

การแปลผล Paraffin Section Immunoperoxidase เพื่อบอก Phenotype ของ Malignant Lymphoma

สัญญา สุพนธินันท์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Malignant lymphoma เป็นมะเร็งที่พบบ่อยชนิดหนึ่ง และมักก่อให้เกิดปัญหาในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา โดยเฉพาะการจำแนกชนิด¹ การศึกษา phenotype ของ malignant lymphoma เป็นข้อมูลสำคัญในการจำแนกชนิดของ malignant lymphoma ใน Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL classification)² นำไปสู่ความเข้าใจในชนิดต่างๆ ของ malignant lymphoma แม้ว่าจะมีข้อจำกัดในการใช้ REAL classification ในการจำแนกชนิดของ malignant lymphoma ในประเทศไทย¹ การศึกษา phenotype ของ malignant lymphoma โดยวิธี paraffin section immunoperoxidase³ เป็นสิ่งที่กระทำได้แล้วในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลใหญ่ๆ ทั้งของภาครัฐและเอกชน ตลอดจนโรงพยาบาลศูนย์บางแห่ง ปัจจุบันการศึกษา phenotype ของ malignant lymphoma ในประเทศไทยพบการกระจายของอุบัติการณ์ของ B cell และ T cell lymphoma ใกล้เคียงกับข้อมูลจากประเทศทางตะวันตกและอเมริกา^{4,5} โดยพบ B cell lymphoma เป็นส่วนใหญ่ประมาณ 71.0%-76.9% (เฉลี่ย 74%) และพบ T cell lymphoma ประมาณ 16.2%-24.5% (เฉลี่ย 20.4%) มีน้อยรายที่ไม่สามารถบอก phenotype ได้โดยวิธี par-

affin section immunoperoxidase ประมาณ 3.9%-6.9% (เฉลี่ย 5.4%) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า paraffin section immunoperoxidase ควรจะถูกนำมาใช้ให้แพร่หลายมากขึ้นแม้ว่าจะมีข้อจำกัดอยู่บ้าง³

บทความนี้ต้องการชี้ให้เห็นถึงข้อจำกัดที่สำคัญข้อหนึ่งซึ่งพยาธิแพทย์มักถูกถามอยู่บ่อยครั้งว่า การย้อม paraffin section immunoperoxidase สามารถบอก monoclonal population ของ B cell หรือ T cell ได้หรือไม่ คำตอบคือ การย้อมด้วยเทคนิคดังกล่าวไม่สามารถบอก monoclonal population ของ lymphoid cell ได้เลย ยกเว้นในกรณีเดียวคือ การย้อมดูชนิดของ immunoglobulin (Ig) บน B cell หรือ plasma cell แล้วพบว่ามีการย้อมติด Ig เพียงชนิดเดียวจึงสามารถบอกได้ว่ามี monoclonal population ของ B cell หรือของ plasma cell (ในกรณีที่มี plasmacytic differentiation ของ B cell lymphoma หรือในกรณี plasmacytoma และ multiple myeloma⁶) ส่วนการย้อมดูว่า lymphoid cell ติด B หรือ T cell markers นั้น เพียงแต่บอกเราว่า lymphoid cell ที่ย้อมติด B cell marker แต่ละตัวนั้นเป็น B cell หรือที่ย้อมติด T cell marker แต่ละตัวนั้นเป็น T cell เท่านั้น เนื่องจาก markers ที่เราใช้นั้นเป็นเพียง common B cell lineage และ common T cell lineage markers ซึ่งได้แก่ CD20 (L-26), CD79a สำหรับ B cell และ CD3, CD43 และ CD45RO (UCHL-1) สำหรับ T cell ตามลำดับ^{3,7}

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 26 พฤษภาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 9 มิถุนายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.สัญญา สุพนธินันท์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

