บทความฟื้นวิชา

Hematologic malignancy for physicians & pathologists

สัญญา สุขพณิชนันท์
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

บทความเรื่องมะเร็งทางโลหิตวิทยาสำหรับแพทย์และพยาธิแพทย์ (Hematologic malignancyfor physicians & pathologists) เขียนขึ้นในแง่มุมของโลหิตพยาธิวิทยา (hematopathology)[1-4] เพื่อให้ผู้อ่านได้บรรลุวัตถุประสงค์ต่อไปนี้

1. ทราบขั้นตอนการตรวจทางโลหิตพยาธิวิทยาและปัญหาในทางปฏิบัติที่พบบ่อย
2. เข้าใจภาพรวมของมะเร็งทางโลหิตวิทยา
3. ทราบหลักการในการจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย
4. รู้จักการจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยาตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ที่ใช้ในปัจจุบัน
5. เข้าใจแนวทางในการวินิจฉัยและทบทวนผลการตรวจทางพยาธิวิทยาสำหรับมะเร็งทางโลหิตวิทยา
6. ทราบรูปแบบการรายงานผลทางพยาธิวิทยา เพื่อให้ได้ข้อมูลสำหรับนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย
7. การตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยาที่เกี่ยวกับมะเร็งทางโลหิตวิทยา

เนื้อเรื่อง

ต่อไปนี้เป็นเนื้อหาพอสังเขปเพื่อให้ผู้อ่านได้บรรลุวัตถุประสงค์ทั้ง 7 ข้อข้างต้นตามลำดับ

1. ขั้นตอนการตรวจทางโลหิตพยาธิวิทยาและปัญหาในทางปฏิบัติที่พบบ่อย

1.1 ขั้นตอนการตรวจทางโลหิตพยาธิวิทยา

1.1.1 สิ่งส่งตรวจ อาจจะเป็นชิ้นเนื้อ (รวมทั้งอวัยวะ) หรือเซลล์ที่อยู่ในสิ่งส่งตรวจในสภาพอื่นที่ไม่ใช่ชิ้นเนื้อ เช่น ใช้เข็มเล็กเจาะดูด (fine needle aspiration) ที่นิยมเรียกว่า เอฟเอ็นเอ (FNA) จากต่อมน้ำเหลือง อวัยวะหรือก้อนต่าง ๆ น้ำเจาะช่องเยื่อหุ้มปอด ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง น้ำไขสันหลัง น้ำในช่องลูกตาด้านหลัง (vitreous fluid) ฯลฯ

การเก็บส่งตรวจ : ถ้าเป็นชิ้นเนื้อหรืออวัยวะ อาจจะผ่าครึ่งให้ได้หน้าตัดที่เรียบ แล้วแตะหน้าตัดนั้นลงบนแผ่นสไลด์สะอาด (imprint) ทิ้งไว้ให้แห้ง เพื่อนำไปย้อมสีไรท์ (Wright stain) ต่อสำหรับการตรวจดูเซลล์โดยโลหิตแพทย์หรือพยาธิแพทย์ สำหรับชิ้นเนื้อหรืออวัยวะหลังผ่าครึ่งแล้ว ต้องรีบบรรจุลงในภาชนะบรรจุฟอร์มาลินเข้มข้นร้อยละ 10 โดยปริมาตร (10% formalin, by volume) โดยควรมีปริมาณน้ำยา 10 เท่าของปริมาตรชิ้นเนื้อหรืออวัยวะนั้นโดยประมาณ ปิดภาชนะให้แน่นหนาเพื่อไม่ให้ไอฟอร์มาลินรบกวนคนและสิ่งแวดล้อม เพราะฟอร์มาลินมีฤทธิ์ทำให้ระคายเคืองและเป็นสารก่อมะเร็งได้

หมายเหตุ : ในกรณีที่ผ่าครึ่ง ต้องระบุให้พยาธิแพทย์ทราบว่าได้จัดการกับสิ่งส่งตรวจอะไรไว้บ้าง ถ้าต้องการดูว่าสิ่งส่งตรวจตัดรอยโรคออกได้หมด (adequacy) หรือไม่ ไม่ควรกระทำการใด ๆ กับชิ้นเนื้อหรืออวัยวะนั้น เพราะอาจจะทำให้พยาธิแพทย์ไม่สามารถประเมินประเด็นสำคัญนี้ได้

ถ้าเป็นน้ำเจาะดูดต่าง ๆ ส่วนใหญ่ให้รีบจัดส่งห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาในทันที มีเพียงน้ำในช่องลูกตาด้านหลังที่ควรผสมน้ำยาเลี้ยงเซลล์ เช่น อาร์พีเอ็มไอ (RPMI) เพื่อไม่ให้เซลล์สลาย ในกรณีที่มีปัญหาในการเก็บสิ่งส่งตรวจให้เหมาะสม ควรติดต่อพยาธิแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาเพื่อให้ได้สิ่งส่งตรวจพึงประสงค์มากที่สุด

1.1.2 ในกรณีที่ต้องการผลด่วน ต้องระบุให้ชัดเจนโดยมีเหตุผลที่ทำให้ต้องการผลด่วนเช่น ในกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรงและต้องการยืนยันพยาธิสภาพ หรือเป็นมะเร็งที่ต้องให้รังสีรักษาด่วนเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่อาจส่งผลถึงชีวิตได้ ควรรีบติดต่อกับพยาธิแพทย์โดยด่วน

1.1.3 การเขียนใบส่งตรวจ ให้ข้อมูลตามที่ระบุไว้ในใบส่งตรวจให้ชัดเจน ครบถ้วน ข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์อาจส่งผลต่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Methotrexate อาจก่อให้เกิดพยาธิสภาพเหมือนมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (malignant lymphoma หรือ lymphoma) ได้ หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามุ่งเป้า (targeted therapy) อาจส่งผลให้การย้อมดูอิมมูโนฟีโนทัยป์ (immunophenotype) มีปัญหาได้ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว เช่น G-CSF อาจก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่ดูคล้ายมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ได้ เป็นต้น นอกจากนี้ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่มีอยู่เดิม ควรระบุให้ทราบ

1.1.4 ถ้ามีผลการตรวจจากข้างนอก ควรขอสไลด์ (slide) ทั้งหมดและบล๊อกชิ้นเนื้อ (tissue block) พร้อมใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology, histopathology หรือ surgical pathology report) เพื่อยืนยันความถูกต้องของสไลด์และบล๊อกว่าเป็นของผู้ป่วยจริง ส่งมาให้พยาธิแพทย์ได้ทำการทบทวนตรวจซ้ำ (review) อีกครั้งหนึ่งเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาก่อนเริ่มการรักษา จากประสบการณ์ที่ผ่านมา พบว่า มีการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาผิดพลาดด้วยสาเหตุต่าง ๆ ดังนั้น จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทำการทบทวนตรวจซ้ำผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่มาจากข้างนอก หรือแม้แต่การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์ภายในเองก็อาจมีความผิดพลาดได้ ถ้าขัดแย้งกับลักษณะทางคลินิก ก็ควรขอให้ทบทวนตรวจซ้ำ โดยต้องให้ข้อมูลเพิ่มเติม ซึ่งอาจจะไม่ได้ให้ไว้ครบถ้วนในใบส่งตรวจครั้งแรกที่ทำให้พยาธิแพทย์ไม่ได้ข้อมูลสำคัญนี้

หมายเหตุ : ถ้าผู้ป่วยนำสไลด์และ/หรือบล๊อกชิ้นเนื้อ พร้อมสำเนาใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากข้างนอกมาให้ แพทย์ผู้ดูแลรักษาควรตรวจสอบความถูกต้องของสไลด์และ/หรือบล๊อกชิ้นเนื้อกับหมายเลขการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ปรากฏในสำเนาใบรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากข้างนอก เพื่อให้แน่ใจในความถูกต้องก่อนส่งมาให้ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาเพื่อให้พยาธิแพทย์ทบทวนตรวจซ้ำ ถ้าตรวจพบว่ามีความไม่ถูกต้อง เช่น หมายเลขไม่ตรงกัน ก็ควรให้ผู้ป่วยติดต่อสอบถามกับห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาข้างนอก เพื่อให้ได้สไลด์และ/หรือบล๊อกชิ้นเนื้อที่ถูกต้อง มิฉะนั้น จะเป็นการเสียเวลาเปล่า เมื่อตรวจพบว่า สไลด์และ/หรือบล๊อกชิ้นเนื้อที่ส่งมาให้นั้นไม่ใช่ของผู้ป่วย

1.1.5 การสั่งย้อมพิเศษล่วงหน้าในใบส่งตรวจ สามารถกระทำได้ แต่พึงระลึกไว้ว่า สิ่งส่งตรวจอาจไม่มีรอยโรค ทำให้ไม่สมควรย้อมพิเศษดังกล่าว หลายครั้งที่พยาธิแพทย์จะแจ้งให้ทราบว่าไม่มีรอยโรคและไม่ได้ทำการย้อมพิเศษนั้น ๆ ก็ควรคืนเงินให้กับผู้ป่วย หรือบางครั้ง การสั่งย้อมพิเศษล่วงหน้าที่ระบุมานั้นไม่เหมาะสม ควรเป็นชนิดการทดสอบอื่น หรือต้องย้อมเพิ่มเติมมากกว่านั้น ดังนั้น ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่าอาจเกิดสถานการณ์เช่นนี้ได้ ในกรณีที่มีความจำเป็น ก็ควรติดต่อพยาธิแพทย์เพื่อขอคำแนะนำให้ถูกต้องเหมาะสม เพราะในปัจจุบันนี้ สิ่งส่งตรวจอาจเป็นชิ้นเนื้อขนาดเล็กจากการใช้เข็มเจาะตัดตรวจ (core needle biopsy) หรือแม้แต่เข็มเล็กเจาะดูดและตัด (fine needle aspiration biopsy, FNAB) ควรต้องคำนึงถึงการตรวจเทคนิคพิเศษต่าง ๆ ให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดสำหรับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ไม่เช่นนั้น เนื้อในบล๊อกชิ้นเนื้อจะหมดไปเสียก่อน

1.1.6 การตรวจชิ้นเนื้อขนาดเล็ก แพทย์ผู้ส่งตรวจควรระบุจำนวนชิ้นและขนาดให้ชัดเจน (หรือแม้แต่สีสันของชิ้นเนื้อ) เพื่อใช้ในการยืนยันสิ่งส่งตรวจก่อนทำเป็นสไลด์ ในห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาขนาดใหญ่มักได้รับสิ่งส่งตรวจลักษณะเดียวกันพร้อมกันหลายราย อาจมีความผิดพลาดในการส่งตรวจตั้งแต่ต้นทางจนถึงห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา แม้จะมีขั้นตอนต่าง ๆ ในการป้องกันความผิดพลาดตามหลักการปฏิบัติที่ดี (good laboratory practice) แล้วก็ตาม ดังนั้น แพทย์ผู้ส่งตรวจควรให้ความใส่ใจในการส่งตรวจให้มากเพื่อช่วยป้องกันไม่ให้เกิดความผิดพลาดดังกล่าว เพราะถ้าชิ้นเนื้อถูกนำเข้าเครื่องเพื่อทำเป็นสไลด์แล้ว มักจะมีความยากลำบากในการยืนยันว่าเป็นของผู้ป่วย ถ้าในวันนั้นมีสิ่งส่งตรวจลักษณะเดียวกันเข้ามามากกว่าหนึ่งรายขึ้นไป

หมายเหตุ : บางครั้งในระหว่างการขนส่งมายังห้องปฏิบัติการอาจเกิดเหตุการณ์ไม่คาดคิดได้ เช่น ชิ้นเนื้อแตกออกเป็น 2 ชิ้น หรือชิ้นเล็ก ๆ จากการเขย่าขวดภาชนะที่บรรจุชิ้นเนื้อนั้น ดังนั้น ถ้าเดิมระบุไว้เพียงชิ้นเดียว แต่เมื่อเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาพบว่ามีมากกว่าหนึ่งชิ้น ก็จำเป็นต้องให้ผู้ส่งตรวจมายืนยันความถูกต้อง หรือบางครั้งสีสันของชิ้นเนื้อที่ระบุไว้มีการเปลี่ยนสีเมื่อถูกตรึงด้วยน้ำยาฟอร์มาลินนานขึ้น ในกรณีเช่นนี้ ก็อาจต้องให้ผู้ส่งตรวจมายืนยันความถูกต้อง

