

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2022 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ ชนิด medullary (update in WHO 2022 classification of medullary thyroid carcinoma)

ณิชาธิดา ตั้งนันทชัย

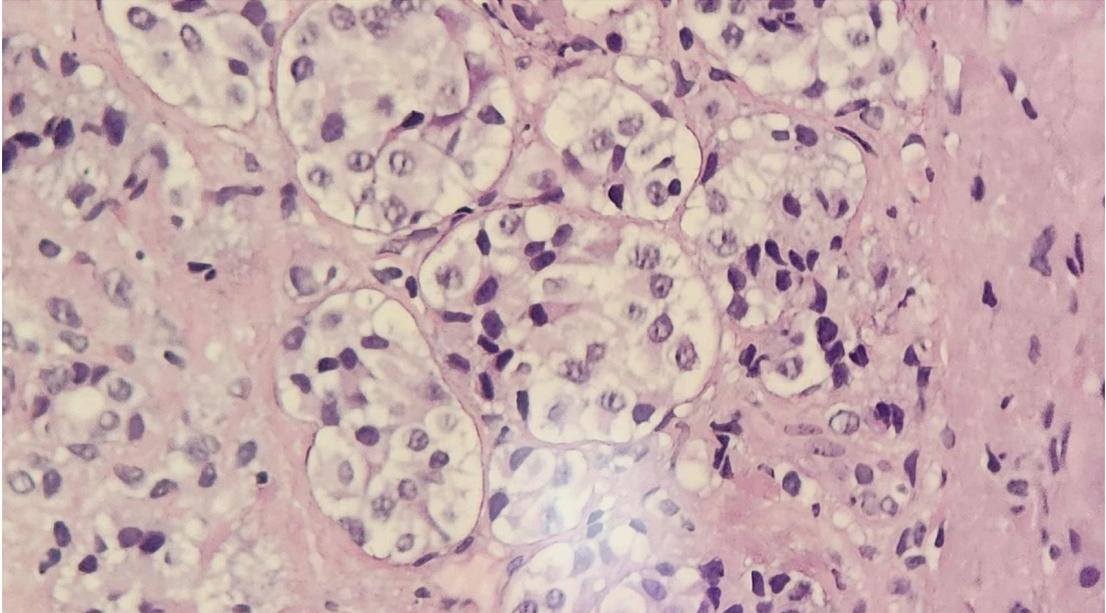
บทนำ

Medullary thyroid carcinoma (MTC) เป็นมะเร็งของ parafollicular C-cell ที่สร้าง calcitonin ใน WHO edition ปัจจุบัน⁽¹⁾ ได้เริ่มมีการแบ่ง grade ขึ้น ซึ่งก่อนหน้านี้ไม่ได้ใช้การแบ่งเกรดจะเป็นเพียงการวินิจฉัยโรคเพียงอย่างเดียว การแบ่งเกรดจะใช้เป็น low-grade และ high-grade ขึ้นกับ mitosis, Ki67 และ tumor necrosis ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป ในด้านลักษณะทางคลินิกนั้น คนไข้จะมาด้วย ก้อนที่ไทรอยด์ มักจะเป็นก้อนเดี่ยว อยู่บริเวณ upper-to-mid lateral lobes อาจมีกลืนติดหรือหายใจลำบากได้ถ้ามีการลุกลามเข้าอวัยวะข้างเคียง มักจะพบ lymph node metastases ได้ถึงร้อยละ 50-70 ของคนไข้และมี distant metastasis ร้อยละ 10-15 โดยอวัยวะที่พบ metastasis ได้บ่อยจะเป็น mediastinum ตับ ปอด และกระดูก นอกจากนี้หากตรวจ serum calcitonin จะสูง ทำให้คนไข้มาด้วย flushing, ท้องเสีย และ/หรือ น้ำหนักลด ได้ และจะพบ serum Carcinoembryonic antigen (CEA) สูงได้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย หากตรวจพบ CEA level สูง โดย stable calcitonin level จะสัมพันธ์กับการ dedifferentiation ของมะเร็งที่สัมพันธ์กับ prognosis ที่แย่งลง ในทางตรงกันข้าม หากพบ serum CEA ลดลงอย่างรวดเร็วจะพยากรณ์ได้