การพิจารณาว่ามี monoclonal population ของ lymphoid cell หรือไม่นั้นต้องอาศัยความรู้พื้นฐานทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (immunology)⁸ เมื่อ stem cell พัฒนาไปเป็น B cell นั้นจะมี rearrangement ของ Ig gene ทำให้เกิดการสร้าง Ig เมื่อโมเลกุลของ Ig ปรากฏอยู่ที่ผิวของ B cell นั้นจะได้ mature B cell B cell clone หนึ่งจะสร้าง Ig เพียงชนิดเดียวเท่านั้นซึ่งประกอบด้วย heavy chain ชนิดเดียว และ light chain ชนิดเดียว ดังนั้น B cell ที่มาจาก clone เดียวกันที่มี Ig ประกอบด้วย gamma heavy chain และ kappa light chain ก็จะตรวจพบโดยการย้อม paraffin section immunoperoxidase ว่าย้อมติด immunoglobulin G (IgG) และ kappa light chain เหมือนกัน โดยย้อมไม่ติด IgA, IgM หรือ lambda light chain (การย้อมดูชนิดของ Ig โดย paraffin section immunoperoxidase นิยมใช้เพียง antibodies (Ab) ต่อ IgG, IgA, IgM, kappa และ lambda light chains เท่านั้น ไม่นิยมดูเรื่องของ IgD และ IgE เพราะ Ig สองชนิดหลังนี้พบน้อยมาก)

ข้อควรระวังในเรื่องของการพิจารณา monoclonal B cell population มีดังนี้ :-

1) B cell หรือ plasma cell ที่ย้อมติด Ig ชนิดเดียวกัน ไม่ได้หมายความว่าเซลล์นั้นมาจาก clone เดียวกัน (สังเกตว่าแตกต่างจากประโยคที่เขียนไว้ในย่อหน้าที่แล้ว) ความรู้พื้นฐานทางวิทยาภูมิคุ้มกัน บอกให้เราทราบว่า Ig ที่สร้างจาก clone เดียวกันจะมี hypervariable region เหมือนกัน⁹ (ซึ่ง paraffin section immunoperoxidase ไม่สามารถ evaluate ได้) ดังนั้น Ig ชนิด IgG-kappa ซึ่งพบมากที่สุดในการตรวจ serum Ig ถูกสร้างมาจาก plasma cell ที่พัฒนามาจาก clone ของ B cell จำนวนมากมาย (polyclonal) โดยจะพบว่าแต่ละ Ig ซึ่งมาจาก clone ต่างกันจะมี hypervariable region ที่ต่างกัน เมื่อเป็นเช่นนั้นในทางปฏิบัติบอกได้อย่างไรว่า lymphoma ชนิดนี้เป็น B cell phenotype

และย้อมติด monoclonal Ig คำตอบก็คือเราใช้ผลการตรวจ histology ประกอบในการแปลผล paraffin section immunoperoxidase ร่วมกับความรู้พื้นฐานที่ว่า neoplasm ส่วนใหญ่เป็น monoclonal process ดังนั้น ถ้าพบว่าเป็น malignant lymphoma จากการตรวจดูสไลด์ที่ย้อมสี hematoxylin & eosin (H&E) ก็จะตรวจพบว่า lymphoma cell เหล่านั้นย้อมติด B cell marker และ Ig ชนิดเดียว เช่นติดเฉพาะ IgG และ kappa light chain โดยให้ผลลบต่อการย้อมดู T cell marker, histiocyte marker ตลอดจน IgA, IgM และ lambda light chain แต่ถ้าไม่แน่ใจว่าเป็น lymphoma หรือไม่ เช่นอาจจะเป็นเพียง lymphoproliferative disorder แล้วพบว่า lymphoid cell ส่วนใหญ่อย้อมติด B cell marker และ Ig ชนิดเดียว ในการณิเช่นนี้ผลการย้อม paraffin section immunoperoxidase เพิ่มน้ำหนักให้การวินิจฉัยไปทาง lymphoma มากกว่า lymphoproliferative disorder แต่ถ้าพบว่า lymphoid cell ส่วนใหญ่ติด B cell marker แต่ย้อมติด Ig มากกว่า 1 ชนิด โดยเฉพาะมีทั้งที่ติด kappa และที่ติด lambda light chain ในการณิเช่นนี้อาจสับสนที่จะเป็น lymphoma แทบจะเป็นไปไม่ได้เลย ควรที่จะให้การวินิจฉัยเป็น lymphoproliferative disorder (มี rare case ของ lymphoma ที่พบว่ามี Ig มากกว่า 1 ชนิด เช่น มีทั้ง IgM, IgG แต่พวกนี้จะมีเพียง light chain ชนิดเดียว อธิบายได้โดยเรื่องของ isotype switching ของ Ig⁹)