1.1.7 โดยทั่วไปแล้ว สิ่งส่งตรวจของมะเร็งทางโลหิตวิทยามักเป็นต่อมน้ำเหลืองหรือชิ้นเนื้อเล็ก ๆ ซึ่งมักจะถูกตรึงด้วยน้ำยาฟอร์มาลินได้ทั่วถึงทั้งหมด โดยมักใช้เวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง ถ้าความหนาชิ้นเนื้อไม่เกิน 2-3 มม. เพราะน้ำยาฟอร์มาลินสามารถตรึง (fix) เนื้อได้ชั่วโมงละ 1 มม. แต่ถ้าเป็นอวัยวะชิ้นใหญ่หรือมีเปลือก (capsule) หนา ก็ต้องใช้เวลานานกว่านั้น และบางครั้งเปลือกที่หนาอาจทำให้การตรึงเนื้อในส่วนที่อยู่ลึกมากเกิน 1 ซม.ไม่ได้เลย เพราะกว่าน้ำยาฟอร์มาลินจะตรึงมาถึงบริเวณก็ต้องใช้เวลากว่า 10 ชั่วโมง ซึ่งเนื้อในบริเวณดังกล่าวก็เน่าสลายแล้ว เพราะเซลล์เริ่มเสื่อมสภาพตั้งแต่อวัยวะนั้นถูกตัดออกมา ถ้าในช่วง 2-3 ชั่วโมงหลังจากนั้นแล้วน้ำยาฟอร์มาลินยังมาไม่ถึงบริเวณนั้น เนื้อก็จะเริ่มเน่าสลายแล้ว ด้วยเหตุนี้ อวัยวะชิ้นใหญ่หรือม้าม (ซึ่งมีเปลือกหนา) ควรได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาภายในเวลา 2-3 ชั่วโมงหลังจากถูกตัดออกมา เมื่ออวัยวะถูกตัดตรวจอย่างถูกต้องตามขั้นตอนทางพยาธิวิทยาแล้ว ก็จะได้รับการบรรจุในน้ำยาฟอร์มาลินอย่างเหมาะสมทั่วถึง ทำให้เนื้อในบริเวณลึกได้รับน้ำยาฟอร์มาลินรักษาสภาพได้ดี

หมายเหตุ : ในกรณีต้องส่งอวัยวะชิ้นใหญ่หรือม้ามไปตรวจที่ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาที่อยู่ห่างออกไป ต้องใช้เวลาเดินทางมากกว่า 1 วัน แพทย์ผู้ส่งตรวจควรรู้จักวิธีจัดการให้สภาพของ

เนื้อในส่วนลึกได้รับการตรึงด้วยน้ำยาฟอร์มาลินอย่างทั่วถึง จำเป็นต้องรู้จักการถ่ายรูป การบันทึกขนาดทั้ง 3 มิติ การแบ่งครึ่งด้วยมีดคมยาวให้ได้หน้าตัดที่เรียบ (สำหรับม้ามบางครั้งอาจต้องตัดเป็นหลายแผ่นเรียงกันไป เพราะถ้าไม่ทำเช่นนั้น เนื้อที่ลึกกว่าเปลือกหุ้มมากกว่า 1 ซม. ไปแล้วมักจะเน่าสลาย) และต้องระบุไว้ในใบส่งตรวจให้ชัดเจนว่าได้ทำอะไรกับสิ่งส่งตรวจไปบ้างเพื่อให้พยาธิแพทย์ทราบ รวมทั้งส่งรูปถ่ายไปพร้อมกันด้วย)

1.1.8 กระบวนการทางเทคนิคเพื่อเปลี่ยนชิ้นเนื้อให้เป็นบล๊อกชิ้นเนื้อสำหรับตัดเป็นสไลด์นั้น มีชื่อเรียกว่า การแปรสภาพเนื้อเยื่อ (tissue processing) โดยหลักการเป็นการแปรสภาพเนื้อเยื่อให้แข็งพอที่จะตัดบางเรียบได้ ความหนาของชิ้นเนื้อที่ตัดแผ่บนสไลด์ คือ 2-3 ไมโครเมตร (micrometer) เดิมนิยมเรียกว่าไมครอน (micron) พบว่าขี้ผึ้งหรือพาราฟฟิน (paraffin) เป็นตัวตรึงเนื้อเยื่อให้อยู่ในสภาพที่เหมาะแก่การตัดบางเรียบได้ดี ดังนั้นเนื้อเยื่อจะต้องผ่านกระบวนการดึงน้ำในเซลล์ซึ่งเป็นส่วนประกอบใหญ่นั้นออกเพื่อให้ขี้ผึ้งเข้าไปแทนที่ จึงต้องอาศัยตัวทำละลายหรือน้ำยาหลายชนิดและต้องใช้เวลาอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง โดยมักนิยมให้เครื่องแปรสภาพเนื้อเยื่อ (tissue processor) ทำงานในช่วงหลังเวลาทำการไปจนถึงเช้ามืด เพื่อให้ขี้ผึ้งเข้าไปแทนที่น้ำได้หมด จากนั้นเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจะเข้ามาแต่เช้ามืด เพื่อจัดชิ้นเนื้อต่างๆ ที่ผ่านการแปรสภาพแล้วมาทำเป็นบล๊อกชิ้นเนื้อให้พร้อมสำหรับการตัดบางเรียบในการทำสไลด์ต่อไป

1.2 ปัญหาในทางปฏิบัติที่พบบ่อย

- กรณีต้องการผลด่วน แต่ไม่มีคนมาส่งชิ้นเนื้อให้ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาได้ หรือบางครั้งแพทย์ผู้ส่งตรวจลืมเขียนใบส่งตรวจ ทำให้ห้องผ่าตัดไม่สามารถส่งชิ้นเนื้อมายังห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาได้ หรือส่งมาถึงห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาช้าเกินไปในวันนั้น เจ้าหน้าที่นำเนื้อเข้าเครื่องแปรสภาพเนื้อเยื่อไปหมดแล้ว หรือไม่ได้เตรียมเจ้าหน้าที่หรือแพทย์ประจำบ้านในการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่าและนำเข้าเครื่องแปรสภาพเนื้อเยื่อเป็นกรณีพิเศษ โดยมากปัญหาเหล่านี้มักเกิดขึ้นจากการขาดการติดต่อประสานงานที่ดี พยาธิแพทย์ไม่ได้รับการติดต่อโดยตรงบ้างหรือบางครั้งไม่สามารถติดต่อแพทย์ผู้ส่งตรวจได้

- บล๊อกชิ้นเนื้ออาจมีเนื้อไม่เพียงพอกับการตัดย้อมพิเศษเพิ่มเติมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่เป็นชิ้นเนื้อจากการใช้เข็มเจาะตัดตรวจ ดังนั้น ทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาเองต้องฝึกฝนให้เจ้าหน้าที่สามารถตัดบล๊อกชิ้นเนื้อให้บางเรียบได้เป็นอย่างดี โดยพยายามให้สูญเสียเนื้อไปอย่างน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ พยาธิแพทย์เองก็ต้องนึกตรึกตรองให้ดีว่าจะตรวจอะไรต่อบ้างเพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดเพียงพอแก่การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ตามทฤษฎีแล้ว ชิ้นเนื้อจากการใช้เข็มเจาะตัดตรวจนั้นมักมีเส้นผ่าศูนย์กลางไม่เกิน 1.5 มม. ซึ่งหมายถึงความหนาของชิ้นเนื้อ 1,500 ไมโครเมตร ถ้าตัดเป็นสไลด์ทั้งหมดในคราวเดียว จะได้สไลด์อย่างน้อย 500 แผ่น แต่ในความเป็นจริงในทางปฏิบัติ จะมีการตัดเนื้อเยื่อออกไปส่วนหนึ่ง (trim) เพื่อให้แน่ใจว่าได้ชิ้นเนื้อเต็มหน้าแล้ว เช่น ถ้าชิ้นเนื้อยาว 2 ซม. จากการวัดบันทึกไว้ สไลด์ก็ควรจะได้เนื้อเยื่อที่ความยาวใกล้เคียง 2 ซม. การตัดเนื้อเยื่อออกไปส่วนหนึ่งนี้จะเสียเนื้อเยื่อไปมากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความชำนาญการของเจ้าหน้าที่ผู้ตัดสไลด์ บางคนอาจเสียเนื้อเยื่อไปไม่ถึง 50 ไมโครเมตร แต่บางคนที่ยังขาดความชำนาญการอาจเสียเนื้อเยื่อไปได้มากกว่า 200 ไมโครเมตร

- พยาธิแพทย์ติดภารกิจอื่น ๆ เช่น งานสอน ติดประชุมสำคัญ ฯลฯ ทำให้ไม่สามารถดำเนินการให้เป็นไปตามกระบวนการต่าง ๆ ที่ควรจะเป็นได้ เช่น ไม่สามารถสั่งตรวจพิเศษเพิ่มเติมตามรอบการทำงานของห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาได้ ทำให้ได้ผลการตรวจพิเศษต่างๆ ช้ากว่าที่ควรจะเป็น

- สไลด์และ/หรือบล๊อกชิ้นเนื้อที่ได้จากห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาข้างนอกไม่ใช่ของผู้ป่วย ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในหมายเหตุของข้อย่อย 1.1.4 นอกจากนี้ ยังอาจพบว่า มีการสั่งตรวจพิเศษซ้ำซ้อน หรือคำแนะนำในการย้อมพิเศษโดยพยาธิแพทย์คนแรกไม่เหมาะสม ทำให้ต้องเสียเวลาในการแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงค่าใช้จ่ายที่จะเพิ่มเติมขึ้น ซึ่งอาจต้องรอการนัดผู้ป่วยครั้งต่อไป

- ควรใช้คำทบทวนตรวจซ้ำ (review) ให้ถูกต้อง เพราะสำหรับการรับรู้ของพยาธิแพทย์นั้น คำนี้หมายถึงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ให้ไปนั้นยังไม่ถูกต้อง จึงต้องขอให้ทบทวนตรวจซ้ำ โดยทั่วไปแล้ว ถ้ามีความไม่สอดคล้องกับข้อมูลทางคลินิกซึ่งพยาธิแพทย์ยังไม่เคยรับทราบมาก่อน พยาธิแพทย์ก็มักยินดีทบทวนตรวจซ้ำให้ แต่ถ้าไม่มีข้อมูลใหม่ แต่แพทย์ผู้ดูแลรักษามีความเห็นว่ายังไม่สอดคล้องกับข้อมูลทางคลินิก ก็ยังขอให้พยาธิแพทย์ทบทวนตรวจซ้ำอีกได้ โดยต้องย้ำประเด็นที่ยังไม่สามารถอธิบายข้อมูลทางคลินิกได้ โดยส่วนตัวแล้ว จะถือว่าการแจ้งพยาธิแพทย์ให้ “review” สไลด์ เพื่อเพียงขอดูพยาธิสภาพที่พบในสิ่งส่งตรวจหรือนำไปสอนแสดง โดยไม่ได้ติดใจสงสัยการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเลยนั้น เป็นการใช้คำพูดที่ไม่ถูกต้อง เสมือนหนึ่งกล่าวหาพยาธิแพทย์ว่าไม่สามารถให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ถูกต้องได้ ดังนั้น ควรใช้คำพูดให้ถูกต้อง ถ้าต้องการเรียนรู้ ขอดูพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในรอยโรคที่พบในสิ่งส่งตรวจเท่านั้น ควรแจ้งพยาธิแพทย์ว่า อยากขอดูสไลด์เพื่อเรียนรู้หรือนำไปสอนแสดง ไม่ใช่ขอ “review” สไลด์

2. ภาพรวมของมะเร็งทางโลหิตวิทยา

ถ้าพิจารณาเรื่องมะเร็งโดยภาพรวม จะพบความเหมือนกันเป็นส่วนใหญ่ของมะเร็งแทบทุกชนิด คือ ก้อนโตขึ้นเรื่อย ๆ อาจจะเร็วมากหรือน้อยก็ได้ แผลลุกลามที่รักษาไม่หาย ต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่ หรืออาการทั่วไปทางกาย เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลด แต่สำหรับมะเร็งทางโลหิตวิทยาแล้ว อาจพบลักษณะจำเพาะหรือที่พบได้บ่อยกว่า เช่น ไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว หรือโตเฉพาะต่อมน้ำเหลืองส่วนลึก (deep lymph node group) ภาวะซีดหรือเม็ดเลือดชนิดอื่น ๆ ผิดปกติร่วมด้วย (อาจไม่พบก้อนโตที่ใดก็ได้) ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcemia) ภาวะโกลบุลินสูงในเลือด (hyperglobulinemia) กลุ่มอาการท่อเลือดดำส่วนบนอุดกั้น (superior vena cava obstruction syndrome, SVC obstruction syndrome หรือ SVC syndrome) ฯลฯ นอกจากนี้ มะเร็งทางโลหิตวิทยาอาจมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายมะเร็งชนิดอื่นความผิดปกติจากภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune disorder) ฯลฯ