ถึงการผ่าตัดที่ได้ผลดี คนไข้อาจมาด้วย paraneoplastic Cushing's syndrome ได้ จากผลของฮอร์โมนอื่น ๆ ที่มะเร็งสร้าง เช่น serotonin, substance P, vasoactive intestinal substance, adrenocorticotrophic hormone, corticotropin-releasing hormone และ catecholamine metabolites

MTC พบประมาณร้อยละ 2 ของมะเร็งไทรอยด์ และพบอายุเฉลี่ย 45-55 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายเล็กน้อย คนไข้ที่เป็น hereditary MTC พบได้ร้อยละ 25 จะพบในอายุน้อยกว่าประมาณ 10-20 ปี และมาด้วยหลายก้อนหรือ bilateral disease ได้ และอาจมาด้วยโรคอื่น ๆ เช่น pheochromocytoma, hyperparathyroidism ใน MEN2A หรือ MEN2B จาก autosomal dominant germline gain-of-function mutations in the *RET* proto-oncogene ในส่วน macroscopic appearance จะพบก้อนที่มีขอบเขตชัด ไม่มีแคปซูล หน้าตัดแน่น สี tan-yellow แต่อาจมาด้วย infiltrative border ได้ หากก้อนเล็กกว่า 10 มม. จะเรียกว่า medullary microcarcinoma แต่ในบางงานวิจัยเสนอว่าควรใช้ในก้อนเล็กกว่า 5 มม. เนื่องจากมักไม่สัมพันธ์กับ metastasis หรือ hypercalcitoninemia หากคนไข้ทำ prophylactic thyroidectomy ใน hereditary MTC ควรจะตรวจ thyroid ทั้งหมด เพราะอาจมองไม่เห็นด้วยตาเปล่าได้ ในขณะที่ ลักษณะ microscopic finding นั้นจะพบเซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็น solid, nests, insular หรือ trabecular growth patterns แยกโดย fibrovascular stroma คล้ายกับ organoid architecture เซลล์จะมีลักษณะ polygonal และ granular amphophilic cytoplasm ที่มี fine nuclear chromatin, nucleoli ไม่เด่น และอาจพบเซลล์ลักษณะอื่นได้ เช่น plasmacytoid หรือ spindle shape ลักษณะเซลล์จะมี low to moderate nuclear atypia แต่บางครั้งอาจพบ marked pleomorphic cells ที่หน้าตาน่าประหลาดหรือมีหลายนิวเคลียสได้เช่นกัน พบ nuclear pseudoinclusion ได้ แต่ mitosis มักจะต่ำและไม่พบ tumor necrosis นอกจากนี้มี stromal amyloid deposition ได้ประมาณร้อยละ 50-90 ของเคสซึ่งยืนยันด้วย Congo red histochemistry ซึ่งส่วนประกอบสำคัญของ amyloid คือ calcitonin จากการตรวจทาง spectrometry ลักษณะของเซลล์มะเร็งใน hereditary และ sporadic MTC ไม่สามารถแยกจากกันได้ แต่อาจพบ C-cell hyperplasia ใน hereditary MTC มากกว่า อย่างไรก็ตามการพบนี้ไม่จำเพาะ เนื่องจากพบโดยบังเอิญในการตัดไทรอยด์ที่ไม่สัมพันธ์กับ thyroid malignancy เช่นกัน



รูปที่ 1. Medullary thyroid carcinoma แสดงการเรียงตัวเป็นลักษณะ organoid pattern เซลล์เป็น polygonal shaped cells ที่มี fine chromatin

ลักษณะ MTC patterns อื่น ๆ ที่พบได้ ไม่มีผลต่อ prognosis โดยมักจะพบร่วมกับ conventional type

