

บทความพิเศษ

การทบทวนวรรณกรรมของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็กที่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์พลาสมา

(Literature review of small B-cell lymphoma with plasmacytic differentiation)

มณฑาทิพย์ พินิจเวชการ¹ และ สัณญา สุขพนินันท์²

¹หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ สำนักงานตำรวจแห่งชาติ ²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) เกิดจากความผิดปกติของเซลล์น้ำเหลืองหรือเซลล์ลิมโฟอิด (Lymphoid cell) ที่มีหลากหลายชนิด ทำให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดต่างๆ ซึ่งล่าสุดในปี 2560 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO, 2017)¹ ได้จำแนกชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอาไว้มากกว่า 50 ชนิด โดยอาศัยอาการ อาการแสดง ลักษณะจุลพยาธิวิทยา (Histopathology) อิมมูโนฮิสโตเคมี (Immunohistochemistry) เซลล์พันธุศาสตร์ (Cytogenetics) ฟลูออเรสเซนซ์อินซิติวไฮบริไดเซชันหรือฟิช (Fluorescent in situ hybridization, FISH) และพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (Molecular genetics) ประกอบกัน ซึ่งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบบ่อยเป็นชนิดบีเซลล์ (B-cell) โดยพบมากถึงร้อยละ 85-90 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดทั่วโลก¹ สำหรับในประเทศไทย^{2,3} พบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ประมาณร้อยละ 75 โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดใหญ่แพร่กระจาย (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) ซึ่งมักมีการดำเนินโรครุนแรง สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็ก (Small B-cell lymphoma, SBCL) พบได้น้อยกว่า แต่ก็มีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามภูมิภาคของโลก องค์การอนามัยโลกให้ตัวเลขสูงถึงร้อยละ 54.3 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ทุกชนิด¹ โดยแบ่งออกเป็น

- (1) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฟอลลิคูลาร์ (เซลล์เรียงตัวเป็นกลุ่มก้อน) (Follicular lymphoma, FL) ร้อยละ 29
- (2) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดลิมโฟไซต์ขนาดเล็กหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดลิมโฟไซต์ (Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia, SLL/CLL) ร้อยละ 12
- (3) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดมาร์จินัลโซน (Marginal zone lymphoma, MZL) ร้อยละ 11.9 เกิดจากเซลล์ที่อยู่ชายขอบ (marginal zone) ถัดออกไปจากขอบของเจอร์มินัลเซ็นเตอร์ (mantle layer of germinal center) โดยแบ่งแยกออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดมาร์จินัลโซนนอกต่อมน้ำเหลืองในเนื้อเยื่อน้ำเหลืองของเยื่อเมือก (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma) ร้อยละ 9 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดมาร์จินัลโซนในต่อมน้ำ

เหลือง (Nodal marginal zone lymphoma) ร้อยละ 2 และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดมาร์จินัลโซนในม้าม (Splenic marginal zone lymphoma) ร้อยละ 0.9

(4) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเซลล์แมนเทิล (Mantle cell lymphoma, MCL) ซึ่งเซลล์มะเร็งเจริญจากเซลล์น้ำเหลืองขนาดเล็กที่อยู่ทีขอบ (Mantle layer) ของเจอร์มินัลเซ็นเตอร์ (Germinal center) ร้อยละ 7

(5) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดลิมโฟพลาสมาซิติก (Lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) ร้อยละ 1.4 ประกอบด้วยเซลล์ 3 ชนิด คือ 1) เซลล์น้ำเหลืองขนาดเล็ก 2) เซลล์ก้ำกึ่งระหว่างลิมโฟไซต์กับเซลล์พลาสมา และ 3) เซลล์พลาสมา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็ก (Small B-cell lymphoma, SBCL) หลายชนิดมีการดำเนินโรคที่ไม่รุนแรง อาจมีอาการน้อยมากหรือไม่เลยก็ได้ จึงมีผู้เรียกกลุ่มนี้ว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองโตช้าหรือเจ็บกรุ่น (Indolent lymphoma) ซึ่งจะไม่รวมมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเซลล์แมนเทิล (MCL) ที่มักมีการดำเนินโรครุนแรงและมักกลับเป็นซ้ำ สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ขนาดเล็กกลุ่มโตช้านี้ มีอาการ อาการแสดง และลักษณะจุลพยาธิวิทยาที่แยกจากกันได้ยาก เนื่องจากมีลักษณะร่วมกันหลายประการ เช่น เป็นเซลล์น้ำเหลืองขนาดเล็กหรือเล็กถึงกลาง มักกระจายตัวในต่อมน้ำเหลืองหรือในไขกระดูกคล้ายกัน คือ กระจายกระจายไปทั่ว (Diffuse) หรืออาจเรียงตัวเป็นกลุ่มก้อน (Nodular หรือ vaguely nodular) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์พลาสมา (Plasmacytic differentiation, PCD) ได้เกือบทุกชนิดอีกด้วย ทำให้วินิจฉัยชนิดที่จำเพาะเจาะจงได้ยาก ต้องอาศัยการตรวจพิเศษอื่นๆ ที่กล่าวถึงข้างต้น ไม่ว่าจะเป็นการย้อมพิเศษอิมมูโนฮิสโตเคมี เซลล์พันธุศาสตร์ ฟลูออเรสเซนซ์อินซิติวไฮบริไดเซชันหรือเทคนิค “ฟิช” และพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล ในปัจจุบัน การตรวจวิเคราะห์ทางพันธุกรรม (Genetic analysis) ตรวจพบการกลายพันธุ์ของจีน (Gene mutation) นอกเหนือไปจากการสลับตำแหน่งทางพันธุกรรม (Genetic translocation) ซึ่งพบจำเพาะในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลายชนิด

การเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา (plasmacytic differentiation, PCD) เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อบีเซลล์พัฒนาหน้าที่ต่อจนถึงที่สุดคือการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา ซึ่งจะไม่มียิมมูโนโกลบูลินบนผิวเซลล์ (surface immunoglobulin) แต่จะสร้างอิมมูโนโกลบูลินในไซโตพลาสซึม (cytoplasmic immunoglobulin) ที่จะหลั่งออกนอกเซลล์เข้าไปในหลอดเลือดเพื่อไปทำหน้าที่สารภูมิคุ้มกัน (antibody) ในกรณีที่สร้างและหลั่งในปริมาณมากก็สามารถตรวจพบได้ในเลือด และสารภูมิคุ้มกันนี้อาจก่อปัญหาทางคลินิกให้ผู้ป่วยได้ เช่น ภาวะเลือดจางเหตุเลือดสลาย (hemolytic anemia) เป็นต้น