มะเร็งทางโลหิตวิทยาได้ชื่อว่าเป็นมะเร็งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และอาจพลิกฟื้นกลับคืนดีได้อย่างรวดเร็ว (dramatic response) ถ้าได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและให้การรักษาจำเพาะได้ ดังนั้น การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจึงมีบทบาทสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ถ้าดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่แรกได้ชิ้นเนื้อหรือสิ่งส่งตรวจให้ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาอย่างถูกต้อง สามารถดำเนินการให้ได้สไลด์คุณภาพดีและการตรวจพิเศษต่าง ๆ ที่มีคุณภาพเชื่อถือได้ และมีพยาธิแพทย์ที่เข้าใจโลหิตพยาธิวิทยาเป็นอย่างดี หรือมีโลหิตพยาธิแพทย์เฉพาะที่สามารถให้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ถูกต้องแม่นยำ ภายในเวลาที่เหมาะสม

3. หลักการในการจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย

ยังนิยมใช้ตามคลินิกอยู่ ประเภทที่พบบ่อย คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัลติเปิลมัยอีโลมา (multiple myeloma หรือ MM หรือในปัจจุบันเรียก plasma cell myeloma, PCM) กลุ่มอาการมัยอีโลดิสพลาสติก (myelodysplastic syndrome, MDS) และเนื้องอกจากเซลล์ไขกระดูกเพิ่มจำนวน (myeloproliferative neoplasm, MPN) สำหรับประเภทที่พบน้อย เช่น ภาวะมาสต์เซลล์เพิ่มทั่วร่างกาย (systemic mastocytosis) ภาวะลางเกอร์ฮานเซลล์ฮิสติโอไซโตสิสในหลายระบบ (Langerhans cell histiocytosis, multisystem) ฯลฯ นอกจากนี้ ยังมีกลุ่มที่มีลักษณะทางคลินิกไม่ต่างจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่ลักษณะทางพยาธิวิทยาไม่ใช่มะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่ใช้ชื่อเป็นความผิดปกติจากลิมฟอยด์เซลล์เพิ่มจำนวน (lymphoproliferative disorder, LPD) หรือเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส เช่น EBV-associated LPD หรือเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันบกพร่องจากเหตุต่าง ๆ เช่น posttransplant LPD, methotrexate-associated LPD, immunodeficiency-associated LPD

นอกจากนี้ ยังมีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิดที่ควรหาสาเหตุที่เกิดจากเชื้อโรคบางชนิด ซึ่งถ้าหากยืนยันได้ และสามารถกำจัดเชื้อโรคชนิดนั้นได้แล้ว มะเร็งก็อาจหายได้เช่น *Helicobacter pylori*-associated gastric marginal zone lymphoma (MZL) หรือ HCV-associated splenic MZL หรือถ้าพบว่าผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การรักษาให้ภูมิคุ้มกันดีขึ้นก็อาจทำให้รอยโรคหรือมะเร็งหายไปได้ เช่น Posttransplant LPD, methotrexate-associated LPD, immunodeficiency-associated LPD บางชนิด ถ้าเป็นที่ตำแหน่งเฉพาะ เช่น ที่บริเวณเยื่อเมือกกับผิวหนัง อาจไม่เรียกว่าเป็นมะเร็งถ้ามีลักษณะเป็นแผล ไม่เป็นก้อน เช่น EBV+ mucocutaneous ulcer ซึ่งข้อมูลทางคลินิกสำคัญมากที่แพทย์ผู้ส่งตรวจจะต้องระบุให้ชัดเจนว่าเป็นแผลที่เยื่อเมือกหรือผิวหนัง โดยไม่มีก้อนแต่อย่างใด เพราะถ้าไม่แจ้งให้พยาธิแพทย์ทราบ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) หรือแม้แต่การย้อมพิเศษเพื่อดูอิมมูโนฟีโนทัยป์อาจคล้ายมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ ดังนั้น ข้อมูลทางคลินิกบางอย่างสำคัญมากที่แพทย์ผู้ส่งตรวจจะต้องระบุในใบส่งตรวจให้พยาธิแพทย์ทราบ เช่น ภูมิคุ้มกันบกพร่องประวัติการปลูกถ่ายอวัยวะ การใช้ยา methotrexate หรือการรักษาที่ต้องให้ยากดภูมิต้านทานการติดเชื้อ HCV หรือลักษณะเป็นแค่แผลที่เยื่อเมือกหรือผิวหนัง โดยไม่เป็นก้อนดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

4. การจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยาตามองค์การอนามัยโลกที่ใช้ในปัจจุบัน

องค์การอนามัยโลกให้พิจารณาสิ่งตรวจพบ 4 อย่าง คือ ทางคลินิก (clinical finding) สัณฐานวิทยา (morphologic finding) อิมมูโนฟีโนทัยป์ (immunophenotypic finding) และพันธุศาสตร์ (genetic finding) ในการจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยา ซึ่งล่าสุดเป็นฉบับปรับปรุงที่เผยแพร่ในปี 2560 ของเมื่อครั้งนำเสนอเป็นครั้งที่ 4 (revised 4th edition) สำหรับการจำแนกประเภทฯ เมื่อปี 2551 [หมายเหตุ : องค์การอนามัยโลกแนะนำให้เขียนกำกับข้างท้ายการวินิจฉัยโรคเพื่อให้รู้ว่ายึดตามฉบับปรับปรุงดังนี้ (WHO classification, revised 4th edition, 2017)] โดยองค์การอนามัยโลกเสนอให้จำแนกตามเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic tissue) และเนื้อเยื่อลิมฟอยด์ (lymphoid tissue) แต่ก็ไม่ยึดเป็นหลักตายตัว โดยจะให้ความสำคัญทางคลินิกเป็นหลักมากกว่า ถ้ามีหลักฐานยืนยันว่าเป็นเนื้องอกที่มีเอกลักษณ์ชัดเจน ก็จะเรียกชื่อเฉพาะเป็นที่ยอมรับกันอย่าง

แท้จริง (genuine entity) แต่ถ้ามีหลักฐานให้เชื่อได้ว่าน่าจะเป็นเนื้องอกที่มีเอกลักษณ์ เพียงต้องรอการพิสูจน์ ก็จะมีการเสนอชื่อเฉพาะให้ลองใช้กันดูเป็นการชั่วคราว (provisional entity) ในกาลข้างหน้า ถ้าหากมีหลักฐานหนักแน่น ก็จะขยับขึ้นไปเป็นที่ยอมรับกันอย่างแท้จริงต่อไป แต่ถ้าหากมีหลักฐานแย้งว่ายังคลุมเครือ ไม่ได้มีเอกลักษณ์ชัดเจน ก็อาจถูกเปลี่ยนแปลงชื่อเฉพาะได้[1] ยกตัวอย่างในการจำแนกประเภทฉบับปรับปรุง เช่น

- In situ follicular lymphoma ถูกเปลี่ยนเป็น in situ follicular neoplasia
- In situ mantle cell lymphoma ถูกเปลี่ยนเป็น in situ mantle cell neoplasia
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma ถูกเปลี่ยนเป็น 2 ชนิด คือ high grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2*, and/or *BCL6* rearrangements และ high grade B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)
- EBV+ DLBCL of the elderly ถูกเปลี่ยนเป็น EBV+ DLBCL, NOS
- Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma ถูกเปลี่ยนเป็น LPD ไม่ได้เป็น lymphoma
- Systemic EBV+ T-cell LPD of childhood ถูกยกความรุนแรงให้เป็น lymphoma ไม่ใช่ LPD

ฯลฯ

องค์การอนามัยโลกให้ความสำคัญของการตรวจทางพันธุศาสตร์มากขึ้นในการจำแนกประเภทของมะเร็งทางโลหิตวิทยาโดยชัดเจนมากในเรื่องของมะเร็งเม็ดเลือดขาว สำหรับกลุ่มหลัก ๆ ที่องค์การอนามัยโลกได้เสนอไว้ มีดังนี้

- MPN (chronic myeloid leukemia ยังอยู่ในกลุ่มนี้)
- MDS
- MDS/MPN
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (Acute myeloid leukemia, AML) ส่วนมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสติก (acute lymphoblastic leukemia, ALL) อยู่ในกลุ่มของ lymphoid neoplasm ที่จะกล่าวต่อไป
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)
- Systemic mastocytosis
- Lymphoid neoplasm จำแนกออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามความอ่อนแก่ของเซลล์ คือ
  - กลุ่มเซลล์ตัวอ่อน (precursor lymphoid neoplasm) จำแนกต่อตามชนิดของเซลล์ คือ 1) บีเซลล์ (B cell) 2) ทีเซลล์ (T cell) และ 3) เอ็นเคเซลล์ (NK cell) ได้ดังนี้
    - B lymphoblastic leukemia/lymphoma
    - T lymphoblastic leukemia/lymphoma
    - NK lymphoblastic leukemia/lymphoma
  - กลุ่มเซลล์เต็มวัย (mature lymphoid neoplasm)จำแนกต่อตามชนิดของเซลล์ คือ 1) บีเซลล์ (B cell) 2) ทีเซลล์ (T cell) และเอ็นเคเซลล์ (NK cell) และ 3) ฮอดจ์กิน (Hodgkin lymphoma) ซึ่งกลุ่มฮอดจ์กินไม่ได้เป็นไปตามชนิดของเซลล์ แต่เป็นอิทธิพลทางคลินิกที่ยังยืนยันว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินมีเอกลักษณ์เฉพาะตัวอยู่ แม้ส่วนใหญ่จะพิสูจน์ได้ว่าเซลล์มะเร็งเจริญมาจากบีเซลล์แล้วก็ตาม นอกจากนี้ในกลุ่มเนื้องอกของบีเซลล์มีทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลากหลายชนิด มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดลิมโฟไซต์ (chronic lymphocytic leukemia, CLL) และพลาสมาเซลล์มัยอีโลมาหรือมัลติเปิลมัยอีโลมา ที่โลหิตแพทย์ยังนิยมเรียกย่อว่า เอ็มเอ็ม (MM) อยู่

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในทางปฏิบัติ ไม่ว่าจะเป็นชนิดบีเซลล์ หรือทีเซลล์ ยังนิยมให้จำแนกชนิดลิมโฟบลาสติก (lymphoblastic lymphoma) แยกออกจาก ALL ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเซลล์เต็มวัย (mature lymphoid cell) นิยมจำแนกเป็นต่อมน้ำเหลือง (nodal) หรือนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal) โดยอาจจะระบุอวัยวะที่เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองขึ้นให้ชัดเจน เช่น ผิวหนัง ม้าม ตับม้าม ลำไส้ เนื้อเยื่อลิมฟอยด์ที่สัมพันธ์กับเยื่อเมือก (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) ประจันอกหรือที่นิยมเรียกทับศัพท์ว่า เมดิแอสตินัม (mediastinum) เป็นต้น

นอกจากนี้ ในทางปฏิบัติ นิยมจำแนกตามความรุนแรงทางคลินิก คือ กลุ่มเจ็บกรุ่น (indolent) ซึ่งมักมีอาการไม่รุนแรง และกลุ่มลุกลามรวดเร็ว (aggressive) ซึ่งอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ถ้าหากไม่รีบให้การรักษาที่จำเพาะและสุดท้ายจะเป็นกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันบกพร่องของผู้ป่วยจากสาเหตุต่าง ๆ ที่ได้กล่าวไปแล้วในตอนท้ายของหัวข้อ 3

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่พบบ่อย ได้แก่

- DLBCL
- Burkitt lymphoma
- Marginal zone lymphoma
- Follicular lymphoma
- Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL) ในทางปฏิบัติ ยังนิยมแยกระหว่าง SLL กับ CLL

- Mantle cell lymphoma
- Lymphoplasmacytic lymphoma

ส่วนชนิดที่พบไม่บ่อย แต่มีความสำคัญทางคลินิกที่ควรต้องรู้จัก ได้แก่

- Intravascular large B-cell lymphoma มักพบในผู้ป่วยสูงอายุ มีปัญหาไข้เรื้อรังหาสาเหตุไม่พบบ้าง บางรายมีปัญหาทางผิวหนัง ระบบประสาท ระบบหายใจ (ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำโดยไม่มีปัญหาทางเดินหายใจอุดกั้นหรือติดเชื้อแต่อย่างใด) ระบบการทำงานไตบกพร่อง (renal insufficiency) โดยมักพบผลเลือดผิดปรกติร่วมด้วย เช่น ภาวะซีดหรือเม็ดเลือดชนิดอื่นผิดปรกติ การตัดผิวหนังหรือการเจาะไขกระดูกตรวจหาเซลล์มะเร็งชนิดบีเซลล์ขนาดใหญ่ด้วยการย้อมพิเศษเพื่อตรวจหา CD20 บนเซลล์จะช่วยให้ตรวจพบโรคนี้ได้ ทำให้ไม่พลาดการวินิจฉัย และมักช่วยชีวิตผู้ป่วยได้เพราะสามารถให้การรักษาที่จำเพาะได้ ซึ่งในอดีต มักลงท้ายด้วยการตรวจพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคนี้จากการตรวจศพ

