มะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอด การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่แม่นยำ

สัญญา สุขพณิชนันท์*

คำ mesothelioma เขียนทับศัพท์โดยนัยการทับตามอักษรว่า "เมโสเธลิโอมา" โดยสมชัย บวรกิตติ และคณะเมื่อ พ.ศ. ๒๕๑๑[๑]. แต่ถ้าถอดตามเสียงต้องเขียนว่า "เมโซทีลิโอมา". ในบทความนี้ ผู้นิพนธ์เสนอชื่อว่า "มะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอด" ตามศัพท์ malignant pleural mesothelioma. อนึ่งชื่อ mesothelioma ที่นิยมเรียกกันนั้นฟังดูคล้ายโรคเนื้องอกธรรมดา แต่องค์การอนามัยโลก[๒] จัดเนื้องอกชนิดนี้เป็นมะเร็ง ซึ่งมักเป็นชนิดแผ่กว้างหรือแผ่กระจาย "diffuse malignant mesothelioma". ชนิดที่เป็นก้อนเฉพาะที่ (localized malignant mesothelioma) พบได้บ้าง. ในประเทศไทย สมชัย บวรกิตติและคณะได้รายงานรายที่เป็นก้อนเฉพาะที่ เมื่อ พ.ศ. ๒๕๑๒[๓] และรายที่เป็นชนิดแผ่กว้างเมื่อ พ.ศ. ๒๕๑๗[๔]. มะเร็งเยื่อหุ้มปอดชนิดนี้พบน้อยมากในคนไทย และแม้จะมีหลักฐานจากต่างประเทศว่าสัมพันธ์กับการสัมผัสแร่ใยหิน (แอสเบสทอส) ซึ่งมีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย แต่ไม่พบประวัติดังกล่าวในรายงานผู้ป่วยคนไทยเลย[๕].

มะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดนี้จำแนกได้เป็น ๔ ชนิด คือ ชนิด epithelioid, sarcomatoid, desmoplastic และ biphasic[๒]. การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาสำหรับเนื้องอกชนิดนี้ยังเป็นปัญหามากในทางปฏิบัติ โดยมีปัญหาดังนี้

๑. การวินิจฉัยแยกโรคระหว่างมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดชนิดคล้ายเยื่อบุ (malignant epithelioid mesothelioma หรือ MEM) กับมะเร็งชนิดต่อม (adenocarcinoma) เป็นเรื่องยาก. ในการตัดสินว่าเป็นมะเร็งชนิดใดโดยอาศัยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาในอดีต ต้องอาศัยการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเพื่อการวินิจฉัยแยกโรค[๔] แต่ในปัจจุบันมีการย้อมพิเศษที่อาศัยหลักทางวิทยาภูมิคุ้มกันโดยใช้น้ำยาโมโนโคลนัลแอนติบอดีย์จำเพาะต่อแอนติเจนของเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอด (mesothelial cell antigen) หรือแอนติเจนของเซลล์ชนิดอื่น (non-mesothelial cell antigen) เพื่อแสดงผลในเนื้อเยื่อที่ตัดบางบนแผ่นกระจกด้วยเทคนิค "อิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry)" ซึ่งช่วยการวินิจฉัยโรคได้แม่นยำมากขึ้น[๖]. ปัจจุบันมีน้ำยาแอนติบอดีย์เหล่านี้ในท้องตลาดให้เลือกใช้ค่อนข้างมาก (ตารางที่ ๑). ลักษณะการย้อมให้ผลบวกของน้ำยาแต่ละชนิดนั้นแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับแอนติเจนที่น้ำยาแอนติบอดีย์ไปทำปฏิกิริยาด้วย. สำหรับผลการย้อม MEM นั้นแยกเป็น (ก) ติดที่ผิวเซลล์ (membranous) ได้แก่ thrombomodulin, mesothelin และ HBME-1, (ข) ติดในศัยโทพลาสม (cytoplasmic) ได้แก่ cytokeratin 5/6 และ vimentin, (ค) ติดในนิวเคลียส (nuclear) ได้แก่ WT-1, และ (ง) ติดทั้งในศัยโทพลาสมและนิวเคลียส ได้แก่ calretinin. สำหรับการย้อมติดมะเร็งชนิดต่อมนั้นแยกเป็น (ก) ติดที่ผิวเซลล์ ได้แก่ CD15, BerEP4

*ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ ๑ น้ำยาแอนติบอดีย์สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดชนิดคล้ายเยื่อบุ กับมะเร็งชนิดต่อม[๖]

น้ำยา	MEM	ACA	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	หมายเหตุ
Thrombomodulin	+		๖๘	๙๒	
Cytokeratin 5/6	+		๗๖	๘๙	SCC* (๓๐/๓๐; ๑๐๐%),[๘] มะเร็งเต้านม
Calretinin	+		๙๕	๘๗	SCC* (๑๒/๓๐; ๔๐%),[๘] ACA+ น้อยราย
Vimentin	+		๖๙	๘๔	
Mesothelin	+		๗๕	๗๑	มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน; SCC* (๘/๓๐; ๒๗%)[๘]
WT-1	+		๗๘	๖๒	มะเร็งรังไข่
HBME-1	+		๘๔	๔๘	
BG8		+	๙๕	๙๘	MEM+ (๒/๓๐; ๗%)[๘]
CEA, polyclonal		+	๖๓	๙๘	MEM- (๐/๓๐; ๐%)[๘]
CD15 (Leu-M1)		+	๕๑	๙๗	MEM- (๐/๓๐; ๐%)[๘]
BerEP4		+	๗๔	๙๕	MEM+ (๔/๓๐; ๑๓%)[๘]
MOC-31		+	๙๒	๘๗	MEM+ (๒/๓๐; ๗%)[๘]

***SCC: มะเร็งเซลล์สเควมัส**

และ MOC-31 และ (ข) ติดในศัยโทพลาสม ได้แก่ BG8 และ CEA (polyclonal). จากการศึกษาของ Yaziji และคณะ[๖] พบว่าการใช้ calretinin, BG8 และ MOC-31 จะช่วยแยกมะเร็งทั้ง ๒ ชนิดนี้ออกจากกันได้ โดยมีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ ๙๖ ของมะเร็งที่นำมาศึกษา. ทั้งนี้ต้องมีเซลล์มะเร็งที่ย้อมติดอย่างน้อยร้อยละ ๑๐ จึงจะแปลเป็นผลบวก. มีข้อสังเกตในผู้ป่วยหญิงว่า การใช้ mesothelin หรือ WT-1 ในการวินิจฉัย MEM นั้นต้องระวังมะเร็งรังไข่แพร่กระจาย (metastatic carcinoma of ovary) ด้วย เพราะน้ำยาแอนติบอดีย์ทั้ง ๒ ชนิดนี้สามารถให้ผลบวกได้. นอกจากนี้แล้ว ยังมีน้ำยาแอนติบอดีย์สำหรับเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอด (mesothelial cell) อีกชนิดที่ไม่แสดงไว้ในตารางที่ ๑ คือ podoplanin (D2-40) ซึ่งมีรายงานว่ามีความไวและความจำเพาะสูงในการวินิจฉัย MEM[๗]; ในอีกการศึกษาพบว่ามีความไวร้อยละ ๙๓ แต่ให้ผลบวกได้ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์สเควมัสถึงร้อยละ ๕๐[๘] ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป.

ในบางครั้งอาจมีปัญหาการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง MEM กับมะเร็งปอดเซลล์สเควมัส (SCC) ที่ลุกลามมาที่เยื่อหุ้มปอดได้เช่นกัน. Ordonez[๘] ได้ทำการศึกษาในเรื่องนี้แล้วแนะนำให้ย้อมน้ำยาแอนติบอดีย์ที่ให้ผลบวกสำหรับ MEM อย่างน้อย ๒ ชนิด (WT-1, calretinin หรือ mesothelin) กับน้ำยาแอนติบอดีย์ที่ให้ผลลบสำหรับ MEM ๒ ชนิด คือ p63 และ MOC-31. ทั้งนี้พบว่า SCC ให้ผลบวกทุกรายสำหรับ p63 และ cytokeratin 5/6, ให้ผลบวกร้อยละ ๙๗ สำหรับ MOC-31, ให้ผลบวกร้อยละ ๔๐ สำหรับ calretinin, ให้ผลบวกร้อยละ ๒๗ สำหรับ mesothelin และให้ผลลบทุกรายสำหรับ WT-1[๘].