2) จำนวน plasma cell ที่ย้อมติด IgG, IgA, IgM, kappa และ lambda light chains นั้นแตกต่างกัน โดยทั่วไปมักพบการกระจายชนิดของ Ig และ light chain ใกล้เคียงกับใน serum กล่าวคือ พบ IgG มากกว่า IgA และ IgM พบ kappa มากกว่า lambda light chain (kappa:lambda ประมาณ 2:1) แต่ในบางตำแหน่งอาจมีการกระจายผิดไปจากนี้เช่นพบ IgA มากใน plasma cell ที่อยู่ตามเยื่อผิวต่างๆ เช่น ระบบทาง

เดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น⁶

3) การย้อมดู Ig มักมีปัญหาของเรื่อง background สูง ทำให้แปลผลยาก ต้องพยายามแก้ไขโดยเฉพาะเรื่องของ dilution ของ Ab ที่ใช้ย้อมและเรื่อง digestion time ให้ดี

4) B cell lymphoma บางรายที่มี plasmacytic differentiation พบว่าย้อมติด Ig ชนิดเดียวใน cytoplasm ของ plasma cell เท่านั้น ขณะที่ lymphoma cell ย้อมติดน้อยมากหรือไม่ติดเลย ในทางตรงข้าม มี B cell lymphoma บางรายที่พบว่า lymphoma cell ย้อมติด Ig ชนิดเดียว แต่จะมี reactive (polyclonal) plasma cell ปะปนอยู่

5) Light chain restriction คือการย้อมติดเฉพาะ light chain ชนิดเดียว มักใช้ในการ screen ดูว่า ถ้าเป็น B cell lymphoma จะมีการย้อมติด monoclonal Ig หรือไม่ ซึ่งถ้าย้อมติด light chain เพียงชนิดเดียว มักจะสรุปกันว่าตรวจพบ light chain restriction แสดงว่ามี monoclonal B cell population ดังที่กล่าวไว้แล้วในตอนท้ายของข้อ 1 การสรุปเช่นนี้จะใช้ได้เมื่อมีการดูสไลด์ H&E แล้วให้เป็น lymphoma เท่านั้น แต่ถ้าดูสไลด์ H&E แล้วสงสัยเป็น lymphoma แต่แยก lymphoproliferative disorder ไม่ได้ั้น ในกรณีที่ย้อมติด light chain ชนิดหนึ่งมากกว่าอีกชนิดหนึ่ง ควรที่จะย้อมดู IgG, IgA และ IgM ต่อ เพื่อดูว่ามีการย้อมติดชนิดหนึ่งชนิดใดมากกว่าชนิดอื่นหรือไม่ สมมติย้อมได้ IgA-lambda มากกว่าชนิดอื่น จะให้นำหนักในการวินิจฉัย lymphoma มากขึ้น แต่ถ้าย้อมได้ทั้ง IgG, IgA และ IgM โดยที่ย้อมติด lambda มากกว่า kappa light chain ไม่สามารถวินิจฉัยเป็น lymphoma ควรให้การวินิจฉัยเป็น lymphoproliferative disorder หรือแม้แต่ reactive states⁹

6) ควรทราบไว้ว่า การตรวจดู monoclonal B cell population โดยการดูชนิดของ Ig ด้วยเทคนิค paraffin section immunoperoxidase จะพบได้ประมาณ 20%