- Primary mediastinal large B-cell lymphoma เป็นสาเหตุให้เกิดการอุดกั้นของท่อเลือดดำใหญ่ส่วนบน (SVC obstruction) ซึ่งจำเป็นต้องแยกโรคจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินหรือมะเร็งชนิดอื่น ๆ ให้ได้โดยเร็ว เพราะภาวะดังกล่าวต้องรีบหาสาเหตุให้ได้ ยิ่งวินิจฉัยได้เร็ว ก็ยิ่งช่วยชีวิตผู้ป่วยได้เร็วขึ้น ในปัจจุบัน การใช้ ultrasound หรือ CT scan จะช่วยให้ได้ชิ้นเนื้อมาตรวจได้ดีขึ้น แต่ก็มักจะท้าทายความสามารถของพยาธิแพทย์ เพราะมักใช้เข็มเจาะตัดชิ้นเนื้อออกมาเป็นแท่งเล็ก ๆ

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์และเอ็นเคเซลล์ที่พบบ่อย ได้แก่

- Peripheral T-cell lymphoma, NOS
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) ซึ่งในปัจจุบันต้องแบ่งเป็นชนิด ALK+ หรือ ALK-
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) ซึ่งในปัจจุบันจัดอยู่ในกลุ่มของ T follicular helper (TFH)
- Mycosis fungoides

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน มักพบชนิดตรงต้นแบบ (classical Hodgkin lymphoma, CHL) มากกว่าอีกชนิดที่พบน้อยกว่ามาก คือ ชนิด nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (nLPHL) นอกจากนี้ ในทางปฏิบัติบางครั้ง จะพบปัญหาในการจำแนกระหว่าง CHL กับ B-cell lymphoma จึงทำให้มี B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and CHL หรือการแยก T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma ที่มีความรุนแรง ออกจาก nLPHL ที่มักไม่มีความรุนแรงหรือมีความรุนแรงน้อย (เจ็บกรุ่น)

5. แนวทางในการวินิจฉัยและทบทวนผลการตรวจทางพยาธิวิทยาสำหรับมะเร็งทางโลหิตวิทยา

พยาธิแพทย์อาศัยการตรวจดูลักษณะทางสัณฐานวิทยา (morphology) โดยใช้การสังเกตการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อที่ต่างไปจากปกติ ดังนั้น จะต้องรู้ว่ากำลังดูเนื้อเยื่ออะไรอยู่ว่าเป็นไขกระดูกต่อมน้ำเหลือง หรือเนื้อเยื่อของอวัยวะใด ข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ (สำคัญมากสำหรับการประเมินจำนวนเซลล์ที่ควรมีในไขกระดูกในคนอายุที่ต่างกันไป) ตำแหน่ง (ต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบมักมีร่องรอยของการอักเสบที่ผ่านมา มักพบเนื้อเยื่อพังผืดมากกว่าต่อมน้ำเหลืองในตำแหน่งอื่น) ประวัติความเจ็บป่วยเดิม (อาจพบการเปลี่ยนแปลงสืบเนื่องมาจากโรคที่เป็นอยู่เดิมได้) ยาที่ได้รับก่อนเก็บสิ่งส่งตรวจ (ยากดภูมิคุ้มกันต่าง ๆ รังสีรักษา หรือการรักษามุ่งเป้าที่ส่งผลให้ตรวจหาเซลล์ที่ถูกทำลายไปด้วยการตรวจพิเศษได้ยากขึ้น) ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ผ่านมา หลายครั้งที่ข้อมูลทางคลินิกที่เพิ่มมากขึ้นจากการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ผ่านไปทำให้การทบทวนตรวจซ้ำใหม่ได้พบการเปลี่ยนแปลงที่เดิมอาจไม่คิดว่ามีความสำคัญทางคลินิกก็ได้ ดังนั้น การให้ข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญต่อการวินิจฉัยในใบส่งตรวจทางพยาธิวิทยาจึงจำเป็นอย่างยิ่ง และการให้ช่องทางติดต่อกับแพทย์ผู้ดูแลได้โดยตรงก็จะช่วยให้พยาธิแพทย์สามารถแลกเปลี่ยนข้อมูลเพื่อให้ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น ตลอดจนการแนะนำต่าง ๆ สำหรับการสืบค้นเพิ่มเติมที่เหมาะสมต่อไป

ลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่พยาธิแพทย์ใช้ในการวินิจฉัยโรคได้แก่

- การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อปรกติเกิดขึ้นทั้งหมด (ไม่เห็นเนื้อเยื่อปกติเหลืออยู่เลย) หรือเพียงบางส่วน (ยังเห็นส่วนประกอบของเนื้อเยื่อปกติเหลืออยู่บ้าง) นอกจากนี้ ยังพิจารณาดูว่า เป็นรอยโรคที่กระจัดกระจายไปทั่ว (diffuse) หรือเป็นกลุ่มก้อน (nodular)
- บริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น มีลักษณะเหมือนกันเป็นเนื้อเดียวตลอดหรือไม่ (monotonous appearance) หรือมีส่วนผสมที่หลากหลายไม่แน่นอนในแต่ละบริเวณ (polymorphous appearance) นอกจากนี้ ยังพิจารณาหลอดเลือดว่าเพิ่มจำนวนขึ้นหรือไม่ (hypervascularity) หลอดเลือดนั้นมีการแตกแขนงหรือไม่ (arborization) และเซลล์บุผนังหลอดเลือดมีความสูงกว่าปกติหรือไม่ (high endothelial venule) เพราะถ้ามี ควรนึกถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ที่เป็น AITL
- ลักษณะของเซลล์ที่พบ เหมือนเซลล์ปกติหรือผิดเพี้ยนไปจากเดิม หรือเป็นเซลล์ผิดปกติที่ไม่พบเลยในเนื้อเยื่อปกติ สำหรับ

เนื้องอกบางชนิด อาจพบเซลล์ที่ดูเหมือนเซลล์ปกติได้ แต่มักพบเป็นจำนวนมากแสดงความเป็นกลุ่มก้อนเบียดแย่งที่เซลล์ปกติชนิดอื่น ๆ ที่พบในเนื้อเยื่อนั้น ประเด็นสำคัญ คือ จะต้องพบมากน้อยเท่าใดจึงจะยืนยันได้ว่าเป็นเนื้องอกแล้ว ซึ่งขึ้นอยู่กับเกณฑ์การวินิจฉัยในโรคนั้น ๆ ยกตัวอย่างเช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน กำหนดให้ตรวจพบเซลล์ตัวอ่อนที่เรียกว่า บลาสต์ (blast) ตั้งแต่ร้อยละ 20 ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทั้งหมดในไขกระดูก โดยต้องนับเซลล์อย่างน้อย 500 เซลล์ เป็นต้น ซึ่งเวลาที่พยาธิแพทย์ได้รับไขกระดูกที่ใช้เข็มเจาะตัดตรวจ (bone marrow biopsy) มักจะพบเซลล์ตัวอ่อนจำนวนมากยึดครองเนื้อที่ทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมด โดยพบเซลล์เต็มวัยเหลืออยู่ไม่มาก แต่ก็ไม่มีเกณฑ์กำหนดชัดเจนว่าจะตรวจพบกลุ่มเซลล์ตัวอ่อนได้ขนาดเล็กที่สุดเท่าใดจึงจะให้การวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ถ้านำเกณฑ์การนับจำนวนเซลล์ตัวอ่อนที่กำหนดไว้ข้างต้นมาใช้ก็น่าจะเป็นไปได้ที่จะตรวจพบเซลล์ตัวอ่อน 100 เซลล์จับกันเป็นกลุ่มก้อนอยู่ท่ามกลางเซลล์ปรกติที่ห้อมล้อมอีก 400 เซลล์ ซึ่งจะสังเกตได้ง่ายกว่ากรณีที่เซลล์ตัวอ่อนกระจัดกระจายอยู่ท่ามกลางเซลล์ปกติ (Figure 1) ดังนั้น พยาธิแพทย์จะพบข้อจำกัดในการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในกรณีที่เซลล์ตัวอ่อนอยู่กระจัดกระจายและมีจำนวนน้อยที่สุดตามเกณฑ์ดังกล่าวเมื่อตรวจดูไขกระดูกที่ใช้เข็มเจาะตัดตรวจ นอกจากนี้ ลักษณะของเซลล์ตัวอ่อนเมื่อดูในสไลด์ที่ย้อมสีเอชแอนด์อี (H&E) ไม่สามารถให้รายละเอียดได้ชัดเจนเท่ากับสเมียร์ไขกระดูก (marrow aspirate smear) ที่ย้อมสีไรท์ อย่างไรก็ตาม ถ้าพิจารณาจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งจาก 1 เป็น 2 จาก 2 เป็น 4 จาก 4 เป็น 8 จาก 8 เป็น 16 จาก 16 เป็น 32 จาก 32 เป็น 64 จาก 64 เป็น 128 ... ดังนั้น เพียง 7 รอบของการแบ่งเซลล์ ก็จะได้เซลล์มะเร็งมากกว่า 100 เซลล์แล้วจึงน่าจะมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งจับเป็นกลุ่มก้อนก่อนที่เซลล์มะเร็งเหล่านี้จะกระจายตัวออกไป ซึ่งในทางปฏิบัติ นิยมใช้การประมาณขนาดของกลุ่มก้อนกับบริเวณของภาพที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 400x ที่เรียกว่าบริเวณกำลังขยายสูง (high power field, hpf) เช่น จากการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของมัลติเปิลมัยอีโลมา พบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย จะพบกลุ่มก้อนของพลาสมาเซลล์ขนาดอย่างน้อยครึ่งหนึ่งของบริเวณกำลังขยายสูง (1/2 hpf) ซึ่งจะไม่พบในโรคอื่นที่มีพลาสมาเซลล์เพิ่มจำนวนร่วมด้วย[5]

ในกรณีที่เซลล์มะเร็งผิดเพี้ยนไปจากเซลล์ปกติ ขึ้นอยู่กับความผิดเพี้ยนมากน้อยเพียงใด ความยากในการวินิจฉัยมะเร็งทางโลหิตวิทยาอยู่ที่ประเด็นนี้ว่าพยาธิแพทย์จะสามารถแยกระหว่างเซลล์ปกติกับเซลล์มะเร็งได้หรือไม่ ถ้าเป็นมะเร็งอื่น ๆ ซึ่งอาจจะเป็นเซลล์มะเร็งผิวหนังหรือเยื่อบุหรือที่นิยมเรียกว่า คาร์ซิโนมา (carcinoma) หรือเซลล์มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (malignant soft tissue tumor) หรือที่นิยมเรียกว่า ซาร์โคมา (sarcoma) ก็จะเห็นได้ชัดเจนกว่ามะเร็งทางโลหิตวิทยา เพราะแยกจากเซลล์อักเสบที่เข้ามาตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งเหล่านี้ได้ง่าย ในขณะที่ เซลล์มะเร็งทางโลหิตวิทยาอาจจะแยกได้ยากจากเซลล์อักเสบซึ่งก็เจริญมาจากเม็ดเลือดขาวเหมือนกัน ดังที่ทราบกันดีว่ามะเร็งทางโลหิตวิทยาส่วนใหญ่เจริญมาจากเม็ดเลือดขาว ไม่ว่าจะเป็นบีเซลล์ ทีเซลล์ เอ็นเคเซลล์ พลาสมาเซลล์ (plasma cell) มัยอีลอยด์เซลล์ (myeloid cell) โมโนไซติกเซลล์ (monocytic cell) หรือฮิสติโอไซต์ (histiocyte) ความยากในการวินิจฉัยมะเร็งทางโลหิตวิทยายังเพิ่มขึ้นไปอีกเพราะเซลล์มะเร็งชักนำ (induce) ให้มีปฏิกิริยาอักเสบ (inflammatory reaction) ที่หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นแกรนูโลมา (granuloma หรือ granulomatous reaction) การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation) การอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) หรือชักนำให้มีการซ่อมแซมมากขึ้นจนอาจทำให้เซลล์มะเร็งเองแอบซ่อนอยู่ท่ามกลางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibrous tissue) หรือที่นิยมเรียก