ก. Papillary, pseudopapillary patterns เซลล์มีระเบียบเรียงตัวบน fibrovascular cores ซึ่งมักจะ hyalinized และมี amyloid deposits ซึ่งจำเป็นต้องแยกจาก papillary thyroid carcinoma เนื่องจาก MTC อาจพบ intranuclear pseudoinclusions ได้เช่นกัน

ข. Follicular (tubular/glandular) pattern จะพบการเรียงตัวเป็น follicular structure และมี eosinophilic material ภายใน ซึ่งประกอบด้วย calcitonin

ค. Spindle cell pattern ลักษณะเซลล์เป็น elongated fusiform cells อาจดูคล้าย angiosarcoma ได้

ง. Oncocytic pattern (รูปที่ 1) เซลล์เป็น polygonal cells ที่มี abundant granular eosinophilic cytoplasm

จ. Melanotic pattern มี melanin pigments ใน cytoplasm ของ tumor cells และ/หรือ stromal cells

ฉ. Amphicrine pattern ประกอบด้วย mucin และ calcitonin

ช. Paraganglioma-like pattern เรียงตัวเป็น zellballen และอาจติด S-100 ที่ sustentacular-like cells ซึ่งแยกจาก intrathyroidal paraganglioma จากการให้ผลบวกต่อ cytokeratin, TTF-1

ซ. Encapsulated pattern มี complete fibrous capsule และอาจดูคล้าย cyst จากตาเปล่า

ฅ. Small cell pattern ดูคล้าย small cell neuroendocrine carcinoma ซึ่งต้องแยกจาก

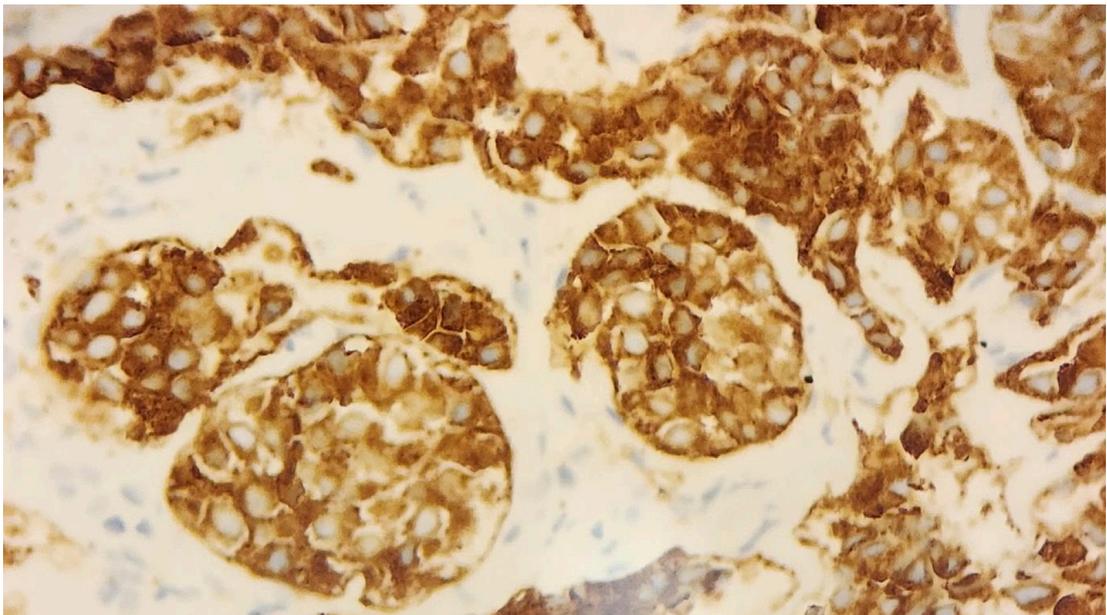
metastatic small cell neuroendocrine carcinoma จากที่อื่น เพราะ small cell MTC มักจะไม่ให้ผลบวกต่อ calcitonin หากเจาะเลือดจะพบว่า serum calcitonin ปกติหรือสูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การแบ่งเกรดของโรคจะแบ่งเป็น low-grade MTC และ high-grade MTC โดยอาศัย mitosis, necrosis และ Ki67 ดังตารางที่ 1^(1, 2)