ถ้าพิจารณาจากตัวเลขความชุกของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดต่างๆ จากทั่วโลก (Table 1) จะพบว่า SBCL พบได้ประมาณร้อยละ 20-27 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดสำหรับคนเอเชีย ขณะที่พบได้บ่อยกว่า ประมาณร้อยละ 50-55 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดสำหรับคนผิวขาว สำหรับ SBCL ที่มีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา (SBCL+PCD) นั้น พบได้ประมาณร้อยละ 3-6 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดสำหรับคนเอเชีย และประมาณร้อยละ 4.2-4.4 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดสำหรับคนผิวขาว แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่ม SBCL เท่านั้น จะพบว่า SBCL+PCD นั้นพบได้ประมาณร้อยละ 11.0-23.1 ของ SBCL สำหรับคนเอเชีย และประมาณร้อยละ 7.8-8.8 ของ SBCL สำหรับคนผิวขาว ดังนั้นพยาธิแพทย์ในประเทศไทยมีโอกาสได้วินิจฉัย SBCL+PCD ได้บ่อยพอสมควร ทั้งนี้ การศึกษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากประเทศไทย พบ LPL ร้อยละ 1.1 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดหรือร้อยละ 5.6 ของ SBCL ในคนไทย และประมาณตัวเลขวามี MZL+PCD ร้อยละ 1.8 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด หรือร้อยละ 9.1 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็กในคนไทย จึงเป็นที่มาของการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ SBCL+PCD ในครั้งนี้เพื่อให้กระชับ จึงขอทบทวนเฉพาะ MZL และ LPL เท่านั้น

(หมายเหตุ เพื่อความสะดวกในการอ่านบทความ จะขออนุญาตใช้ตัวย่อภาษาอังกฤษสำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ชนิดต่างๆ ดังนี้ DLBCL แทน diffuse large B-cell lymphoma, EMZL แทน extranodal marginal zone lymphoma, FL แทน follicular lymphoma, LPL แทน lymphoplasmacytic lymphoma, MALT lymphoma แทน extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MCL แทน mantle cell lymphoma, MZL แทน marginal zone lymphoma, NMZL แทน nodal marginal zone lymphoma และ SMZL แทน splenic MZL)

Marginal Zone lymphoma (MZL)

แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ extranodal MZL (EMZL) of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), splenic marginal zone lymphoma (SMZL) และ nodal marginal zone lymphoma (NMZL) มีอุบัติการณ์โดยรวมประมาณร้อยละ 3-7 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทุกชนิด และมีรายงานการติดเชื้อบางชนิดเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด MZL⁴ (Table 2)

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

พบในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลือง เช่น ระบบทางเดินอาหาร (GI tract) ต่อมน้ำลาย ต่อมไทรอยด์ ดวงตาและเนื้อเยื่อรอบดวงตา (Ocular and adnexa) ปอด และผิวหนัง MALT lymphoma หรือ EMZL พบได้ร้อยละ 50 ของมะเร็งในกระเพาะอาหารทั้งหมด นอกจากความสัมพันธ์กับการติดเชื้อบางชนิดดังแสดงใน Table 2 แล้ว EMZL ยังมีความสัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง⁵ เช่น EMZL ของต่อมน้ำลายสัมพันธ์กับกลุ่มอาการไซเกอร์ (Sjogren's syndrome, SS), EMZL ของต่อมไทรอยด์สัมพันธ์กับต่อมไทรอยด์อักเสบฮาชิโมโต (Hashimoto thyroiditis) หรือผู้ป่วย Immune thrombocytopenic purpura (ITP) หรือ autoimmune hemolytic anemia (AIHA) อาจพบว่ามี EMZL ได้

ช่วงอายุที่พบบ่อย ประมาณ 60-70 ปี มีอาการค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยที่ระยะ 1-2 มักไม่มีอาการทางกายทั่วไป (Constitutional symptom) สามารถพบเซลล์มะเร็งแพร่กระจายในไขกระดูกร่วมด้วยประมาณร้อยละ 2-20 และพบการกลายสภาพเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรงได้ร้อยละ 5¹

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)

พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 1-2 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด เพราะในปัจจุบันมักไม่รักษาด้วยการตัดม้ามที่โต ทำให้ยืนยันการวินิจฉัยจากม้ามโดยตรงได้น้อยราย นอกจากนี้ ลักษณะของเซลล์และอิมมูโนฟีโนไทป์ (Immunophenotype) จากเลือดต่อมน้ำเหลือง หรือไขกระดูก แยกจาก MZL อื่นได้ยาก ส่วนมากพบในผู้สูงอายุ พบมากที่สุดช่วงอายุ 65 ปี ผู้ป่วยมักมีอาการค่อยเป็นค่อยไป จะถูกตรวจพบว่ามีม้ามโต และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยตรวจพบมีลิมโฟไซต์ในเลือดสูง ร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยเกล็ดเลือดต่ำแบบ ITP หรือโลหิตจางแบบ AIHA มักไม่พบต่อมน้ำเหลืองหรือตับโตร่วม จากรายงานของ Chacon และคณะ⁶ และ Berger และคณะ⁷ พบว่า ร้อยละ 57-68 ของผู้ป่วยตรวจเลือดพบมีลิมโฟไซต์ที่มีไซโทพลาสซึมยื่นออกไปคล้ายขน

Table 1 Prevalence (%) of small B cell lymphoma (SBCL) and small B cell lymphoma with plasmacytic differentiation (SBCL+PCD) in Caucasians versus Asians compared to all subtypes of lymphoma (The numbers in parentheses are the mean numbers.)^{2,3}

Subtypes of lymphoma	America	Poland	Australia	Japan	South Korea	China	Thai
FL	14.2-17.1 (15.7)	6.9	19.0	7.1-20.1 (13.6)	2.1-2.9 (2.5)	3.4-5.9 (4.7)	5.6-11.2 (8.4)
MZL	8.3	7.6	3.0	5.7-10.8 (8.3)	16.6-20.5 (18.6)	6.9-10.5 (8.7)	5.5-6.2 (5.9)
MCL	2.2-4.1 (3.2)	8.6	2.9	3.0-3.6 (3.3)	2.3-2.4 (2.4)	2.8-3.1 (3.0)	1.4-2.4 (1.9)
SLL/CLL	18.6-22.6 (20.6)	30.3	26.3	1.4-1.6 (1.5)	1.3-2.2 (1.8)	4.3-4.6 (4.5)	1.5-3.4 (2.5)
LPL	1.1-2.7 (1.9)	2.1	3.3	0.2-0.7 (0.5)	0.3	0.4-1.1 (0.8)	1.1
Small B-cell lymphoma (SBCL)	49.7	55.5	54.5	27.2	25.6	21.7	19.8
LPL as a percentage of SBCL (1)	3.8	3.8	6.1	1.8	1.2	3.7	5.6
MZL with PCD	2.5	2.3	0.9	2.5	5.6	2.6	1.8
MZL+PCD as a percentage of SBCL (2)	5.0	4.1	1.7	9.2	21.9	12.0	9.1
SBCL+PCD as a percentage of SBCL (1+2)	8.8	7.9	7.8	11.0	23.1	15.7	14.7