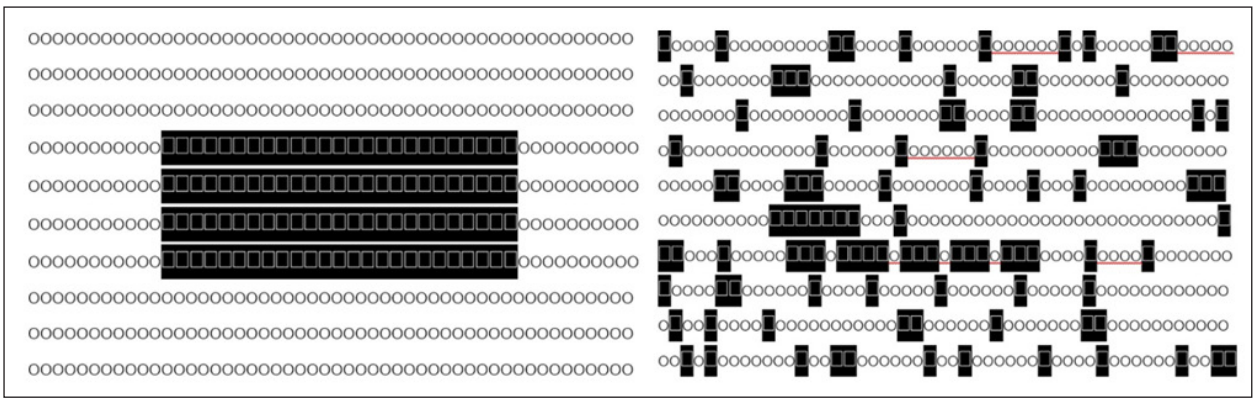

Figure 1 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มก้อนของเซลล์มะเร็ง (ภาพซ้ายมือ) กับเซลล์มะเร็งที่กระจัดกระจาย (ภาพขวามือ) แน่นอนว่า พยาธิแพทย์มีความมั่นใจในการวินิจฉัยลักษณะสัณฐานวิทยาของกลุ่มก้อนของเซลล์มะเร็งในภาพซ้ายมือมากกว่า เพราะบางครั้ง เซลล์มะเร็งอาจแยกจากเซลล์อื่น ๆ ที่อยู่ห้อมล้อมได้ยาก (เซลล์มะเร็ง■ เซลล์ปกติ O)

ว่า สเคลอโรสิส (sclerosis) บางครั้ง เซลล์มะเร็งมีจำนวนน้อยกว่าเซลล์อักเสบมาก เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน หรือชนิดบีเซลล์ที่มีเซลล์อักเสบจำนวนมาก โดยมีเซลล์มะเร็งน้อยกว่าร้อยละ 10 ของจำนวนเซลล์ทั้งหมด นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งอาจไปชุมนุมรอบหลอดเลือด (angiocentricity) ลุกลามผนังหลอดเลือด (angioinvasion) และทำลายหลอดเลือด (angiodestruction) หรืออุดกั้นการไหลเวียนเลือดในบริเวณนั้น ทำให้เกิดเนื้อตาย คล้ายผู้ป่วยความผิดปกติเหตุภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune disorder) ที่มีหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ได้พยาธิแพทย์ต้องสังเกตให้ได้ว่าเซลล์ที่เข้าไปยุ่งเกี่ยวกับหลอดเลือดนั้นเป็นเซลล์อักเสบชนิดต่าง ๆ หรือเซลล์มะเร็ง

ในกรณีที่เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ผิดปกติที่ไม่พบเลยในเนื้อเยื่อปกติ ก็จะมีปัญหาวินิจฉัยแยกโรคจากมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้ ไม่ว่าจะดูคล้ายมะเร็งชนิดคาร์ซิโนมาหรือซาร์โคมา ดังนั้น จึงพบผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ถูกวินิจฉัยเป็นคาร์ซิโนมาหรือซาร์โคมาได้ไม่น้อย เซลล์มะเร็งทางโลหิตวิทยาเองก็อาจมีความยากในการจำแนกระหว่างเซลล์มะเร็งของมะเร็งเม็ดเลือดขาวกับเซลล์มะเร็งของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไม่ว่าจะเป็นการระบุว่ามีลิมโฟมาเซลล์ (lymphoma cell) อยู่ในไขกระดูกหรือไม่ ถ้าอยู่กระจัดกระจายปะปนกับเซลล์ปกติในไขกระดูก ซึ่งเป็นที่ทราบดีของการตรวจไขกระดูกที่ย้อมสีเอชแอนด์อีว่าแยกออกจากกันได้ยากทีเดียว หรือในกรณีกลับกัน คือ การวินิจฉัยเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่แทรกซึม (infiltrate) เข้าไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เป็นก้อนนอกไขกระดูก (extramedullary leukemic infiltration) บ่อยครั้งที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเมื่อตรวจดูเฉพาะเนื้อเยื่อที่ย้อมสีเอชแอนด์อี จำเป็นต้องอาศัยการย้อมอิมมูโนฮีสโตเคมี (immunohistochemistry) หรือที่นิยมเรียกสั้นๆ ว่า การย้อมอิมมูโน (immunostaining) ซึ่งเป็นเทคนิคพิเศษที่จะกล่าวต่อไป

ถ้าจะสรุปลักษณะของเซลล์มะเร็งที่ตรวจพบในมะเร็งทางโลหิตวิทยาโดยรวม จะพบได้ดังนี้ (Figure 2)

1. บลาสต์หรือเซลล์คล้ายบลาสต์ (blastoid cell) มีลักษณะคล้ายเซลล์ตัวอ่อน คือ มีสัดส่วนระหว่างนิวเคลียสกับไซโทพลาซึมสูง (high nuclear cytoplasmic ratio, high N/C) นิวเคลียสมีโครมาตินละเอียด กระจายสม่ำเสมอ ไม่จับเป็นก้อน (fine nuclear chromatin, no clumping) อาจจะมีหรือไม่มีนิวคลีโอลัส (nucleolus) ขนาดเซลล์อาจเล็กไปจนถึงใหญ่ได้ เซลล์มะเร็งของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันจะมีลักษณะดังที่กล่าวมานี้ ซึ่งไม่ว่าจะเป็นชนิดมัยอีลอยด์ (AML) หรือลิมโฟบลาสติก (ALL) นอกจากนี้ ยังมีเซลล์มะเร็งของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดโปรลิมโฟซิติก (prolymphocytic leukemia, PLL) ทั้งชนิดบีเซลล์และทีเซลล์ โดยเลี่ยงไปใช้ชื่อโปรลิมโฟไซต์ (prolymphocyte) แทนลิมโฟบลาสต์ (lymphoblast) ทั้งนี้ โปรลิมโฟไซต์มักมีลักษณะคล้ายอิมมูโนบลาสต์แต่มีขนาดเล็กกว่า (para-immunoblast) โดยมีนิวคลีโอลัสตรงกลางชัดเจน มีปริมาณไซโทพลาซึมพอสมควร สำหรับโปรอีริโทรบลาสต์ (proerythroblast) ที่พบใน AML ชนิดอีริทรอยด์ (acute erythroid leukemia) นั้น จะเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ มีนิวคลีโอลัสใหญ่ชัดเจน และมักมีไซโทพลาซึมค่อนข้างมาก ถ้าดูในสไลด์ย้อมสีเอชแอนด์อี อาจแยกจากลิมโฟมาเซลล์ขนาดใหญ่ เช่น พลาสมาบลาสต์ (plasmablast) หรืออิมมูโนบลาสต์ (immunoblast) ที่จะกล่าวต่อไปได้ยากสำหรับแมนเทิลเซลล์ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลที่มีเซลล์ผันแปรไปคล้ายบลาสต์ (blastoid variant of mantle cell lymphoma, MCL) ก็มีลักษณะของนิวเคลียสดังกล่าว เซลล์สุดท้ายที่จะกล่าวถึงในกลุ่มนี้ คือ เซลล์ของมะเร็งบลาสติกพลาสมาไซตอยด์เด็นดริติกเซลล์ (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) ซึ่งพบน้อยมาก นิวเคลียสมีลักษณะของบลาสต์ (blastic) และเซลล์ลักษณะคล้ายพลาสมาเซลล์ (plasmacytoid cell) ซึ่งจะกล่าวต่อไป ดังนั้น พยาธิแพทย์ต้องพึงระลึกถึงเสมอเวลาวินิจฉัยมะเร็งที่มีเซลล์ที่ดูเป็นบลาสต์หรือคล้ายบลาสต์

2. เซลล์ขนาดเล็ก (small cell) โดยมีขนาดเท่ากับลิมโฟไซต์หรือใหญ่กว่าเล็กน้อย ไม่เกิน 1.5 เท่า แยกได้ยากจากลิมโฟไซต์ บางครั้งนิวเคลียสอาจมีขอบหยัก ไม่เรียบ บางครั้งมีก้อนโครมาตินไม่หยาบเท่าลิมโฟไซต์ บางครั้งอาจมีไซโทพลาซึมเพิ่มขึ้นบ้าง และอาจมีแกรนูล (granule) เม็ดเล็ก ๆ แล้วแต่ชนิดของเซลล์มะเร็ง ซึ่งส่วนใหญ่ มะเร็งชนิดหนึ่ง ๆ มักจะมีเซลล์ลักษณะเหมือนกันหรือคล้ายกันไปหมด

3. เซลล์คล้ายพลาสมาเซลล์ (plasmacytoid cell) มีขนาดใหญ่กว่าลิมโฟไซต์ นิวเคลียสอยู่ค่อนไปทางใดทางหนึ่งคล้ายที่พบในพลาสมาเซลล์ แต่นิวเคลียสไม่เหมือน แต่มักจะคล้ายนิวเคลียสของลิมโฟไซต์มากกว่า เรียกลิมโฟพลาสมาไซตอยด์เซลล์ (lymphoplasmacytoid cell) บางครั้ง โปรมัยอีโลไซต์ (promyelocyte) และเซลล์มะเร็งของ BPDCN อาจดูแยกจากพลาสมาเซลล์ได้ยากเมื่อตรวจดูจากสไลด์ย้อมสีเอชแอนด์อี

4. พลาสมาเซลล์ (plasma cell) อาจดูเหมือนพลาสมาเซลล์ปกติทุกประการ เพียงแต่มีจำนวนมากเป็นกลุ่มก้อนหนาแน่น ขนาดใหญ่กว่า 1/2 hpf ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่บางครั้ง จะพบลักษณะที่ผิดเพี้ยนไปบ้าง เช่น มีปริมาณไซโทพลาซึมมากขึ้น หรือมีสิ่งผิดปกติภายใน เช่น อินคลูชัน (inclusion) ผลึก (crystal) หรือนิวเคลียสมีอินคลูชัน (intranuclear inclusion) ย้อมติดสีชมพูในการย้อมพิเศษ PAS ซึ่งมีชื่อเรียกว่า ดัชเชอร์บอดี (Dutcher

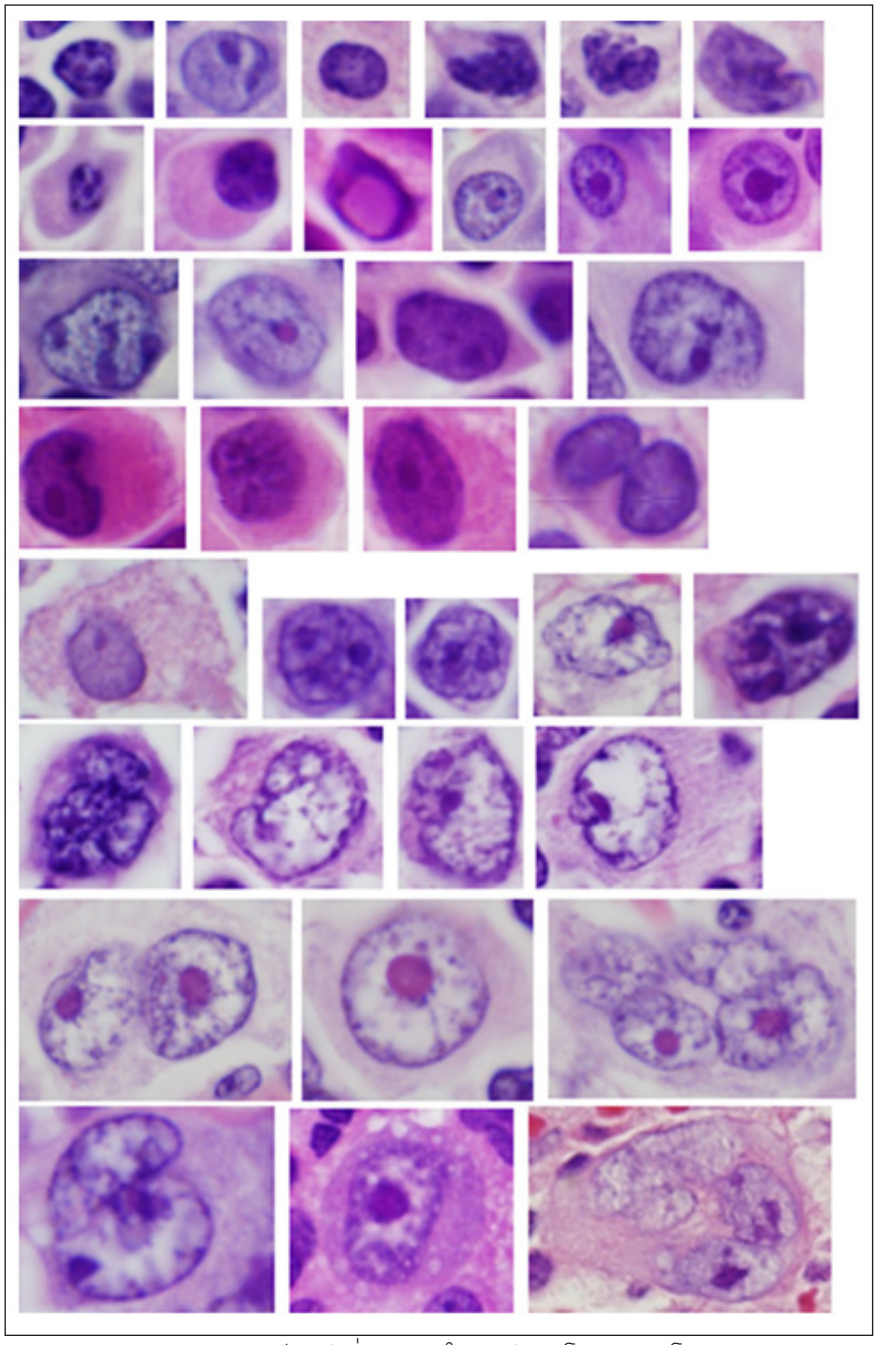

Figure 2 เซลล์มะเร็งที่ตรวจพบในมะเร็งทางโลหิตวิทยาโดยรวม

แถวที่ 1 จากซ้ายไปขวา : ลิมโฟไซต์ใน CLL - โปรลิมโฟไซต์ใน CLL - แฮรีเซลล์ (hairy cell) - เซ็นโทรไซต์ใน FL จำนวน 2 เซลล์ – ลิมโฟมาเซลล์ขนาดกลางที่นิวเคลียสมีรอยหยัก