๒. การวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง sarcomatoid mesothelioma กับ primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma ซึ่งในมะเร็งชนิดหลังนี้ เซลล์มะเร็งสามารถเจริญได้ ๒ ลักษณะ (ไบเฟสิค) จึงอาจแยกจาก sarcomatoid mesothelioma ได้ยาก และอาจมีเซลล์มะเร็งย้อมติด calretinin และ cytokeratin 5/6 ได้บ้างเป็นบางเซลล์ แต่สามารถแยกโรคได้โดยมักเป็นก้อนเฉพาะที่ ขณะที่มะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดมักกระจายแผ่กว้าง[๙]. การศึกษาต่อมาพบว่าอาจตรวจพบหย่อมที่มีลักษณะเหมือน osteosarcoma, chondrosarcoma, หรือ rhabdomyosarcoma ในมะเร็งเซลล์

บุผิวเยื่อหุ้มปอดได้ ยิ่งทำให้เกิดปัญหาในการวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีแนวโน้มการส่งชิ้นเนื้อตรวจชิ้นเล็กลงทุกที เช่นจาก core needle biopsy หรือ fine needle aspiration biopsy. อย่างไรก็ดี มะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดที่กล่าวมานี้พบได้น้อย ซึ่งมักมีชื่อเรียกต่อท้ายว่า with heterologous elements และที่สำคัญคือ มีลักษณะเวชกรรมและผลการย้อมพิเศษอิมมูโนฮิสโตเคมีเหมือนมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดต้นแบบ[๑๐].

๓. ปัญหาทาง cytology (กลลวิทยา อ่าน กะละละวิทยา; พยาธิแพทย์นิยมคำ "เซลล์วิทยา" มานานตั้งแต่เริ่มใช้แทนคำ "cytology" แม้ว่าเป็นคำที่สมาสผิดไวยากรณ์ ที่ถูกคือ "วิทยาเซลล์") ในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดที่เป็นมะเร็ง (malignant mesothelial cell) กับเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดชนิดไวปฏิกิริยา (reactive mesothelial cell) ในภาวะเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดเจริญเกินไวปฏิกิริยา (reactive mesothelial hyperplasia) เพราะน้ำยาแอนติบอดีย์ที่กล่าวมาข้างต้นมักให้ผลบวกหรือลบคล้ายกันในเซลล์ทั้ง ๒ ชนิดนี้. ล่าสุดมีน้ำยาแอนติบอดีย์ต้านตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) ที่มีชื่อว่า GLUT-1 ซึ่งย้อมให้ผลบวกในเซลล์มะเร็ง แต่ย้อมไม่ติดเซลล์ไวปฏิกิริยา หรืออาจย้อมติดจาง ๆ ซึ่งแยกจากผลบวกแท้ได้ไม่ยาก. อย่างไรก็ดี GLUT-1 ย้อมติดในเซลล์มะเร็งปอดได้ จึงไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดกับมะเร็งชนิดต่อมได้[๑๑].

การศึกษาทางพันธุศาสตร์พบว่า homozygous deletion ของโครโมโซม 9p21 พบได้ค่อนข้างบ่อยถึงร้อยละ ๗๕ ของมะเร็งเยื่อบุผิวเยื่อหุ้มปอดซึ่งเกี่ยวกับตำแหน่งหน่วยพันธุกรรม p16 (p16 gene locus) แต่ไม่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของโปรตีนของหน่วยพันธุกรรมนี้ กล่าวคือ ตรวจพบการสูญเสียโปรตีนของหน่วยพันธุกรรมนี้ได้ทั้งในเซลล์มะเร็งและเซลล์ไวปฏิกิริยาที่บุผิวเยื่อหุ้มปอด แสดงว่ามีกลวิธานที่ควบคุมการสร้างโปรตีนของหน่วยพันธุกรรมนี้นอกเหนือไปจากหน่วยพันธุกรรม p16. อย่างไรก็ตาม Chiosea และคณะ[๑๒] พบว่าการศึกษาด้วย fluorescence in situ hybridization ในการตรวจหา homozygous deletion ของโครโมโซม 9p21 ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดได้ค่อนข้างแน่ชัด เพราะไม่พบความผิดปรกติดังกล่าวในเซลล์ไวปฏิกิริยาจำนวน ๔๐ รายที่นำมาศึกษาเลย นับว่ามีประโยชน์มากในทางปฏิบัติในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ไวปฏิกิริยาที่บุผิวเยื่อหุ้มปอดดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น. อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถใช้วิธีนี้มาใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดกับมะเร็งชนิดต่อม เพราะสามารถตรวจพบ homozygous deletion ของโครโมโซม 9p21 ในมะเร็งหลายชนิด[๑๓].

สำหรับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปตามพื้นผิวของเยื่อหุ้มปอดในมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดชนิดแผ่กว้างนั้น อาจเกี่ยวข้องกับ cell adhesion molecule 1 (CADM1) ซึ่งแต่เดิมรู้จักกันในชื่อของ SgIGSF, TSLC1, หรือ Necl-2 บ้าง. ในปัจจุบันพบว่าต่างล้วนเป็นโมเลกุลเดียวกันที่เรียกว่า mast-cell adhesion molecule. ทั้งนี้พบว่าประมาณร้อยละ ๒๕ ของมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอด ตรวจพบมี CADM1 ซึ่งเซลล์มะเร็งเหล่านี้แพร่กระจายไปตามพื้นผิวของเยื่อหุ้มปอดได้เร็วกว่าเซลล์มะเร็งที่ไม่มี CADM1[๑๔]. โดยสรุป ได้กล่าวถึงความก้าวหน้าทางการแพทย์ที่ทำให้การวินิจฉัยมะเร็งเซลล์บุผิวเยื่อหุ้มปอดแม่นยำขึ้น.

เอกสารอ้างอิง

๑. สมชัย บวรกิตติ, บัญญัติ ปริชญานนท์, กษาน จาติกวนิช, เจริญ สุวรรณวิไล, จรัญ บุญประสาน. เมโสเธลิโอมา ของเยื่อหุ้มปอด. ชนิดเนื้อพังผืด. วชิรเวชสาร. ๒๕๑๑;๑๒:๓๑-๓.

๒. Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F, Caple PhT, Gibbs AR, Hasleton PhS, et al. Mesothelioma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink MK, Harris CC, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p.128-36.

๓. สมชัย บวรกิตติ, ไพโรจน์ อุ่นสมบัติ, ประเสริฐ ปาจรีย์, ธีระ ลิ่มศิลา. เมโสเธลิโอมา ของเยื่อหุ้มปอด; รายงานผู้ป่วยหนึ่งราย. สารศิริราช ๒๕๑๒;๒๑:๑๑๙๐-๖.

๔. สมชัย บวรกิตติ, ศุภชัย ไชยธีระพันธ์, ทินรัตน์ สถิตนิมานการ, ธีระ

ลิ่มศิลา. เนื้องอกเยื่อหุ้มปอดชนิดปฐมภูมิ เมโสเธลิโอมา ร้าย. สารศิริราช ๒๕๑๗;๒๖:๑๓๖๐-๗๑.

๕. ปานเทพ สุทธินนท์, สมชัย บวรกิตติ. ฟื้นความรู้เมโสเธลิโอมา เยื่อหุ้มปอดในประเทศไทย. วารสารเวชศาสตร์สิ่งแวดล้อม ๒๕๔๒;๑:๔๖-๕๓.

๖. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. Mod Pathol 2006;19:514-23.

๗. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. Hum Pathol 2005;36:372-80.

๘. Ordonez. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. Mod Pathol 2006;19:417-28.

๙. Hartel PH, Fanburg-Smith JC, Frazier AA, Galvin JR, Lichy JH, Shilo K, et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series. Mod Pathol 2007;20:760-9.

๑๐. Klebe S, Mahar A, Henderson DW, Roggli VL. Malignant mesothelioma with heterologous elements: clinicopathological correlation of 27 cases and literature review. Mod Pathol 2008;21:1084-94.

๑๑. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. Mod Pathol 2007;20:215-20.

๑๒. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, Mitchell KA, Zander DS, Dacic S. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. Mod Pathol 2008;21:742-7.

๑๓. Zhang H, Chen ZH, Savarese TM. Codeletion of the genes for p16INK4, methylthioadenosine phosphorylase, interferon-alpha1, interferon-beta1, and other 9p21 markers in human malignant cell lines. Cancer Genet Cytogenet 1996;86:22-8.

๑๔. Ito A, Hagiyama M, Mimura T, Matsumoto M, Wakayama T, Iseki S, et al. Expression of cell adhesion molecule 1 in malignant pleural mesothelioma as a cause of efficient adhesion and growth on mesothelium. Lab Invest 2008;88:504-14.