Table 2 Infections that increase risk for marginal zone lymphoma (MZL)⁴

Co-Common pathogen	Types and location of MZL
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastric MALT lymphoma (32%)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Orbital adnexa MZL (80%)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Cutaneous MALT lymphoma (60%)
<i>Campylobacter jejuni</i>	IPSID variant of EMZL
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Lung EMZL (18%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Pediatric-type NMZL (>90%)
Hepatitis C virus	SMZL, NMZL, non-gastric MALT lymphoma

IPSID: Immunoproliferative small intestine disease

(Circulating villous lymphocyte) (Figure 1) และร้อยละ 10-28 พบภาวะโกลบูลินสูงในเลือด มักเป็นชนิด IgM (ร้อยละ 45-50) รองลงมาเป็นชนิด IgG (ร้อยละ 40) และ IgA (ร้อยละ 10)

Nodal marginal zone lymphoma (NMZL)

พบได้ประมาณร้อยละ 1.5-2 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด ในไทยยังไม่มีอุบัติการณ์ชัดเจน พบมากที่สุดในช่วงอายุประมาณ 60 ปี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณคอหรือโตทั่วตัว และไม่พบก้อนที่อวัยวะนอกต่อมน้ำเหลืองอื่นๆ พบเซลล์

มะเร็งในไขกระดูกร่วมด้วยได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งจำเป็นต้องแยกกับ MALT lymphoma ที่มีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย ผู้ป่วยมักมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ส่วนอาการที่พบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เรียกว่า อาการบี (B-symptom) พบเพียงร้อยละ 10-20 และมักไม่พบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด

Nathwani BN และคณะ⁶ พบว่า NMZL มีลักษณะของอาการแสดงคล้ายคลึงกับ FL และ SLL แต่พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีต่ำกว่า MALT lymphoma อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 56 และ 81 ตามลำดับ)

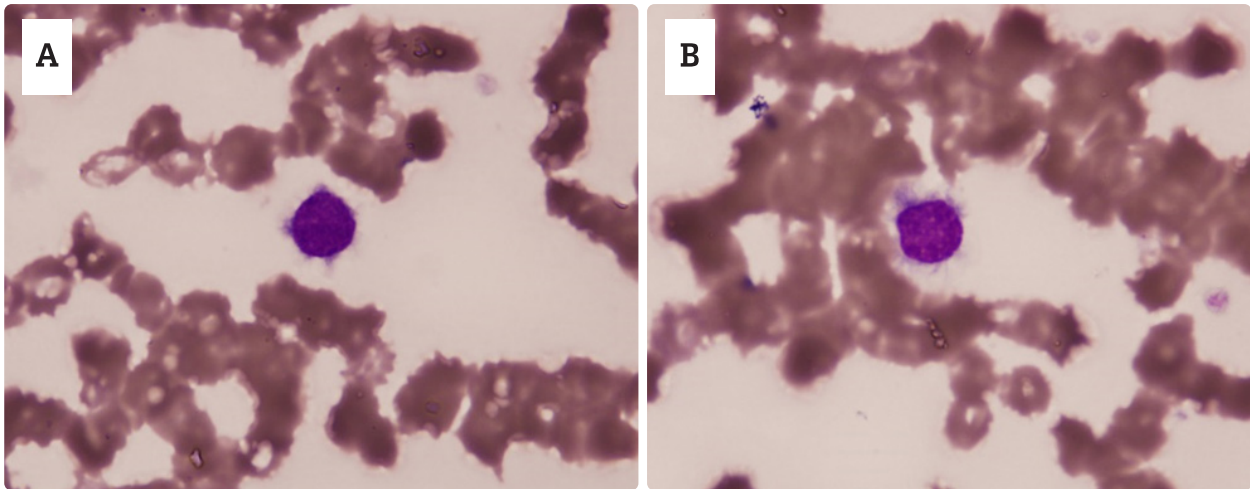


Figure 1 Circulating villous lymphocytes found in the bloodstream are characterized by lymphocytes with the cytoplasmic projection (hair-like). **A:** polar-like cytoplasmic projection lymphocyte. **B:** circular cytoplasmic projection lymphocyte which may be difficult to distinguish from hairy cell leukemia.

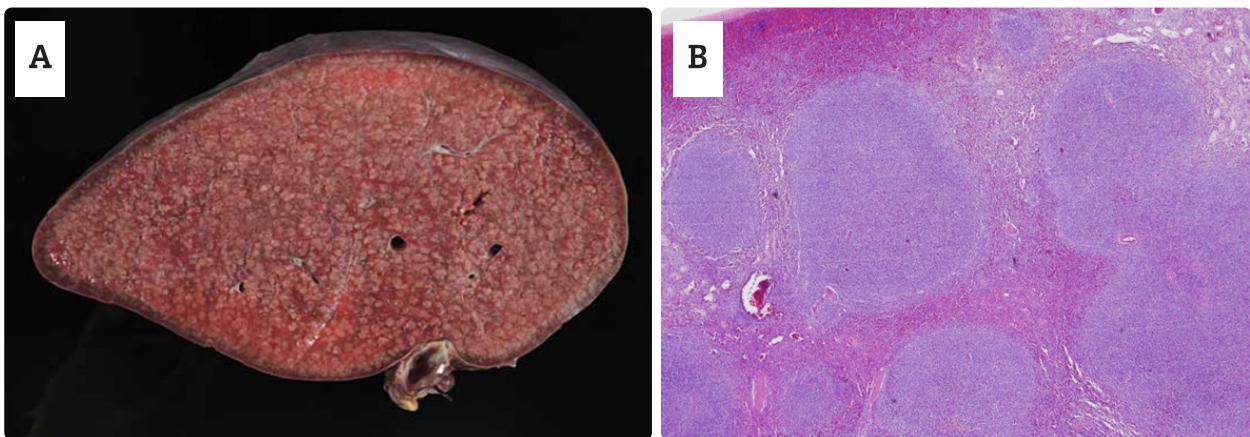


Figure 2 A: Micronodular appearance of spleen in SMZL **B:** Histopathological features of white pulp lesion in the spleen

การวินิจฉัย

EMZL มักทำให้อวัยวะนั้นโตขึ้นเป็นก้อน อาจแตกออกเป็นแผลได้ ส่วนม้ามใน SMZL จะพบหน้าตัดมีเนื้อเยื่อในสีขาว (White pulp) ขยายใหญ่ขึ้น ทำให้เห็นเป็นก้อนสีขาวขนาดเล็ก (Micronodular appearance) กระจายแทรกอยู่ทั่วไปในเนื้อม้าม (Figure 2A)

จุลพยาธิวิทยา

ในม้าม จะพบบีเซลล์ชนิดมาร์จินัลโซน (Marginal zone B-cell) ซึ่งกลายเป็นเซลล์มะเร็งอยู่ตามชายขอบของเจอร์มินัลเซ็นเตอร์ แผ่ขยายออก อาจเบียดเจอร์มินัลเซ็นเตอร์เล็กน้อย (Regressed germinal center) (Figure 2B) เซลล์มะเร็งมักมีขนาดเล็กถึงกลาง มีไซโทพลาซึมสีซีดปริมาณมาก ทำให้แต่ละเซลล์เรียงตัวห่างกัน เหมือนมีช่องว่างระหว่างเซลล์ นิวเคลียสค่อนข้างกลมแต่ผนังไม่เรียบ เรียกว่า เซลล์โมโนไซโตออยด์ (Monocytoid cell) (Figure 3) ซึ่งจะพบเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็ก (Small lymphoid cell) ปะปน และมีเซลล์กลายสภาพขนาดใหญ่ (Large transformed cell)