แถวที่ 2 จากซ้ายไปขวา : พลาสมาเซลล์ใน MM - มัยอีโลมาเซลล์ - ลิมโฟมาเซลล์ที่มีอินคลูชันในนิวเคลียส (intranuclear inclusion) - มัยอีโลมาเซลล์ จำนวน 3 เซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ที่มีนิวคลีโอลัสใหญ่ชัดเจน เรียก พลาสมาบลาสต์

แถวที่ 3 จากซ้ายไปขวา : โปรอีริโทรบลาสต์ - ลิมโฟบลาสต์ขนาดใหญ่ - มัยอีโลบลาสต์ จำนวน 2 เซลล์

แถวที่ 4 โปรมัยอีโลไซต์ทั้งหมดที่พบใน APL

แถวที่ 5 จากซ้ายไปขวา : ฮิสติโอไซต์ (ไม่ใช่เซลล์มะเร็ง แต่ใช้ในการเปรียบเทียบขนาดเซลล์) - เบอร์กิตต์เซลล์จำนวน 2 เซลล์ - ลิมโฟมาเซลล์ตัวใหญ่จำนวน 2 เซลล์

แถวที่ 6 แอลพีเซลล์ทั้งหมดใน nLPHL

แถวที่ 7 เอชอาร์เอสเซลล์ทั้งหมดใน CHL

แถวที่ 8 จากซ้ายไปขวา : ฮอลล์มาร์คเซลล์ใน ALCL - เซลล์ขนาดใหญ่ที่ถูกกระตุ้นโดยไวรัสอีบีวี (EBV-activated) - ลิมโฟมาเซลล์ขนาดใหญ่บางครั้งมีหลายนิวเคลียสได้

body) หรือบางครั้งนิวเคลียสมีนิวคลีโอลัสใหญ่ตรงกลาง และมีปริมาณไซโทพลาซึมมากขึ้น เรียกชื่อว่าพลาสมาบลาสต์ ซึ่งจะกล่าวต่อไป

5. พลาสมาบลาสต์ (plasmablast) มีลักษณะดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น อาจพบในมัยติเปิลมัยอีโลมา แต่ก็พบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดพลาสมาบลาสติก (plasmablastic lymphoma) ได้ด้วย ซึ่งในอดีต มักเรียกชื่อว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอิมมูโนบลาสติก (immunoblastic lymphoma) เพราะลักษณะเซลล์แบบเดียวกันนี้ ในอดีตเรียกว่าอิมมูโนบลาสต์ แต่ในปัจจุบัน เมื่อใช้เกณฑ์จำแนกประเภทของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามองค์การอนามัยโลกแล้ว จะต้องมีลักษณะสำคัญทั้งสี่เป็นไปตามที่กำหนดไว้ ไม่ว่าจะเป็นลักษณะทางคลินิก สัณฐานวิทยา อิมมูโนฟีโนทัยป์ และพันธุศาสตร์ ดังนั้น ถ้าลักษณะของเซลล์ที่ดูคล้ายพลาสมาบลาสต์หรืออิมมูโนบลาสต์ไปตกอยู่ในโรคใดที่มีลักษณะทั้งสี่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ก็จะวินิจฉัยเป็นโรคนั้น และนิยมใช้ศัพท์ที่จำเพาะหรือบรรยายเพียงว่ามีเซลล์คล้ายพลาสมาบลาสต์หรืออิมมูโนบลาสต์เท่านั้น ยกตัวอย่างเช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL อาจพบเซลล์คล้ายพลาสมาบลาสต์หรืออิมมูโนบลาสต์ได้ บางรายที่พบเซลล์ดังกล่าวจำนวนมาก ก็จะเรียกว่าเป็นชนิดที่เซลล์ผันแปรไปจากเดิม เช่น DLBCL ชนิดอิมมูโนบลาสติกตามลักษณะสัณฐานวิทยา (immunoblastic morphologic variant) เป็นต้น

6. เซลล์คล้ายโมโนไซต์ (monocytoid cell) อาจดูเหมือนโมโนไซต์ปกติ (monocyte) ทุกประการ โดยมีนิวเคลียสคล้ายรูปถั่วหรือไต โครมาตินละเอียด อาจมีนิวคลีโอลัสขนาดเล็กได้ เพียงแต่มีจำนวนมาก ถ้านิวเคลียสมีลักษณะของบลาสต์ ก็ต้องนึกถึงโมโนบลาสต์ (monoblast) หรือโปรโมโนไซต์ (promonocyte) ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดโมโนบลาสติก (monoblastic) หรือโมโนซิติก (monocytic) แต่ถ้านิวเคลียสดูเป็นเซลล์เต็มวัย (mature cell) ก็จะมีเซลล์หลายชนิดที่อาจดูคล้าย ๆ กันได้หลายชนิดเมื่อตรวจดูจากสไลด์ย้อมสีเอชแอนด์อี เช่น มาร์จินัลเซลล์ (marginal cell) แฮรีเซลล์ (hairy cell) ลิมโฟไซต์ขนาดใหญ่ที่มีแกรนูล (large granular lymphocyte) มาสต์เซลล์ (mast cell) หรือบางครั้งพลาสมาเซลล์หรือโปรมัยอีโลไซต์อาจดูคล้ายโมโนไซต์ได้

7. โมโนไซต์ (monocyte) ถ้าอยู่ในไขกระดูก แยกจากฮิสติโอไซต์ได้จากเซลล์ที่กลมและไม่พบการเก็บกินเซลล์อื่นหรือซากเซลล์ (phagocytic activity) โดยทั่วไป ไม่พบโมโนไซต์นอกไขกระดูกและหลอดเลือด แต่ถ้าเป็นโรคแล้วแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อนอกไขกระดูกเช่น leukemic infiltration ก็มักจะนึกไม่ถึง เพราะแยกจากเซลล์ที่พบได้บ่อยกว่าในเนื้อเยื่อนั้น ๆ เช่น ลิมฟอยด์เซลล์ขนาดใหญ่ (large lymphoid cell) ไม่ได้

8. โปรมัยอีโลไซต์ (promyelocyte) เป็นเซลล์ใหญ่ที่สุดสำหรับสายมัยอีลอยด์ (myeloid series) โดยยังพบนิวคลีโอลัส แต่เริ่มมีแกรนูลให้เห็นได้ในไซโทพลาซึมแล้วโดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลาย้อมสี PAS จะเห็นได้ชัดขึ้น มักอยู่ตามขอบกระดูกที่เจาะตัดไขกระดูกส่งตรวจ ดังที่กล่าวไปแล้วว่าบางครั้งอาจแยกยากจากพลาสมาเซลล์ได้ นอกจากนี้ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดโปรมัยอีโลซิติก (acute promyelocyticleukemia, APL) อาจพบโปรมัยอีโลไซต์ไม่มากนัก แต่จะมีโปรมัยอีโลไซต์ผิดปกติที่นิวคลีโอลัสไม่ชัด แต่นิวเคลียสจะมีลักษณะเป็น 2 กลีบคล้ายแก้มก้น 2 ข้างที่เรียกว่าเซลล์บั้นท้าย (buttock cell) ซึ่งในทางปฏิบัติ อาจแยกจากโปรโมโนบลาสต์หรือโมโนบลาสต์ได้ยาก โดยมากแล้ว ต้องตรวจพบว่าขาดเซลล์เต็มวัย คือ นิวโทรฟิล (neutrophil) และเซลล์ที่แก่กว่าโปรมัยอีโลไซต์ เช่น เมตามัยอีโลไซต์ (metamyelocyte) หรือตรวจพบแกรนูลเพิ่มขึ้น บางครั้งเห็นเป็นแท่งที่เรียกว่า อาวเออร์รอด (Auer rod) ร่วมด้วยได้ จึงจะวินิจฉัย APL ได้

9. เซลล์ขนาดกลาง (medium-sized cell) มีขนาดใหญ่ใกล้เคียงกับมาโครฝาจ (macrophage) หรือฮิสติโอไซต์ (histiocyte) แต่ไม่ใหญ่กว่า นิยมใช้การเทียบเคียงขนาดของนิวเคลียสมากกว่า เพราะปริมาณไซโทพลาซึมอาจเพิ่มขึ้นมาก ๆ ได้ เซลล์ขนาดกลางเป็นเซลล์ที่มีปัญหา พบได้บ่อยในการวินิจฉัยโรคทางโลหิตพยาธิวิทยา ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับขนาดและลักษณะของนิวเคลียส รวมทั้งไซโทพลาซึมด้วย เบอร์กิตต์เซลล์ (Burkitt cell) ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเบอร์กิตต์ (Burkitt lymphoma, BL) จัดเป็นเซลล์ขนาดกลาง เวลาตรวจดูในสไลด์ย้อมสีเอชแอนด์อี จะพบไซโทพลาซึมได้โดยรอบนิวเคลียส บางครั้งเห็นคล้ายรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัส (square off) เวลาที่เซลล์อยู่หนาแน่นเบียดกัน ต่างจากลิมโฟบลาสต์ซึ่งมีปริมาณไซโทพลาซึมน้อยและเมื่อตรวจดูด้วยกำลังขยาย 400x ที่พยาธิแพทย์นิยมใช้กัน มักเห็นช่องว่างใส ๆ เล็ก ๆ ในไซโทพลาซึมไม่ค่อยชัด ต่างจากที่โลหิตแพทย์เห็นด้วยกำลังขยาย 1,000x ขอบของนิวเคลียสมักจะหนากว่านิวเคลียสของลิมโฟบลาสต์ซึ่งมักจะบาง และจะพบนิวคลีโอลัสหลายเม็ด มักติดที่ขอบของนิวเคลียส แต่โดยทั่วไปแล้ว พยาธิแพทย์มักจะนึกถึง BL ได้ตั้งแต่ตรวจดูด้วยกำลังขยายต่ำ 20x จากการที่พบลักษณะที่เรียกว่า ท้องฟ้าที่มีดาว (starry sky pattern) ซึ่งเกิดจากเบอร์กิตต์เซลล์จำนวนมากดูเหมือนท้องฟ้ายามค่ำมืดแล้วมีฮิสติโอไซต์เก็บกินเซลล์มะเร็งที่ตายเป็นอะโพโทติกบอดี (apoptotic body) กระจัดกระจายแทรกตัวอยู่เหมือนดวงดาว อย่างไรก็ตาม ลักษณะดังกล่าวแสดงถึงเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็วมากและในขณะเดียวกันก็มีการตายของเซลล์ไปพร้อมกัน ซึ่งเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะเช่นนี้มักเป็นมะเร็งที่มีลักษณะทางคลินิกที่รุนแรงมาก (very aggressive) ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน

10. เซลล์ขนาดใหญ่ (large cell) มีขนาดใหญ่กว่ามาโครฝาจหรือฮิสติโอไซต์มักพบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะทางคลินิกที่รุนแรง (aggressive lymphoma) หรือ AML (ส่วน ALL พบได้น้อยกว่ามาก) นอกจากนี้ ก็เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้ไม่บ่อย เช่น PLL, MCL ชนิดเซลล์หลากหลายรูปแบบ (pleomorphic variant), MM ชนิดพลาสมาบลาสติก, BPDCN เป็นต้น บางครั้งพยาธิแพทย์จะนึกถึงมะเร็งชนิดที่พบบ่อยกว่า เช่น ในต่อมน้ำเหลืองจะนึกถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มากกว่าจะนึกถึงการแทรกซึมจากมัยอีโลบลาสต์หรือโมโนบลาสต์จาก leukemic infiltration หรือในทางกลับกัน ในไขกระดูก ถ้าพบเป็นจำนวนมากก็จะนึกถึง AML มากกว่าลิมโฟมาเซลล์ขนาดใหญ่ที่แพร่กระจายเข้าไขกระดูก สำหรับเซลล์ขนาดใหญ่ในต่อมน้ำเหลือง มักเทียบเคียงกับเซลล์ขนาดใหญ่ที่พบตามปกติ เช่น เซ็นโทรบลาสต์ (centroblast) ในเจอร์มินัลเซ็นเตอร์ (germinal center) ของลิมฟอยด์ฟอลลิเคิล (lymphoid follicle) หรืออิมมูโนบลาสต์ที่พบอยู่นอกลิมฟอยด์ฟอลลิเคิลซึ่งทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (immuno-logy) เรียกว่า ลิมฟอยด์เซลล์ปลุกฤทธิ์ (activated lymphoid cell) หรือลิมฟอยด์เซลล์เปลี่ยนสภาพ (transformed lymphoid cell)