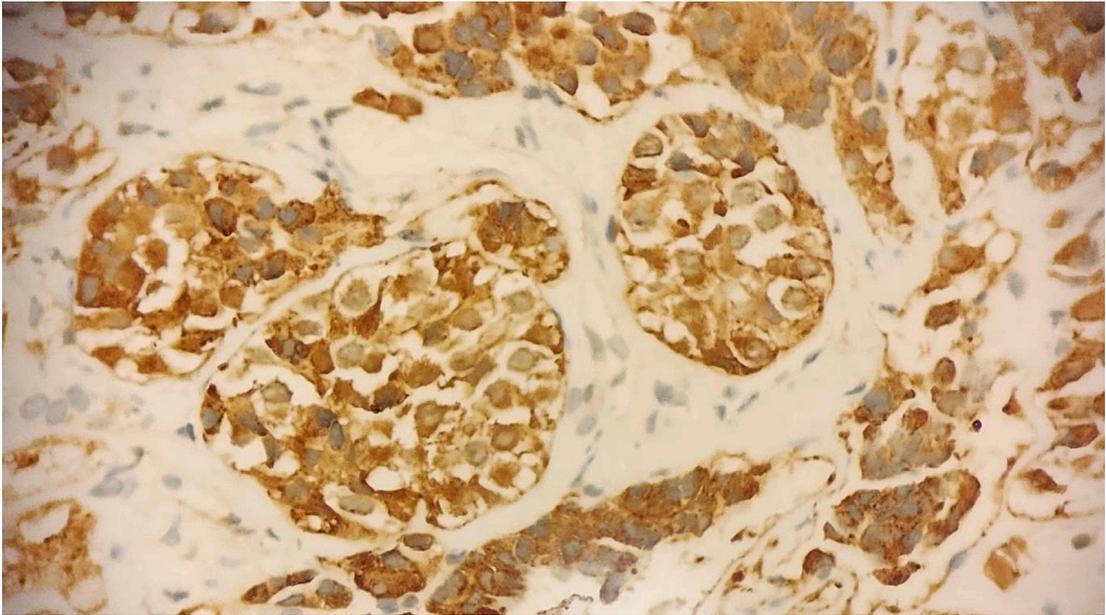
ตารางที่ 1. World Health Organization (WHO) 2022 grading ของ medullary thyroid carcinoma^(1, 2)

Classification	Diagnostic criteria
Low-grade MTC	<5 mitoses/2 ตร.มม. ไม่พบ necrosis และ Ki67 <ร้อยละ 5
High-grade MTC	อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อของ ≥ 5 mitoses/2 ตร.มม. Necrosis หรือ Ki67 \geq ร้อยละ 5