อยู่เป็นเซลล์เดี่ยวๆ แทรกกระจายทั่วๆ พบการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมาได้มากถึงร้อยละ 20-70 ใน SMZL^{1,9} และมักพบเซลล์คล้ายเซลล์พลาสมา (Plasmacytoid cell) อยู่บริเวณรอบหลอดเลือด ส่วนมากแล้วเซลล์มะเร็งจะอยู่บริเวณเนื้อเยื่อในสีขาว แต่อาจกระจายออกไปบริเวณเนื้อเยื่อสีแดง (Red pulp) ได้

ในต่อมน้ำเหลือง เมื่อดูด้วยกล้องขยายต่ำจะพบบริเวณที่ติดสีซีดเป็นหย่อมๆ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีเซลล์โมโนไซโตออยด์อยู่รวมกัน แทรกด้วยบริเวณที่ติดสีเข้มของลิมโฟไซต์ขนาดเล็ก และอาจพบเซลล์ขนาดใหญ่กระจายเป็นเซลล์เดี่ยวๆ หรืออาจพบบริเวณที่อยู่ขอบนอกของลิมโฟออยด์ฟอลลิเคิลแผ่ขยายออกมากขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นบริเวณชายขอบหรือมาร์จินัลโซน (Marginal zone) สามารถพบรูปแบบได้ทั้งที่เป็นก้อน (Nodular pattern) แทรกเข้าไปแทนที่ฟอลลิเคิล (Follicular colonization) หรือกระจายไปทั่ว (Diffuse pattern)

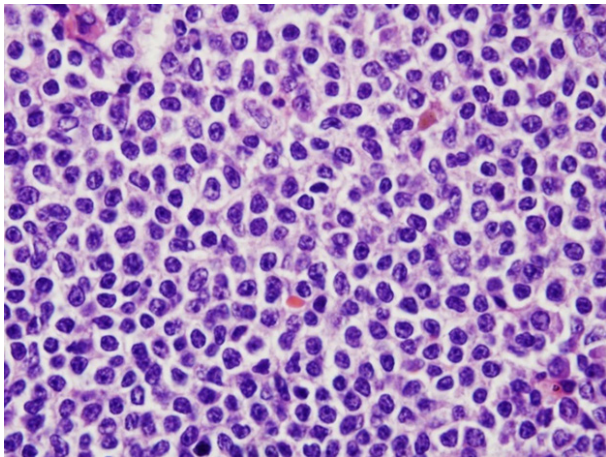


Figure 3 Monocytoid appearance of marginal zone cell at high magnification

ในไขกระดูก พบเซลล์โมโนไซโตออยด์เหมือนในม้ามและต่อมน้ำเหลือง มักพบอยู่ในโพรงเลือดหรือไซนัส (Intrasinusoidal infiltration) (Figure 4) แต่สามารถพบในรูปแบบอื่นได้ เช่นแทรกกระจาย (Interstitial) เป็นก้อน (Nodular) หรือแทรกอยู่ตามขอบกระดูก (Paratrabecular infiltration) แต่พบได้น้อยสำหรับในเลือด พบลิ้มโฟไซต์ที่มีไซโทพลาซึมยื่นออกมา เรียกชื่อว่า วิลลัสลิ้มโฟไซต์ (Villous lymphocyte) (Figure 1) หรือพบลิ้มโฟไซต์ที่มีลักษณะคล้ายเซลล์พลาสมาได้

ในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อนอกต่อมน้ำเหลือง จะพบเซลล์โมโนไซโตออยด์ได้เช่นกัน ในเยื่อเมือกทางเดินอาหารจะพบลักษณะจำเพาะคือ พบเซลล์มะเร็งแทรกอยู่ภายในเยื่อเมือก (Lymphoepithelial lesion) (Figure 5) สำหรับตำแหน่งอื่นๆ ก็อาจพบลักษณะการแทรกตัวของเซลล์มะเร็งเข้าไปอยู่ภายในเยื่อหรือเยื่อเมือกได้คล้ายกัน

สำหรับการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา พบได้ร้อยละ 30 ของ MALT lymphoma ร้อยละ 22-47 ใน NMZL และร้อยละ 20-70 ใน SMZL^{9,10}

อิมมูโนฟีโนไทป์

MZL จะแสดงตัวชี้วัดของบีเซลล์ทั้งหมด แต่ไม่พบการแสดงออกของ CD5, CD10, CD23, cyclin D1 และตัวชี้วัดของบีเซลล์ในเจอร์มินัลเซ็นเตอร์ เช่น BCL6, HGAL, และ LMO2 แต่อาจพบ CD43+ ได้โดยไม่มีตัวชี้วัดที่จำเพาะเหมือนกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ขนาดเล็กชนิดอื่นๆ และยังพบการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมาได้บ่อย ทำให้แยกยากจาก LPL ซึ่งหากตรวจพบ MYD88 L265P mutation จะช่วยยืนยันการวินิจฉัย LPL ได้

Falini และคณะ¹¹ พบการแสดงออกของ Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated-1 (IRTA1)

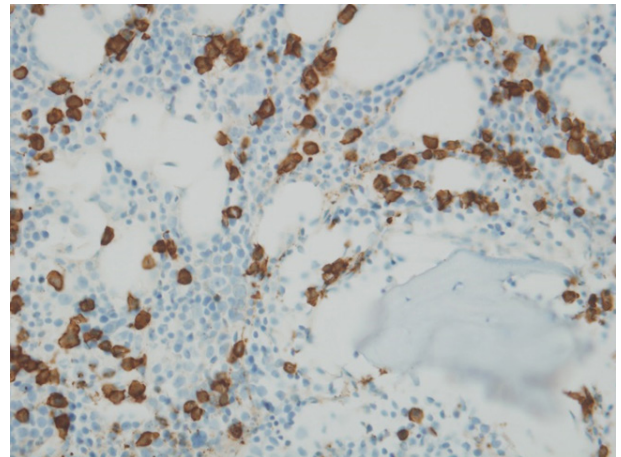


Figure 4 SMZL: bone marrow shows CD20+ lymphoma cells in sinusoidal pattern.

