ควรพิจารณาจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ควรมี ลักษณะดังต่อไปนี้

- เนื้อเยื่อปกติปกคลุมเนื้องอกอยู่
- มีสีที่ต่างกันเนื้อในช่วงที่มีการเตรียมและ ตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า (gross examination) ปกคลุมเคลือบแคปซูลของก้อนเนื้องอกอยู่
- กรณีที่มีการลุกลามไปยังบริเวณเยื่อหุ้มปอด (pleura) หรือเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardium) ซึ่งมีช่องปอด (pleural cavity) หรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial cavity) ครอบงำ จะถือว่าขอบเขตของเนื้องอกให้ผลลบ
- หากพบเซลล์เนื้องอกบริเวณเนื้อเยื่อมีการ ฉีกขาดของเนื้อเยื่อมาก่อนและถูกเคลือบด้วยสีที่ถูกทา

ระหว่างการเตรียมและตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า จะ ถือว่าขอบเขตเนื้องอกให้ผลลบ โดยบริเวณนี้ต้องเป็น บริเวณที่ไม่ได้ถูกส่งสไลด์แรกโดยศัลยแพทย์ระหว่าง การผ่าตัด และในบริเวณนี้ควรมีการสื่อสารกันให้ ชัดเจนระหว่างศัลยแพทย์และพยาธิแพทย์

- ระยะระหว่างก้อนเนื้องอกกับขอบเขตการ ตัดบริเวณใดที่มีระยะใกล้ (close margin) คือ ห่าง ไม่เกิน 3 มิลลิเมตร ควรมีการรายงานให้ชัดเจน หากมีระยะห่างตั้งแต่ 1 มิลลิเมตรหรือ 1 หัวกำลัง ขยายสูงของกล้องจุลทรรศน์ (high-power field) ลงมาควรมีการตัดตรวจเพิ่มเติมอย่างน้อย 3 ระดับ

- บริเวณใดที่ศัลยแพทย์ให้ความสนใจ คือ มีการทำเครื่องหมายในชิ้นเนื้อไว้ ควรรายงานสถานะ ขอบเขตการตัดในบริเวณดังกล่าวด้วย

การรายงานทางพยาธิวิทยาของการตัดเนื้องอก เยื่อปอดโตมโตม ควรประกอบด้วย^{22-25,36,49}

1. อวัยวะ และชนิดของการตัดเนื้องอก
2. ลักษณะแคปซูลของเนื้องอก และการลุกลาม ของเนื้องอกผ่านแคปซูล
3. ชนิดของเนื้องอกตามการจำแนกขององค์การ อนามัยโลก (WHO classification) แนะนำให้รายงาน สัดส่วนของเนื้องอกแต่ละชนิดเป็นสัดส่วนขั้นละ 10 ของร้อยละ คล้ายกับระบบการรายงานคะแนน Gleason ของมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยรายงานชนิดที่พบมากกว่า ก่อนกรณีที่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 อาจพิจารณาไม่ รายงานชนิดนั้นได้ หากพบมะเร็ง (thymic carcinoma) ร่วมด้วยให้รายงานสัดส่วนของมะเร็งก่อน
4. การลุกลามของเนื้องอก และการแบ่งระยะ ของ Masaoka-Koga classification

5. ขอบเขตการตัดในทุกระดับ โดยเฉพาะกรณีที่มีขอบเขตการตัดชิดเนื้อออกน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร

6. ผลการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ต่อการคงเหลือของเซลล์เนื้อออก แนะนำให้รายงานเป็นร้อยละของเนื้อออกที่มีสภาพเซลล์ (viable tumor) เหลืออยู่ โดยรายงานเป็นชั้นละ 10 ของร้อยละ

สรุป

เนื้องอกเยื่อต่อมไทมัส (thymic epithelial tumors) เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในช่องอก mediastinum ส่วนหน้า ชนิดของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการบ่งชี้ถึงลักษณะความรุนแรงของเนื้องอก การจำแนกชนิดของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสที่นิยมใช้ปัจจุบันคือการจำแนกตามองค์การอนามัยโลก การแบ่งระยะของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรคและเลือกวิธีการรักษา การแบ่งระยะที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ Modified Masaoka staging (Masaoka-Koga staging) และ TMN staging การวินิจฉัยชนิดของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสและการประเมินระยะของเนื้องอกต้องอาศัยความร่วมมือจากทีมบุคลากรที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการแบ่งระยะที่ถูกต้อง และสามารถนำไปสู่การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Hasserjian RP, Ströbel P, Marx A. Pathology of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17:2-11.
- Roden AC. Evolution of Classification of Thymic Epithelial Tumors in the Era of Dr Thomas V. Colby. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:232-46.
- Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, Sumitomo M, Morita J, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1183-8.
- Forquer JA. Thymic Neoplasms. *Curr Probl Cancer* 2010;34:328-66.
- Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo, Serpico D, Macerelli M, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:332-50.
- Berardi R, De Lisa M, Pagliaretta S, Onofri A, Morgese F, Savini A, et al. Thymic neoplasms: an update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:495-506.
- Moran CA, Walsh G, Suster S, Kaiser L. Thymomas II: a clinicopathologic correlation of 250 cases with a proposed staging system with emphasis on pathologic assessment. *Am J Clin Pathol* 2012;137:451-61.
- Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. *Curr Oncol Rep* 2012;14:350-8.
- Weis CA, Yao X, Deng y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The Impact of Thymoma Histotype on Prognosis in a Worldwide Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:367-72.
- Lamarca A, Moreno V, Feliu J. Thymoma and thymic carcinoma in the target therapies era. *Cancer Treat Rev* 2013;39:413-20.
- Thomas de Montpréville V, Ghigna MR, Lacroix L, Besse B, Broet P, Darteville P, et al. Thymic carcinomas: clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Virchows Arch* 2013;462:307-13.
- Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:109-20.
- Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014;9:S102-9.
- Weissferdt A, Kalhor N, Bishop JA, Jang SJ, Ro J, Petersson F, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases. *Hum Pathol* 2018;73:7-15.
- Marchevsky A, Marx A, Ströbel P, Suster S, Venuta F, Marino M, et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1724-9.
- Weydert JA, de Young BR, Leslie KO; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected