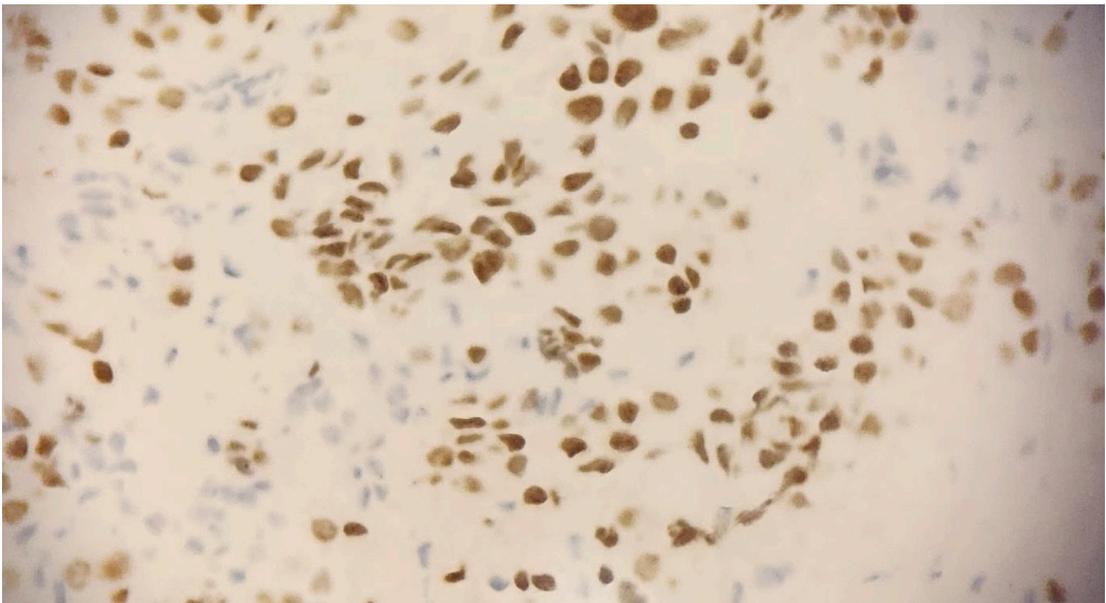
Immunophenotype (รูปที่ 2-4) จะให้ผลบวกต่อ calcitonin ประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วย แต่อาจพบแค่บางบริเวณเท่านั้น อย่างไรก็ตาม calcitonin จะให้ผลบวกใน extrathyroid neuroendocrine neoplasm ได้เช่นกัน calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ CEA ให้ผลบวกเป็นส่วนใหญ่ รวมไปถึงกลุ่มที่ calcitonin ให้ผลลบด้วย หากย้อม neuroendocrine markers จะให้ผลบวก (chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase (NSE), INSM1) ถ้าย้อม thyroid transcription factor 1 (TTF-1) จะให้ผลบวกเช่นกัน แต่สีจะจางกว่า normal follicular cells สามารถใช้แยกจาก neuroendocrine neoplasm บริเวณลำคอ เช่น กล่องเสียงที่ทะลุเข้ามาในไทรอยด์ได้ นอกจากนี้หากย้อม thyroglobulin จะให้ผลลบ ถ้าย้อม polyclonal PAX8 จะให้ผลบวกจางแต่จะให้ผลลบต่อ monoclonal PAX8



รูปที่ 2. Medullary thyroid carcinoma ให้ผลบวกต่อ synaptophysin



รูปที่ 3. Medullary thyroid carcinoma ให้ผลบวกต่อ calcitonin



รูปที่ 4. Ki67 ให้ผลบวกร้อยละ 60-70 เข้าได้กับ high-grade medullary thyroid carcinoma

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

มะเร็งของไทรอยด์ที่ไม่ได้เกิดจาก follicular cells และมี morphology, immunohistochemistry เข้าได้กับ neuroendocrine และให้ผลบวกต่อ calcitonin และ/หรือ CEA

เกณฑ์เสริม

ให้ผลลบต่อ thyroglobulin

การดำเนินโรค ในตอนวินิจฉัยจะพบ cervical lymph node involvement ได้ถึงร้อยละ 75 โดยมักจะเป็น central compartment nodes (ร้อยละ 50-75), jugulocarotid chain ข้างเดียวกัน (ร้อยละ 50-60) และ jugulocarotid chain ด้านตรงข้าม (ร้อยละ 25-50) นอกจากนี้ยังมี distant metastasis ถึงร้อยละ 10 โดยมักจะเป็นตับ ปอด และกระดูก และพบน้อยที่สมอง ผิวหนัง ต่อมนทรวงอก และเต้านม จากการศึกษาพบว่า 5-year และ 10-year overall survival rates ร้อยละ 75-96 และร้อยละ 64-91 ตามลำดับ ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อ survival ได้แก่ stage, ขนาดใหญ่ อายุเยอะ ผู้ชาย extrathyroidal extension, serum calcitonin และ CEA levels รวมไปถึง *RET* mutations โดยเฉพาะ exon 15, 16 (*RET* M918T mutation) ซึ่งถ้าพบใน sporadic tumors, MEN2A และ MEN2B จะสัมพันธ์กับ higher disease stage, disease recurrence และ survival ที่สั้นลง อย่างไรก็ตามทั้ง sporadic และ germline *RET* mutation ตอบสนองดีต่อ *RET* inhibitors