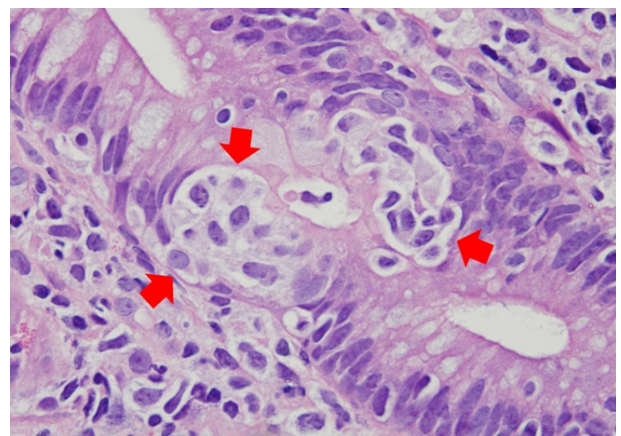


Figure 5 Lymphoepithelial lesion (arrow) in the mucosa of GI tract

ร้อยละ 93 ใน MALT lymphoma, ร้อยละ 73 ใน NMZL แต่ไม่พบใน SMZL และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ขนาดเล็กชนิดอื่นๆ ดังนั้น IRTA1 จึงน่าจะเป็นตัวชี้วัดที่จำเพาะใน MALT lymphoma และ NMZL รายงานนี้ ยังพบ IRTA1+ ใน DLBCL ได้ร้อยละ 27 แต่ยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเกิดจาก NMZL ที่กลายสภาพเป็น DLBCL หรือเกิดขึ้นเองใน DLBCL ตั้งแต่แรกที่ไม่ได้กลายสภาพมา (denovo DLBCL)

รูปแบบทางพันธุศาสตร์

ใน MALT lymphoma พบความผิดปกติของพันธุกรรมได้หลายแบบ ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละอวัยวะที่เกี่ยวข้อง คือ t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21) และ t(3;14)(p14.1;q32) ซึ่งเป็นผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ BIRC3-MALT1 และเกิด Transcription deregulation ของ BCL10, MALT1 และ FOXP1 ตามลำดับ ความถี่ของการพบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อย ดังแสดงใน Table 3 โดยจะสังเกตได้ว่า

Table 3 Frequency of genetic disorders in MALT lymphoma of various organs¹

Locations	Frequency of genetic disorders (%)			
	t(11;18)(q21;q21)	t(1;14)(p22;q32)	t(14;18)(q32;q21)	t(3;14)(p14.1;q32)
Stomach	6-26	0	1-5	0
GI tract	12-56	0-13	0	0
Ocular and orbital tissue	0-10	0	0-25	0-20
Salivary gland	0-5	0-2	0-16	0
Lungs	31-53	2-7	6-10	0
Thyroid	0-17	0	0	0-50
Skin	0-8	0	0-14	0-10

Table 4 MYD88 L265P mutations in lymphoma and related conditions^{19,21-23}

Subtypes of lymphoma	Prevalence (%) of MYD88 L265P mutation
Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia (LPL/WM)	90
Primary cutaneous large B cell lymphoma, leg type	61
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM	54
Primary central nervous B cell lymphoma	35-75
Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)	6.5-8.2 (29% in ABC subtype)
MALT lymphoma	7-9
Ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma	6.7
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)	4-5
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	2.9-4

t(11;18)(q21;q21) พบได้บ่อยที่สุด Liu และคณะ¹² รายงานการติดต่อการรักษา *H. Pylori* ด้วยยาปฏิชีวนะใน Gastric MALT lymphoma ระยะ I_E ที่มี t(11;18)(q21;q21) ถึงร้อยละ 60 และพบการกลับเป็นซ้ำในรายที่เคยรักษาหายขาดแล้ว โดยตรวจไม่พบ *H. pylori* ในช่วงที่กลับเป็นซ้ำอีก ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมทุกราย เพื่อช่วยในการตัดสินใจให้การรักษา เนื่องจาก MZL พบการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมาได้ค่อนข้างบ่อย ซึ่งทำให้แยกจาก LPL ได้ยาก การตรวจหา MYD88 L265P mutation จึงมีความสำคัญในการช่วยวินิจฉัย^{9,13} โดย MYD88 L265P mutation จะตรวจพบใน LPL ได้มากกว่าร้อยละ 90 แต่จะพบร้อยละ 6-9 ใน MALT lymphoma และร้อยละ 4-5 ใน SMZL แต่ตรวจไม่พบเลยใน NMZL¹

เซลล์มะเร็งของ MZL เชื่อว่าน่าจะเจริญมาจากบีเซลล์ในมาร์จินัลโซน (marginal zone B-cell) ซึ่งผ่านระยะเจอร์มิแนลเซ็นเตอร์มาแล้ว (post-germinal center) ในทางวิทยาภูมิคุ้มกันถือว่าเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็นเซลล์ความจำ (memory cell) ที่จะตอบสนองกับแอนติเจนที่เคยสัมผัสมาแล้วได้รวดเร็วยิ่งขึ้น ดังนั้น จึงไม่ใช่เรื่องแปลกที่ MZL มีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมาได้บ่อย

Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)

LPL พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทุกชนิดทั่วโลก¹ มักพบในผู้สูงอายุ โดยพบบ่อยที่สุดในช่วงอายุ 70 ปี สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทย พบเพียงร้อยละ 1.1 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด^{2,3} โดยมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแยกได้ยากจาก SBCL ชนิดอื่นๆ ที่อาจมีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม MZL

ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยเรื่องโลหิตจางร่วมกับต่อมน้ำเหลืองโต ตรวจพบม้ามโตร่วมด้วยได้ หรืออาจมาด้วยอาการของภาวะเลือดหนืด (Hyperviscosity syndrome) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย LPL/WM¹⁴ คือ มีอาการทางระบบประสาทซึ่งเกิดจากการที่เลือดไปเลี้ยงสมองน้อยลง เช่น เวียนศีรษะ ชัก ชีพ ตามัว หรือหมดสติได้ นอกจากนี้ยังอาจมีอาการเลือดออกผิดปกติร่วมด้วย จากการทำงานของเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกรบกวน จากการสร้างอิมมูโนโกลบูลินมากผิดปกติที่เรียกว่า ภาวะพาราโปรตีนในเลือด (Paraproteinemia) มักพบชนิด IgM บ่อยที่สุดได้มากกว่าร้อยละ 90 และพบรายงานการสร้าง IgG หรือ IgA เป็นส่วนน้อยของผู้ป่วย