นอกจากนี้ เซลล์ขนาดใหญ่อาจจะใหญ่ได้มาก ๆ และถ้านิวคลีโอลัสมีขนาดใหญ่มากร่วมกับปริมาณไซโทพลาซึมมากด้วย ก็อาจจะคล้ายกับเซลล์มะเร็งที่พบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน เช่น ถ้ามีนิวเคลียสเดี่ยว ก็จะเทียบเคียงกับฮอดจ์กินเซลล์ (Hodgkin cell) แต่ถ้านิวเคลียสมี 2 กลีบ (bilobed) ก็จะเทียบเคียงกับรีด-สเติร์นเบิร์จเซลล์ (Reed-Sternberg cell) ในปัจจุบัน นิยมเรียกรวมกันเป็นฮอดจ์กิน-รีด-สเติร์นเบิร์จเซลล์ (Hodgkin-Reed-Sternberg cell) หรือเอชอาร์เอสเซลล์ (HRS cell) แต่ถ้านิวเคลียสมีขอบบาง หยักไม่เรียบ เป็นกลีบเล็ก ๆ ไม่มีนิวคลีโอลัสหรือมีขนาดเล็กเพียงหนึ่งหรือสอง ดูคล้ายข้าวโพดคั่ว ก็จะเทียบเคียงกับแอลพีเซลล์ (LP cell) ที่พบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินที่มีลิมโฟไซต์เด่นเป็นก้อน (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, nLPHL) และสุดท้ายที่จะกล่าวถึง คือ เซลล์มะเร็งขนาดใหญ่มาก นิวเคลียสมีลักษณะคล้ายตัวอ่อนในครรภ์ (embryo-like cell) โดยมีด้านหนึ่งโค้งเหมือนหลังที่งอโค้ง กับอีกด้านหนึ่งที่เว้าและมีรอยหยักเหมือนด้านหน้าของตัวอ่อน จะเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ฮอลล์มาร์คเซลล์ (hallmark cell) บางครั้งนิวเคลียสอาจมีรูตรงกลางคล้ายโดนัท เซลล์มะเร็งขนาดใหญ่เหล่านี้อาจพบในโพรงน้ำเหลืองของต่อมน้ำเหลือง (lymph node sinus) ได้ ในสมัยก่อน เข้าใจว่าเป็นเซลล์มะเร็งแพร่กระจายมาจากที่อื่น ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นลักษณะสัณฐานวิทยาของ ALCL

จะเห็นได้ว่าเซลล์ต่าง ๆ ที่ได้แจกแจงมานั้น แม้มีเพียง 10 กลุ่ม แต่ยังมีรายละเอียดปลีกย่อย ซึ่งพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์หรือโลหิตพยาธิแพทย์จะสามารถจดจำรายละเอียดและประเมินความสำคัญเมื่อพบเห็นได้ ประกอบกับลักษณะสัณฐานวิทยาอื่น ๆ ตลอดจนข้อมูลทางคลินิกที่เป็นประโยชน์ ก็จะนำไปสู่การสืบค้นต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสมโดยเฉพาะการตรวจดูอิมมูโนฟีโนทัยป์ของเซลล์มะเร็งด้วยเทคนิคต่าง ๆ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องแม่นยำและทันการ ให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาสามารถช่วยเหลือผู้ป่วยได้อย่างดี อย่างไรก็ตาม คงสังเกตได้ว่า มีความคาบเกี่ยวระหว่างมะเร็งทางโลหิตวิทยาต่าง ๆ มะเร็งชนิดอื่น ๆ หรือแม้แต่กับภาวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง ดังนั้น เป็นสิ่งท้าทายพยาธิแพทย์อย่างมาก แต่จะพบว่าการทำงานร่วมกันอย่างใกล้ชิดระหว่างพยาธิแพทย์กับแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วย รวมทั้งรังสีแพทย์ ก็จะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องเหมาะสมได้เป็นส่วนใหญ่ แม้จะมีข้อจำกัดในเรื่องการตรวจดูลักษณะอิมมูโนฟีโนทัยป์และพันธุศาสตร์ของเซลล์มะเร็งบ้างก็ตาม

- การตรวจดูอิมมูโนฟีโนทัยป์ของเซลล์มะเร็งด้วยเทคนิคต่าง ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน การย้อมอิมมูโนเป็นเทคนิคที่นิยมมากที่สุด เพราะสามารถใช้ตรวจเนื้อเยื่อที่ตรึงด้วยน้ำยาฟอร์มาลินและฝังในขี้ผึ้ง (formalin-fixed paraffin-embedded tissue) แต่ก็ยังมีเทคนิคอื่นที่ช่วยตรวจดูอิมมูโนฟีโนทัยป์ของเซลล์มะเร็ง เช่น โฟลไซโตเมทรี (flow cytometry) ซึ่งใช้หลักการเดียวกันในเรื่องของการใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ที่จำเพาะกับแอนติเจน (antigen) ที่สนใจเพียงแต่การย้อมอิมมูโนใช้ระบบรายงานผลด้วยการทำให้เกิดสีขึ้น ณ ตำแหน่งที่มีการจับกันระหว่างแอนติบอดีกับแอนติเจน ซึ่งในอดีต จะใช้สารเรืองแสง (fluorescence) แต่ต้องใช้กล้องจุลทรรศน์พิเศษสำหรับการตรวจดูแสงเรืองที่เกิดขึ้น (fluorescence microscope) ซึ่งก็ยังคงมีใช้อยู่ในงานพยาธิวิทยาโรคไต (renal pathology) เทคนิคที่นิยมใช้มากกว่าสำหรับการย้อมอิมมูโน คือ การรายงานผลด้วยการทำให้เกิดสีที่สามารถตรวจดูได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ปกติ ในปัจจุบัน มีแอนติบอดีให้ใช้งานเกือบร้อยชนิดสำหรับงานทางโลหิตพยาธิวิทยา ซึ่งตรวจดูแอนติเจนบนผิวเซลล์หรือภายในเซลล์ ไม่ว่าจะเป็นไซโทพลาซึมหรือนิวเคลียส ขณะที่โฟลไซโตเมทรีใช้เครื่องตรวจวัดแสงเรืองที่เกิดขึ้น โดยสามารถวัดได้หลายสีพร้อมกันขึ้นกับอุปกรณ์ ประโยชน์ของโฟลไซโตเมทรี คือ การตรวจดูแอนติเจนบนผิวเซลล์ได้พร้อมกันหลายชนิดของเซลล์เดียว ทำให้ตรวจพบความผิดปกติของชนิดแอนติเจนต่าง ๆ บนเซลล์มะเร็งเซลล์เดียวกันได้ ช่วยแยกเซลล์มะเร็งออกจากเซลล์ปรกติได้ แต่โฟลไซโตเมทรีต้องการเซลล์เป็น ๆ สด ๆ (fresh sample)

เรื่องสำคัญที่ควรกล่าวไว้ในที่นี้ คือ ยังไม่มีแอนติบอดีใดที่จะระบุว่าเป็นเซลล์มะเร็งเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง ที่ใช้กันอยู่ทุกวันนี้ มักจะย้อมติดในเซลล์ปกติชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นอย่างน้อย บางครั้งมีการย้อมติดเซลล์บางชนิดที่อาจคิดไม่ถึงได้ ซึ่งอาจเป็นการย้อมติดที่ไม่จำเพาะ (non-specific) หรืออาจจะเป็นการย้อมติดจริง ๆ (cross reactivity) ดังนั้น ไม่ควรให้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งโดยที่ไม่มีการยืนยันด้วยลักษณะสัณฐานวิทยาเช่น ไม่วินิจฉัย CHL เพราะพบเซลล์ที่ย้อมติด CD30 ทั้ง ๆ ที่ไม่พบเอชอาร์เอสเซลล์เลย

- การตรวจทางพันธุศาสตร์ นับวันมีความสำคัญมากขึ้น โดยมีบทบาทอย่างมากในเรื่องมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่ถ้าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง นับว่ายังอยู่ในช่วงที่มีข้อมูลมากขึ้นเรื่อย ๆ ที่ทำให้มีความเข้าใจมะเร็งทางโลหิตวิทยาดีขึ้น และนำไปสู่การรักษาใหม่ ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นหรือมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ยังมีความสำคัญในเรื่องการติดตามโรคว่ายังมีอยู่หรือไม่ ถ้าตรวจไม่พบด้วยเทคนิคระดับโมเลกุล (molecular genetictechnique) ก็จะเป็นสุดยอดปรารถนาของการรักษาในปัจจุบัน คือ ระยะโรคสงบระดับโมเลกุล (molecular remission)

- การทบทวนผลการตรวจทางพยาธิวิทยาสำหรับมะเร็งทางโลหิตวิทยา มีความสำคัญมากก่อนเริ่มให้การรักษาที่จำเพาะ เนื่องจากมีรายละเอียดมากขึ้นและมีเทคนิคต่าง ๆ ที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งต้องอาศัยความรู้ ทักษะ และประสบการณ์ของพยาธิแพทย์อย่างมาก โลหิตแพทย์จึงควรมีพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์หรือโลหิตพยาธิแพทย์ซึ่งยังมีอยู่จำนวนน้อยมากในประเทศไทยช่วยยืนยันผลการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยการทบทวนตรวจซ้ำใหม่อีกครั้งก่อนเริ่มการรักษาที่จำเพาะ

6. รูปแบบการรายงานผลทางพยาธิวิทยา เพื่อให้ได้ข้อมูลสำหรับนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย

รายงานผลทางพยาธิวิทยามักจะให้ความสำคัญกับการรายงานลักษณะสัณฐานวิทยาร่วมกับผลอิมมูโนฟีโนทัยป์ของเซลล์มะเร็ง ถ้าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ก็อาจจะเพิ่มผลการตรวจพบชนิดของโปรตีนที่ตรวจพบในเซลล์มะเร็งที่มีผลต่อพยากรณ์โรค เช่น MYC, BCL2, BCL6 ใน DLBCL หรือ cyclin D1 กับ SOX-11 ใน mantle cell lymphoma สำหรับผลการตรวจทางพันธุศาสตร์มักจะแยกออกไปต่างหาก เพราะมักใช้เวลาในการตรวจมากกว่า ด้วยเทคนิคที่ใช้ในปัจจุบัน ยังพบความแตกต่างระหว่างชนิดของโปรตีนที่เซลล์มะเร็งแสดงออก (protein expression) กับชนิดของจีน (gene) ที่ผิดปกติเช่น MYC protein expression ที่ตรวจพบจากการย้อมอิมมูโนกับ *MYC* gene rearrangement ที่ตรวจด้วยเทคนิคฟลูออเรสเซนต์อินไซตูไฮบริไดเซชัน (fluorescence in situ hybridization, FISH) อีกตัวอย่างหนึ่งที่ยังพบความแตกต่างระหว่างเทคนิคที่ใช้ในการตรวจ คือ การจำแนกชนิดของเซลล์ตั้งต้น (cell of origin) ของ DLBCL จากการตรวจดูรูปแบบของการแสดงออกของจีน (gene expression profiling, GEP) ซึ่งถือเป็นมาตรฐานทองคำ (gold standard) แต่ราคาค่าตรวจยังสูงมากกับการย้อมอิมมูโนดูการแสดงออกของ CD10, BCL6, และ MUM1 ซึ่งเป็นเพียงการตรวจอย่างคร่าว ๆ ที่ให้ผลใกล้เคียงประมาณร้อยละ 85 ของเทคนิค GEP

7. การสั่งตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยาที่เกี่ยวกับมะเร็งทางโลหิตวิทยา