Overall pathological classification (AJCC eighth edition)⁽³⁾

การสรุประยะของโรคจะแบ่งตาม AJCC eighth edition เป็น pTNM โดย p มาจาก pathological เพื่อให้แยกจาก clinical staging ชัดเจน โดยรายละเอียดของระยะ MTC ได้แก่

pT category

แบ่งตามขนาดและการขอบเขต invasion โดยการประเมิน invasion จะใช้ออกนอกไทรอยด์ โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เท่านั้น ไม่ได้รวม microscopic extrathyroidal extension ซึ่งจะสรุปได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดง pT category ตาม AJCC eighth edition

pT1-2: Tumor อยู่ในไทรอยด์ขนาดไม่เกิน 4 ซม.	
pT1a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม.
pT1b	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.
pT2	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม.
pT3: Tumor ขนาดใหญ่กว่า 4 ซม. อยู่ในไทรอยด์หรือ ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเข้า strap muscle	
pT3a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.
pT3b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า strap muscle (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, omohyoid muscles) ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4: Tumor ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเลยจาก strap muscle	
pT4a	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า prevertebral fascia หรือ encasing the carotid artery, mediastinal vessels ไม่ขึ้นกับขนาด

pN category

ประเมิน lymph node metastasis จากการทำ nodal dissection ของ locoregional lymph node และวัดขนาดของ tumor deposit ร่วมกับประเมิน extranodal extension เนื่องจากมีผลต่อ recurrence และ prognosis โดยสรุปตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงการแบ่ง pN category ตาม AJCC eighth edition

pN0:	ไม่มี locoregional lymph node metastasis
pN0a	ไม่มี locoregional lymph node metastasis โดยได้ทำ cytology หรือ histology ยืนยันแล้ว
pN1:	มี locoregional lymph node metastasis
pN1a	Metastasis to level VI หรือ VII (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal / delphian, upper mediastinal) lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral ก็ได้
pN1b	Metastasis lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, V) หรือ retropharyngeal lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral หรือด้านตรงข้ามก็ได้

pM category

Distant metastasis โดยจำเป็นต้องประเมินเมื่อมี histology ยืนยันแล้วเท่านั้น ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. แสดงการแบ่ง pM category ตาม AJCC eighth edition

pMx	ไม่ทราบรายละเอียด distant metastasis
pM1	มี distant metastasis

บทสรุป

โดยสรุปการแบ่งเกรดเป็น low-grade, high-grade นั้นได้นำขึ้นมาใช้สำหรับ WHO เล่มปัจจุบัน จากการศึกษาพบว่าไม่เกี่ยวข้องกับ *RET* หรือ *RAS* mutation แต่พบว่ามีผลต่อ overall survival, disease-specific survival, local recurrence free survival, และ distant metastasis free survival ทำให้ต้องมีการติดตามและ ตรวจ distant metastasis อย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามยังควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่ามีผลต่อ genotype และ clinical trials เพื่อประโยชน์สำหรับ adjuvant therapy ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Sylvia L. Asa RMT, Cosimo Durante. WHO classification of Tumors online Endocrine and Neuroendocrine Tumours: Internation Agency of Research on Cancer World Health organization; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>.
2. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-54.
3. Ozgur Mete SLA, Zubair W. Baloch, Lori Erickson, Shereen Ezzat, Lorne Rotstein, Anna M. Sawka, Raja R. Seethala, Mark Zafereo. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland 2023 26/5/2023. Available from: www.cap.org/cancerprotocols.