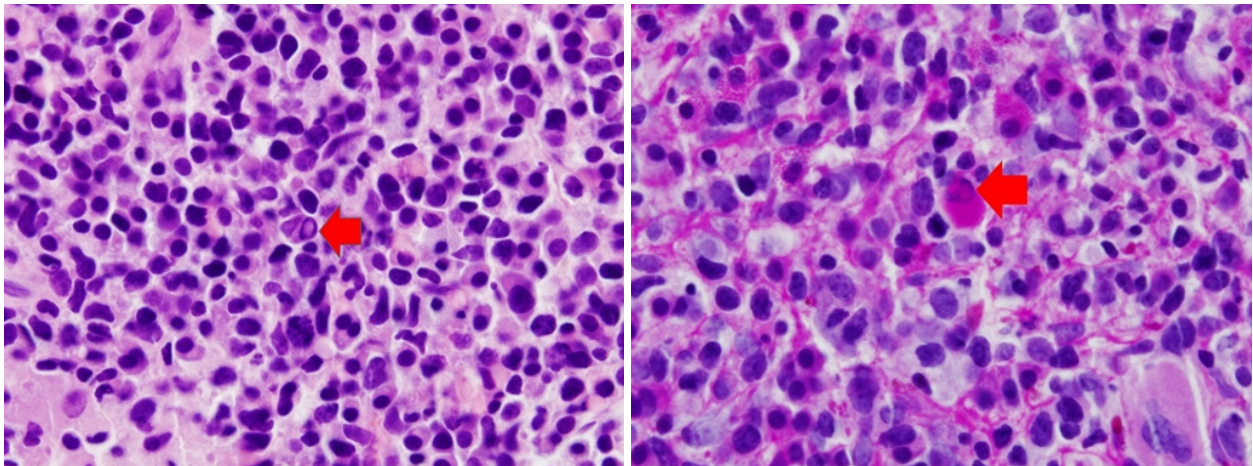


Figure 6 Lymph nodes: small lymphocytes are mixed with lymphoplasmacytoid cells and plasma cells with nuclear inclusion (arrow) (left figure) and dark pink staining on PAS (Dutcher's body) (right figure)

ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย LPL มีประวัติครอบครัว และมีรายงานพบร่วมกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Viral hepatitis C)¹⁵ ซึ่งบางรายพบว่าเมื่อรักษาไวรัสตับอักเสบบีแล้ว สามารถหายจาก LPL ได้ด้วย¹⁶ นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคมะเร็งมักมีต่อต้านตนเองหลายชนิด เช่น กลุ่มอาการโซเกร็น (Sjögren's syndrome), สเคลอโรเดอร์มา (Scleroderma) และผู้ป่วย AIHA มีความเสี่ยงต่อการเกิด LPL มากขึ้น¹⁷

สำหรับภาวะโกลบูลินขนาดใหญ่ในเลือดวอลเดินสตรอม (Waldenström macroglobulinemia, WM) มักพบในผู้ป่วย LPL ที่มีเซลล์มะเร็งในไขกระดูก และตรวจพบโกลบูลินโคลนเดี่ยวชนิด IgM

การวินิจฉัย

จุลพยาธิวิทยา

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่ตรงรูปแบบหรือเป็นแบบดั้งเดิม (Classical) ในต่อมน้ำเหลือง¹⁸ จะพบโพรงน้ำเหลือง (Lymph node sinus) ขยายจากการมีสารย้อมติดสีพีเอเอส (PAS+ material) ซึ่งก็คือโปรตีนผิดปกติของโรคนี้ แต่โดยมากตำรามักจะเน้นเรื่องการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งที่ผสมผสานกันระหว่างลิมโฟไซต์ขนาดเล็ก เซลล์ที่ดูก้ำกึ่งระหว่างลิมโฟไซต์กับเซลล์พลาสมาที่เรียกว่า เซลล์ลิมโฟพลาสมาไซโตออยด์ (Lymphoplasmacytoid cell) กับเซลล์พลาสมา ซึ่งมักจะดูกลมกลืนเป็นเนื้อเดียวกัน (Monotonous) เมื่อดูภาพจากกล้องจุลทรรศน์ด้วยกำลังขยายต่ำ เซลล์มะเร็งเหล่านี้จะแทรกกันเนื้อที่อยู่ทั่วไปหมดในต่อมน้ำเหลือง ทำให้ฟอลลิเคิลปกติลดจำนวนลง แต่ในบางครั้ง เซลล์มะเร็งอาจแทรกเข้าไปอยู่ในฟอลลิเคิล (Follicular colonization) ในกรณีที่ย้อมสี PAS จะมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยโรคนี้ เพราะมักพบอินคลูชันติดสี PAS ในนิวเคลียสของเซลล์พลาสมาที่เรียกว่า ดัทเชอร์บอดี้ (Dutcher body) (Figure 6) นอกจากนี้ ยังพบลักษณะ

ไม่จำเพาะแต่พบได้บ่อย เช่น เซลล์มาสท์ (Mast cell) และเม็ดสีฮีโมไลเดอร์อิน (Hemosiderin pigment) เพิ่มขึ้น ความยากในการวินิจฉัยโรคนี้อาจเกิดจากการที่เซลล์พลาสมาอาจเพิ่มจำนวนมากจนบดบังเซลล์มะเร็งอีก 2 ชนิดที่เหลือ หรือมีเซลล์พลาสมาน้อยมากก็ได้ ซึ่งอาจทำให้ไม่นึกถึงโรคนี้เลยขณะตรวจชิ้นเนื้อจากรอยโรคนั้น แต่เมื่อได้สืบค้นทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยมีภาวะมีพาราโปรตีนในเลือด หรือการตรวจชิ้นเนื้อจากรอยโรคอื่นๆ ในภายหลัง จึงพบลักษณะจุลพยาธิวิทยาตรงรูปแบบ อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่กล่าวไว้ข้างต้นนี้ มักจะมีปัญหาในการแยกจาก MZL ที่มีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมาได้บ่อย ทำให้วินิจฉัยได้เพียง SBCL+PCD เท่านั้น ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่จำเพาะได้จากลักษณะจุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนฟีโนไทป์ จำเป็นต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมทางพันธุศาสตร์¹⁹ ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

ในไขกระดูก จะพบเซลล์มะเร็งที่กล่าวไปแล้วทั้ง 3 ชนิดหลักแทรกกระจายอยู่ โดยสามารถพบได้หลายลักษณะ เช่น อยู่รวมกันเป็นกลุ่มก้อน (Nodular) แทรกกระจายทั่วไปปะปนกับเซลล์ปกติของไขกระดูก (Intersitital/diffuse) หรืออยู่บริเวณขอบกระดูกได้ (Paratrabecular) และเช่นเดียวกับในต่อมน้ำเหลืองอาจพบเซลล์มาสท์เพิ่มจำนวนขึ้นได้ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่น่าสนใจ คือ เซลล์พลาสมาอาจอยู่รวมกันเป็นกลุ่มแยกจากลิมโฟไซต์ได้ และบางครั้งหลังการรักษา อาจพบแต่เซลล์พลาสมาที่เป็นโคลนเดี่ยวเหลืออยู่ โดยไม่มีลิมโฟไซต์เลยก็ได้ ทำให้มีปัญหาในการวินิจฉัยแยกโรคจากโรคพลาสมาเซลล์มัลติโพลีมา (Plasma cell myeloma) หรือมัลติเพิลมัลติโพลีมา (Multiple myeloma) ได้ในบางครั้ง ประวัติการเจ็บป่วยโดยเฉพาะการวินิจฉัยเดิมและลักษณะทางคลินิก จึงมีความสำคัญมากในการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้แล้ว อาจพบเซลล์ลักษณะเดียวกันในกระแสเลือดได้ แต่ไม่มีลักษณะไซโทพลาสซึมยื่นออกมา (Cytoplasmic projection) เหมือนอย่างใน MZL