ในอุดมคติแล้ว ควรจะเป็นพยาธิแพทย์ดำเนินการสั่งตรวจเทคนิคพิเศษต่าง ๆ เพื่อให้ได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาให้ถูกต้องแม่นยำที่สุด และรวดเร็วที่สุด แต่ในทางปฏิบัติแล้ว ไม่สามารถทำเช่นนั้นได้ เพราะค่าใช้จ่ายของการตรวจมักถูกมองว่ามีราคาแพง ทั้งที่ในความเป็นจริงแล้ว นับว่าน้อยมากเมื่อเทียบกับการตรวจอย่างอื่น เช่น การตรวจซีทีสแกน (CT scan) เอ็มอาร์ไอ (MRI) หรือเพ็ทสแกน (PET scan) ซึ่งในปัจจุบันนี้ ต้องมีการรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเบื้องต้นพร้อมแนะนำให้สั่งย้อมอิมมูโนสำหรับการตรวจดูอิมมูโนฟีโนทัยป์ ซึ่งถ้านำผลการย้อมไปใช้วินิจฉัยโรคได้ถูกต้องครบถ้วน ก็จะใช้เวลาไม่มากนัก คือ เพียงการนัดตรวจกับผู้ป่วยในครั้งที่สอง โดยการนัดตรวจครั้งแรกหลังการตัดตรวจชิ้นเนื้อเป็นการแจ้งผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเบื้องต้นให้ทราบ พร้อมแจ้งเรื่องการตรวจย้อมอิมมูโนเพิ่มเติม ซึ่งมีค่าบริการมากน้อย สุดแล้วแต่จำนวนการทดสอบ ซึ่งแตกต่างกันไปแล้วแต่ความยากง่ายในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แต่บางครั้ง การย้อมอิมมูโนรอบแรกอาจได้ผลไม่ครบถ้วนหรือยังไม่ชัดเจน พยาธิแพทย์จำเป็นต้องขอให้สั่งย้อมอิมมูโนเพิ่มเติมอีกเพื่อให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ ดังนั้นในการนัดตรวจกับผู้ป่วยในครั้งที่สองจึงกลายเป็นการแจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่าจะต้องมีการย้อมอิมมูโนเพิ่มเติม ซึ่งมีเรียกเก็บค่าบริการเพิ่มเติมอีก ดังนั้น แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยควรอธิบายให้ผู้ป่วยทราบตั้งแต่แรกว่าอาจต้องมีการย้อมอิมมูโนมากกว่าหนึ่งรอบ เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจและไม่เกิดปัญหาตามมาเกี่ยวกับเวลาที่จำเป็นต้องใช้ในการย้อมอิมมูโนและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

รายชื่อการย้อมอิมมูโนในกลุ่มเซลล์ต่าง ๆ ที่ใช้บ่อยในงานบริการการตรวจทางพยาธิวิทยาในประเทศไทย แสดงไว้ใน Table 1 และรายชื่อการย้อมอิมมูโนที่น่าจะครอบคลุมการวินิจฉัยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ ใช้อยู่ในปัจจุบันที่โรงพยาบาลศิริราช แสดงไว้ใน Table 2 สำหรับความแตกต่างระหว่าง Table 1 กับ 2 คือ ในทางปฏิบัติ นอกจากย้อมดูผลบวกบนเซลล์ที่สนใจแล้ว ต้องย้อมดู

Table 1 รายชื่อการย้อมอิมมูโนในกลุ่มเซลล์ต่าง ๆ ที่ใช้บ่อยในงานบริการการตรวจทางพยาธิวิทยาในประเทศไทย (หมายเหตุ : วงเล็บแสดงชนิดการทดสอบที่มักใช้ภายหลัง เฉพาะในรายที่มีปัญหา)

กลุ่มเซลล์ที่สนใจ	ชนิดการทดสอบ	หมายเหตุ
เซลล์ตัวอ่อน (บลาสต์)	CD34, TdT, (CD99), (CD38), (CD117), (CD123)	CD34 ไม่ไวเท่าที่ตรวจโดยโฟลไซโตเมทรี
		CD38 ติด stem cell ได้จำนวนหนึ่ง
		CD123 ติด BPDCN
มัยอีลอยด์เซลล์	CD33, MPO, (CD117)	CD117 ติดเซลล์ตัวอ่อนสร้างเม็ดเลือดแดงได้
โมโนไซต์	CD68, lysozyme, (CD14)	CD68 นิยมใช้โคลน PGM-1 ซึ่งจำเพาะกว่า KP-1 สำหรับ lysozyme ติดได้ดี แต่มักติดมัยอีลอยด์เซลล์และทีเซลล์ได้บางครั้ง
เซลล์สร้างเม็ดเลือดแดง	CD71, glycophorin A, glycophorin C, E-cadherin	CD71 Transferrin receptor ย้อมติดเซลล์สร้างเม็ดเลือดแดงที่ยังมีนิวเคลียส
เซลล์สร้างเกล็ดเลือด	CD61, (factor VIII-related antigen)	
บีเซลล์	CD20, PAX5, (CD79a), (CD19), (CD22), (Oct-2), (BoB.1)	CD5+ CD23+ ใน SLL/CLL
		CD5+ CD23- Cyclin D1+ SOX-11+/- ใน MCL
เจอร์มินัลเซ็นเตอร์เซลล์	CD10, BCL6, (HGAL), (LMO2)	BCL2-negative ใน reactive germinal center B-cell แต่ BCL2+ ใน follicular lymphoma
พลาสมาเซลล์	CD38, CD138, kappa, lambda, IgG, IgA, IgM, IgD	CD138 ย้อมติดเซลล์ผิวหนังและเยื่อเมือกได้ รวมทั้งเมลาโนมาเซลล์
		EBER+ ใน plasmablastic lymphoma
ทีเซลล์	CD3, CD2, CD5, CD7, TCR-beta, TCR-gamma	Common T-cell marker
	CD4, PD1, CXCL13, CD10, BCL6	Helper & T follicular helper (TFH)
	CD8, TIA-1, (granzyme B), (perforin)	Cytotoxic T-cell marker
เอ็นเค/ทีเซลล์	CD56, TIA-1, (granzyme B), (perforin)	EBER+ ใน extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
ฮอดจ์กิน-รีด-สเติร์นเบิรจ์เซลล์ (HRS cell)	CD30, (CD15), MUM1, PAX5	CD20 -/+ CD3-
		CD45- EMA- ALK-
แอลพีเซลล์ (LP cell)	CD20, BCL6, Oct-2, BoB.1, EMA	CD30- CD15-
ฮอลล์มาร์คเซลล์ใน ALCL	CD30, ALK, EMA	ALK+ ใน ALK+ ALCL และ ALK- ใน ALK- ALCL ส่วน EMA+ 80-85%

BPDCN: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; MCL: mantle cell lymphoma; SLL/CLL: small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia; TCR: T-cell receptor

Table 2 การย้อมอิมมูโนที่น่าจะครอบคลุมการวินิจฉัยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันที่โรงพยาบาลศิริราช (หมายเหตุ : วงเล็บแสดงชนิดการทดสอบที่มักใช้ในกรณีที่มีปัญหา)

การวินิจฉัย	ชนิดการทดสอบ
Marrow for leukemia at first diagnosis	CD3, (CD4), (CD7), (CD8), (CD10), CD20, CD33, CD34, (CD38), (CD45), (CD56), (CD61), CD68, (CD71), (CD99), CD117, (CD123), (lysozyme), MPO, (p53), PAX5, TdT
Small B-cell lymphoid neoplasm	BCL2, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, (CD43), cyclin D1,(IgD), Ki-67, (kappa), (lambda), (SOX-11), (TdT)
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	BCL2, BCL6, CD3, CD5, CD10, CD20, CD30, c-myc, cyclin D1, Ki-67, (kappa), (lambda), MUM1
Burkitt lymphoma (BL)	BCL2, BCL6, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, (CD38), (CD44), (cyclin D1), c-myc, Ki-67, MUM1
Classical Hodgkin lymphoma (CHL)	(ALK), (BoB.1), CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, EMA, MUM1, (Oct-2), PAX5
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	ALK, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD20, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, EMA, PAX5, TCR-beta, TCR-gamma, TIA-1
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	AE1/AE3, ALK, BCL2, BCL6, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD30, CD45, c-myc, cyclin D1, Ki-67, kappa, lambda, MUM1, PAX5
Follicular lymphoma (FL)	BCL2 (clone 124 & E7), BCL6, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cyclin D1, (HGAL), (LMO2), Ki-67, (kappa, lambda)
Mantle cell lymphoma (MCL)	CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cyclin D1, Ki-67, SOX-11
Plasmablastic lymphoma	(ALK), (BCL2), (BCL6), CD3, CD10, CD20, CD30, CD38, CD45, (CD56), CD79a, CD138, c-myc, cyclin D1, EBER, (EMA), IgG, IgA, IgM, Ki-67, kappa, lambda, (ISH for kappa mRNa), (ISH for lambda mRNA), MUM1, PAX5
Plasmacytoma / Plasma cell myeloma (multiple myeloma, MM)	CD138, (CD3), (CD20), (CD38)**, (CD45), (CD56), (CD79a), (cyclin D1), (EMA), (IgG), (IgA), (IgM), kappa, lambda, (ISH for kappa mRNa), (ISH for lambda mRNA), (Ki-67), (MUM1), (PAX5)
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	(BCL2), BCL6, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD21, CD23, CD30, CXCL13, EBER, Ki-67, PD1, (kappa), (lambda)
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	(AE1/AE3), (CD2), CD3, CD4, CD5, (CD7), CD8, (CD10), CD20, (CD23), CD56, EBER, (granzyme B), Ki-67, (perforin), TIA-1
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	CD3, CD4, (CD5), (CD7), CD8, (CD20), (CD21), CD33, CD34, CD38, CD56, CD68, CD117, CD123, MPO, (PAX5), TdT
Systemic mastocytosis	CD2, CD3, (CD20), CD25, CD117, tryptase
Marrow searching for lymphoma	CD3, CD20, CD30
Marrow staging for DLBCL	CD20, (PAX5)*
Marrow staging for BL	BCL2, CD10, CD20, c-myc, (PAX5)*
Marrow staging for FL	BCL2, CD3, CD10, CD20, (PAX5)*
Marrow staging for MCL	CD5, CD20, cyclin D1, (PAX5)*
Marrow staging for CHL & ALCL	CD30
Marrow follow-up for MM	(CD38)**, CD138, kappa, lambda

*เพิ่ม PAX5 สำหรับประเมินหลังรักษาด้วย rituximab; **ใช้ CD38 แทน CD138 ถ้าต้องการใช้ anti-CD38 therapy

ว่าเซลล์นั้นไม่ให้ผลบวกในการย้อมอื่นที่นึกถึงในการวินิจฉัยแยกโรค เช่น ต้องการย้อมดูว่าลิมโฟมาเซลล์ตัวใหญ่ติดอะไรบ้าง จะไม่ย้อมเฉพาะ CD20 ด้วยเหตุว่า DLBCL พบบ่อยที่สุด แต่ต้องย้อม CD3 และ CD30 ร่วมด้วย เพื่อให้แน่ใจว่าลิมโฟมาเซลล์ติดเฉพาะ CD20 แต่ไม่ติด CD3 หรือ CD30 (ในกรณีที่เป็น DLBCL ที่ตรงรูปแบบ) เมื่อวินิจฉัยได้ชัดเจนแล้ว จึงย้อมหาลิมโฟมาเซลล์ตัวใหญ่ติด CD20 ในไขกระดูก โดยไม่ต้องย้อม CD3 ก็นับว่าเพียงพอแล้วเพื่อประเมินว่าไขกระดูกมีลิมโฟมาเซลล์อยู่หรือไม่ นอกจากนี้ในการสั่งชุดการทดสอบสำหรับการวินิจฉัยโรคที่หลากหลายชนิดอาจพบปัญหาต่าง ๆ ในทางปฏิบัติได้ เช่น เนื้อเยื่อที่ตัดส่งตรวจไม่มีรอยโรคให้ตรวจมากนัก หรืออาจไม่มีรอยโรคเลย ดังนั้น การสั่งตรวจพิเศษล่วงหน้า อาจจะประสบปัญหาดังกล่าวได้ พึงระวังปัญหาเหล่านี้ไว้ด้วย

สรุป

หวังว่าผู้อ่านจะเข้าใจเรื่องมะเร็งทางโลหิตวิทยาในแง่มุมของโลหิตพยาธิวิทยาได้บรรลุวัตถุประสงค์ที่แสดงไว้ข้างต้น และสามารถอ่านเพิ่มเติมจากแหล่งความรู้ต่าง ๆ ให้เข้าใจได้ลึกซึ้งมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ได้รับทุนสนับสนุนจากกองทุน “เฉลิมพระเกียรติ” คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. 4th ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised edition. Lyon, France: World Health Organization; 2017.*
2. *Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Fend L. Hematopathology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.*
3. *Orazi A, Foucar K, Knowles DM, Weiss LM. Knowles Neoplastic Hematopathology, 3rd ed. Philadelphia, PA: LWW; 2013.*
4. *Kathryn Foucar, Devon Chabot-Richards, David Czuchlewski, Kristin Hunt Karner, Kaaren K. Reichard, Mohammad A Vasef, Carla S. Wilson, et al. (eds.). Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.*
5. *Canale DD Jr, Collins RD. Use of bone marrow particle sections in the diagnosis of multiple myeloma. Am J ClinPathol. 1974;61:382-92.*