- thymic epithelial tumors. *Human Pathol* 2009;40: 918-23.
17. Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II, et al. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. *Am J Clin Pathol* 2012;137:444-50.
18. Suster S, Moran CA. Problems in the classification of thymoma. *Diagnostic Histopathology* 2010;16:221-7.
19. Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma: a novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999;111:826-33.
20. Moran CA, Suster S. The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: a re-analysis. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9:288-99.
21. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2328-34.
22. Marx A, Chan JKC, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 2015;10:1383-95.
23. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JKC, Chen G, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611.
24. Den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol* 2014;9:s125-30.
25. Zucali PA, Di Tommaso L, Petrini I, Battistaa S, Lee HS, Merino M, et al. Reproducibility of the WHO classification of thymomas: Practical implications. *Lung Cancer* 2013;79:236-41.
26. Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and Thymic Carcinoma: Molecular Pathology and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S286-90.
27. Thomas de Montpréville V, Quilhot P, Chalabreysse L, De Muret A, Hofman V, Lantuéjoul S, et al. Glut-1 intensity and pattern of expression in thymic epithelial tumors are predictive of WHO subtypes. *Pathol Res Pract* 2015;211:996-1002.
28. Du MJ, Shen Q, Yin H, Rao Q, Zhou MX. Diagnostic roles of MUC1 and GLUT1 in differentiating thymic carcinoma. *Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and Thymic Carcinoma: Molecular Pathology and Targeted Therapy. J Thorac Oncol* 2010;5:S286-90.
29. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4:911-9.
30. Roden AC, Yi ES, Jenkins SM, Edwards KK, Donovan JL, Cassivi SD, et al. Modified Masaoka Stage and Size Are Independent Prognostic Predictors in Thymoma and Modified Masaoka Stage Is Superior to Histopathologic Classifications. *J Thorac Oncol* 2015;10:691-700.
31. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1698-704.
32. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Meacci E, D'Angelillo R, Bonassi S, et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89:245-52.
33. Jain RK, Mehta RJ, Henley JD, Kesler KA, Loehrer PJ, Badve S. WHO types A and AB thymomas: not always benign. *Mod Pathol* 2010;23:1641-9.
34. Safieddine N, Liu G, Cuningham K, Ming T, Hwang D, Brade A, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2014;9:1018-22.
35. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the T component for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S73-80.
36. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S65-72.
37. Marchevsky AM, Gupta R, Casadio C, Hiroshima K, Jambhekar NA, Kim DJ, et al. World Health Organization classification of thymomas provides significant prognostic information for selected stage III patients: evidence from an international thymoma study group. *Hum Pathol* 2010;41:1413-21.
38. Marchevsky AM, Gupta R, McKenna, RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF, et al. Evidence-based pa-

- thology and the pathologic evaluation of thymomas: The world health organization classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer* 2008;112:2780-8.
39. Fukui T, Yokoi K. The new classifications for thymic epithelial tumors: benefits and problems. *J Thorac Dis* 2017;9:4165-8.
40. Weksler B, Holden A, Sullivan JL. Impact of Positive Nodal Metastases in Patients with Thymic Carcinoma and Thymic Neuroendocrine Tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:1642-7.
41. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, et al. The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S88-96.
42. Ried M, Eicher M-M, Neu R, Sziklavari Z, Hofmann H-S. Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival. *World J Surg Oncol* 2017;15:214.
43. Weksler B, Pennathur A, Sullivan JL, Nason KS. Resection of thymoma should include nodal sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:737-42.
44. Gao L, Wang C, Fang W, Zhang J, Lv C, Fu S. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:1329-34.
45. Leisibach P, Schneiter D, Soltermann A, Yamada Y, Weder W, Jungraithmayr W. Prognostic value of immunohistochemical markers in malignant thymic epithelial tumors. *J Thorac Dis* 2016;8:2580-91.
46. Masaoka A. Staging System of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S304-12.
47. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Schil PV, Moran C. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1710-6.
48. Weissferdt A, Moran CA. Staging of thymic epithelial neoplasms: Thymoma and thymic carcinoma. *Pathol Res Pract* 2015;211:2-11.
49. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kasiser L, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1730-8.
50. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and M Components for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S81-7.
51. Hwang Y, Park IK, Park S, Kim ER, Kang CH, Kim YT. Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. *J Thorac Oncol* 2016;11:108-14.
52. Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, Standop J, Skowasch D, Müller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treat Rev* 2012;38:540-8.