อิมมูโนฟีโนไทป์

เซลล์มะเร็งจะแสดงตัวชี้วัดของบีเซลล์ทั้งหมดคือ CD19, CD20, CD22, CD79a เช่นเดียวกับมะเร็งของบีเซลล์อื่นๆ แต่จะมีลักษณะจำเพาะ คือ ตรวจพบ sIg ชัดเจน โดยร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเป็นชนิด IgM ส่วนน้อยเป็น IgG นอกนั้นพบ IgA และ non-secretory ได้น้อยมาก ส่วนเซลล์พลาสมาจะพบการจำกัดเฉพาะอิมมูโนโกลบูลินทั้งสายหนักและเบา (Heavy chain & light chain restriction) ในไซโทพลาซึม (Figure 7) สำหรับตัวชี้วัดอื่นๆ ที่นิยมตรวจในมะเร็งของบีเซลล์ขนาดเล็ก คือ CD5, CD10, CD23 และ IgD มักให้ผลลบ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาล PLP พบ CD23+ ได้ร้อยละ 30-60 พบ CD5+ ได้ร้อยละ 10 และพบ CD10+ ได้ประมาณร้อยละ 5 Morice และคณะ²⁰ พบความแตกต่างของการแสดงออกของเซลล์พลาสมาใน LPL คือ จะพบ CD19+ ร่วมกับ CD45+ ได้น้อยมาก (18/20 ราย) ซึ่งแตกต่างจาก plasma cell myeloma โดยยังพบว่า ใน LPL ที่ไม่พบ CD19 บนผิวเซลล์พลาสมานั้น มักมี sIg เป็นชนิด IgG

รูปแบบทางพันธุศาสตร์

การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน Myeloid differentiation factor 88 (*MYD88*) ที่ตำแหน่ง 265 ซึ่งพบการเปลี่ยนจากกรดอะมิโนไลซีน (Leucine) เป็นโพรลีน (Proline) (*MYD88* L265P mutation) พบใน LPL ได้มากถึงร้อยละ 90 อย่างไรก็ตาม ไม่ได้พบจำเพาะใน LPL เท่านั้น แต่ยังสามารถพบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ ได้^{19,21-23} เช่น CLL, MZL, DLBCL ที่มีฟีโนไทป์ชนิดบีเซลล์ถูกปลุกฤทธิ์ (Activated B-cell phenotype, ABC) และโมโนโคลนัลแกมมาโมพาไธที่ที่ไม่ทราบความสำคัญชนิด IgM (IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM MGUS) เป็นต้น ดังแสดงใน Table 4

ในภาวะปกติ เมื่อถูกกระตุ้น *MYD88* จะจับกับ *IRANK1* (Interleukin-1 receptor associated kinase) และ *IRANK4*

เกิดเป็น *MYD88/IRANK* complex ซึ่งจะไปกระตุ้น mitogen-activated kinase (MAPK) และ nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเจริญและการดำรงอยู่ของเซลล์ในภาวะที่เกิดการกลายพันธุ์ของ *MYD88* gene จะทำให้เกิด *MYD88/IRANK* complex ขึ้นมากมาย เป็นผลให้มี NF- κ B activity เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มการเจริญของเซลล์ และยืดอายุของเซลล์ในเซลล์ปกติ เมื่อเกิดการกระตุ้นลักษณะดังกล่าว จะมีการควบคุมย้อนกลับจาก *TNFAIP3* ทำให้กระบวนการนั้นเกิดได้เพียงระยะเวลาสั้นๆ จึงเป็นที่สังเกตว่ากลไกการเกิดมะเร็งของ B-cell ที่มีการกลายพันธุ์ของ *MYD88* gene จะมีการหยุดชะงักของ *TNFAIP3* (disruption) ร่วมด้วย ดังที่พบใน LPL/WM และ ABC-DLBCL²⁴

การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดใน LPL เป็น single nucleotide change โดยมีการเปลี่ยนจาก proline ไปเป็น leucine ที่โคดอน 265 (L265P mutation) ดังที่ได้กล่าวแล้ว การใช้ Sanger sequencing technique ในการตรวจหา *MYD88* mutation ที่ exon 5 นับเป็นวิธีมาตรฐานวิธีหนึ่ง แต่มีข้อจำกัด คือ มีความไวต่ำ โดยหากปริมาณเซลล์มะเร็งมีน้อยกว่าร้อยละ 20 อาจตรวจหาการกลายพันธุ์ไม่พบ จากการศึกษามากกว่ามีผลลบลง (false negative) ได้ถึงร้อยละ 30-50 จึงมีการพัฒนาการตรวจหาการกลายพันธุ์นี้โดยใช้วิธี allele-specific PCR ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่ง่าย รวดเร็ว และมีความจำเพาะสูง โดยสามารถตรวจพบได้แม้มีเซลล์ผิดปกติเพียงร้อยละ 1 และการตรวจด้วยวิธีนี้ไม่พบว่ามีผลลบลงเลย คณะของผู้ทบทวนวรรณกรรมได้มีโอกาสดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับการกลายพันธุ์ *MYD88* L265P ด้วยเทคนิคดังกล่าวในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็กที่มีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา ร่วมกับมีการพอกของแอมิลอยด์ (amyloid deposition) จำนวนมาก ซึ่งพบได้น้อย ผลการศึกษาพบว่า ส่วนใหญ่ไม่พบการกลายพันธุ์ *MYD88* L265P ซึ่งแนะนำว่าจะเป็น MZL+PCD มากกว่า LPL ในกรณีที่มีการพอกของแอมิลอยด์จำนวนมาก²⁵

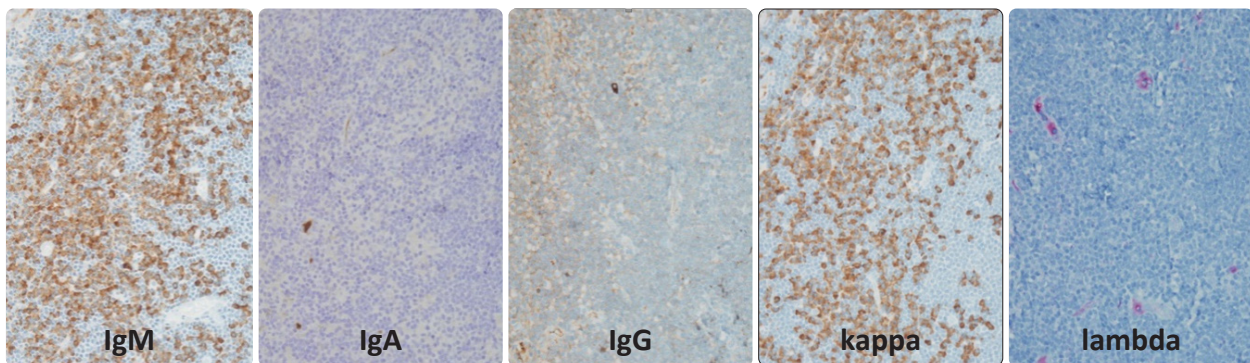


Figure 7 Cytoplasmic Ig in LPLs, mostly IgMs, in combination with light chain restriction (this case is IgM with kappa light chain restriction)

จากการศึกษากลไกการเกิดการกลายพันธุ์ดังกล่าวข้างต้น นำมาซึ่งการคิดค้นยาที่มีความจำเพาะต่อการรักษา โดยมุ่งเน้นไปยังการลดการทำงานของ NF- κ B activity ซึ่งจะทำงานโดยผ่านการส่งสัญญาณจาก Bruton kinase, IRANK1/IRANK4 และ TAK1 ปัจจุบันได้มีการอนุญาตให้ใช้ยาในกลุ่ม Bruton kinase inhibitor คือ Ibrutinib ในการรักษาผู้ป่วย WM และพบว่าตอบสนองต่อการรักษาได้ดี โดยมีการตอบสนอง (Overall response rate) ถึงร้อยละ 91 ในผู้ป่วย WM²⁶ แม้เคยผ่านการรักษาด้วยยาชนิดอื่นมาแล้ว

นอกจากเรื่อง MYD88 L265P mutation แล้วยังมีรายงานพบ CXCR4 mutation ได้ร้อยละ 28²⁷ ซึ่งจะมีอาการของโรครุนแรงกว่าและมักต้องต่อการรักษา และพบ IGVH gene rearrangement แบบ somatic hypermutation ใน LPL ได้ และยังพบ Chromosome ผิดปกติอื่นๆ ได้เช่นกัน ที่พบบ่อย คือ Deletion 6q^{28,29} พบมากกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจไขกระดูก ถึงแม้ไม่จำเพาะ แต่มักมีอาการแสดงที่รุนแรง และพบ Trisomy 4²⁹⁻³¹ ได้ประมาณร้อยละ 20 ซึ่งมีรายงานว่าอาจใช้เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยได้

เซลล์มะเร็งของ LPL เชื่อว่าเจริญมาจากบีเซลล์ระยะผ่านเจอร์มินัลเซ็นเตอร์มาแล้วและสามารถพัฒนาเป็นเซลล์พลาสมาได้ แต่ไม่มีการระบุแน่ชัดว่าเป็นกลุ่มใด ต่างจากเซลล์มะเร็งของ MZL ซึ่งได้กล่าวไปแล้ว

สรุป

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดเล็กที่มีการเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์พลาสมา (Small B-cell lymphoma with plasmacytic differentiation) ยังเป็นปัญหาในการวินิจฉัยโรคทางพยาธิวิทยาอยู่ในปัจจุบัน โดยเฉพาะในกรณีไม่สามารถตรวจหา MYD88 L265P mutation ได้ การแยกระหว่าง lymphoplasmacytic lymphoma กับ marginal zone lymphoma with plasmacytic differentiation คงต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกช่วย กล่าวคือ ถ้าตรวจพบว่ามี Waldenstrom macroglobulinemia ผู้ป่วยน่าจะเป็น lymphoplasmacytic lymphoma อย่างไรก็ดี ถ้าเป็นไปได้ ก็ควรตรวจ MYD88 L265P mutation เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคให้ถูกต้อง

หมายเหตุ: ปัจจุบัน สามารถส่งตรวจ MYD88 L265P mutation ด้วยวิธี RT-PCR โดยการเจาะไขกระดูกปริมาณ 3 มิลลิลิตร ใส่หลอดทดลองที่มีสาร EDTA ป้องกันการแข็งตัวของเลือด หรือส่งตรวจจากบล็อกชิ้นเนื้อ (Paraffin embedded specimen) โดยแบบผลชิ้นเนื้อพร้อมสไลด์แก้วพร้อมกับใบขอตรวจ ส่งตรวจที่ภาควิชาพยาธิวิทยา อาคาร 1 ชั้น 4 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ชำระค่าส่งตรวจ 4,000 บาท และรับผลตรวจใน 20 วันทำการ

เอกสารอ้างอิง

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. Lyon (France):IARC;2017.
2. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. Hum Pathol. 2004;35:224-30.
3. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. Hematol Oncol. 2018;36:28-36.
4. Ponzone M, Ferreri AJ. Bacteria associated with marginal zone lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30:32-40.
5. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: associated autoimmunity and auto-immune disorders. Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30:65-76.
6. Chacón JI, Mollejo M, Muñoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. Blood. 2002;100:1648-54.
7. Berger F, Felman P, Thieblemont C, Pradier T, Baseggio L, Bryon PA, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood. 2000;95:1950-6.
8. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1999;17:2486-92.
9. Harmon CM, Smith LB. B-cell Non-Hodgkin Lymphomas with Plasmacytic Differentiation. Surg Pathol Clin. 2016;9:11-28.
10. Piris MA, Onaindia A, Mollejo M. Splenic marginal zone lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30:56-64.
11. Falini B, Agostinelli C, Bigerna B, Pucciarini A, Pacini R, Tabarrini A, et al. IRTA1 is selectively expressed in nodal and extranodal marginal zone lymphomas. Histopathology. 2012;61:930-41.
12. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology. 2002;122:1286-94.
13. Molina TJ, Lin P, Swerdlow SH, Cook JR. Marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation and related disorder. Am J Clin Pathol. 2011;136:211-25.
14. Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Clin J Oncol Nurs. 2007;11:87-95.
15. Viswanatha DS, Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. J Clin Pathol. 2007;60:1378-83.

16. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS, et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer*. 1996;77:2604-13.
17. Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:557-67.
18. Xie Y, Vallangeon B, Liu X, Lagoo AS. Plasmacytic or lymphoplasmacytic infiltrate in lymph nodes: diagnostic approach and differential considerations. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;59:446-56.
19. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JK, Sander B, et al. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch*. 2016;468:259-75.
20. Morice WG, Chen D, Kurtin PJ, Hanson CA, McPhail ED. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol*. 2009;22:807-16.
21. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121:2051-8.
22. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121:2522-8.
23. Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, Swerdlow SH, Cook JR. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2015;28:564-74.
24. Poulain S, Roumier C, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2013;121:4504-11.
25. Sukpanichnant S, Piniyechagarn M, Pongvarin N. MYD88 L265P mutation status in small B-cell lymphoma with plasmacytic differentiation and extensive amyloid deposition. *J Hematol Transfus Med*. 2020;30:369-78.
26. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373:584-6.
27. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, Steinhilber J, Bonzheim I, Fend F, et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol*. 2015;169:795-803.
28. Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, Van Wier SA, Hernandez-Rivas JM, Gutierrez NC, et al. 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2007;136:80-6.
29. Kutáľková K, Sedlářková L, Adam Z, Ševčíková S. Gene mutations connected to Waldenström macroglobulinemia. *Vnitr Lek*. 2016;62:40-3.
30. Rivera AI, Li MM, Beltran G, Krause JR. Trisomy 4 as the sole cytogenetic abnormality in a Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;133:172-3.
31. Terré C, Nguyen-Khac F, Barin C, Mozziconacci MJ, Eclache V, Léonard C, et al. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases. *Leukemia*. 2006;20:1634-6.