ของ B cell lymphoma เท่านั้น เพราะเทคนิคนี้ไม่สามารถตรวจดู surface Ig ได้^{3,7}

ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในตอนต้น เราไม่สามารถตรวจดู monoclonal T cell population ได้เลยโดย paraffin section immunoperoxidase จากความรู้พื้นฐานทางวิทยาภูมิคุ้มกัน⁸ เมื่อ stem cell พัฒนาไปเป็น T cell นั้น จะมี rearrangement ของ T cell receptor (TCR) gene ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิด stem cell ได้มี rearrangement ของ TCR gene ชนิด gamma-delta จะพัฒนาไปเป็น large granular lymphocyte ซึ่งพบประมาณ 5-10% ใน circulating lymphocyte ในคนปกติ stem cell ได้มี rearrangement ของ TCR gene ชนิด alpha-beta จะพัฒนาไปเป็น helper หรือ cytotoxic T cell ต่อไปใน thymus helper (CD4+) T cell ที่เจริญมาจาก clone เดียวกันจะมี TCR rearrangement ที่เหมือนกัน ดังนั้น helper T cell ใน circulation ของคนเราแม้ว่าจะมี CD4+ เหมือนกันแต่มาจาก clone ที่แตกต่างกันมากมาย ซึ่งมี TCR rearrangement ที่แตกต่างกัน cytotoxic (CD8+) T cell ก็มีลักษณะดังกล่าวเช่นกัน การย้อมดู marker ของ T cell จึงไม่ได้ช่วยบอกเรื่องของ monoclonal population ยกเว้นในกรณีที่ใช้ flow cytometry หรือการย้อมดู 2 markers พร้อมกัน in imprint preparation เพื่อดูว่ามี abnormal หรือ aberrant phenotype หรือไม่ เช่น double positive (CD4+ CD8+) หรือ double negative (CD4- CD8-) หรือมีการสูญหายไปของ common T cell lineage marker บางชนิดไป เช่น CD2 หายไป CD5 หายไป หรือ CD7 หายไป เป็นต้น การพบ abnormal หรือ aberrant phenotype ใน T cell ส่วนใหญ่อาจจะบ่งชี้ได้ว่า T cell เหล่านั้นมาจาก clone เดียวกัน^{3,7}

ข้อควรระวังในเรื่องของการพิจารณา monoclonal T cell population มีดังนี้ :-

1) ในเมื่อเราไม่สามารถใช้ paraffin section immunoperoxidase ในการบอก monoclonal T cell

population ได้ (ยกเว้นในกรณีที่สามารถย้อมดู CD4 และ CD8 ได้พร้อมกันในสไลด์เดียวโดยใช้เทคนิค two color)^{3,7} การแปลผลไว้ในรายงานจึงไม่ควรเขียนว่า ย้อมได้ monoclonal T cell population เมื่อเป็นเช่นนั้นในทางปฏิบัติบอกได้อย่างไรว่า lymphoma ชนิดนี้เป็น T cell phenotype คำตอบก็คือ เราอาศัยผลการตรวจ histology ประกอบในการแปลผล paraffin section immunoperoxidase ดังนั้นถ้าพบว่าเป็น malignant lymphoma จากการตรวจดูสไลด์ H&E จะตรวจพบว่าเป็น lymphoma cell เหล่านั้นติด T cell marker โดยให้ผลลบต่อการย้อมดู B cell marker, histiocyte marker และ Ig แต่ถ้าไม่แน่ใจว่าเป็น lymphoma ขณะที่ตรวจพบ atypical lymphoid cells จำนวนมากพอสมควร เวลาดูสไลด์ H&E การย้อมติด T cell marker เป็นส่วนใหญ่ใน atypical lymphoid cells เหล่านั้น โดยที่ atypical lymphoid cells เหล่านั้นย้อมไม่ติด B cell หรือ histiocyte marker เลย ผลการย้อมนี้ก็จะต้องสนับสนุนการวินิจฉัยเป็น lymphoma แต่ถ้าไม่แน่ใจว่าเป็น lymphoma โดยที่มี atypical lymphoid cell น้อยมากหรือไม่เลย การย้อมติด T cell marker มากกว่า B cell หรือ histiocyte marker บน lymphoid cell เหล่านั้น เพียงแต่บอกว่าเซลล์เหล่านั้นส่วนใหญ่เป็น T cell ในกรณีเช่นนี้ไม่สามารถแยก reactive process หรือ lymphoproliferative disorder ออกไปได้ ถ้าต้องการพิสูจน์ว่าเป็นเรื่องของ T cell lymphoma จะต้องพิสูจน์ว่ามี abnormal หรือ aberrant phenotype ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว หรือมี clonal rearrangement ของ TCR gene โดยวิธีทาง molecular genetics เท่านั้น

2) ในปัจจุบันมี Ab ต่อ TCR ชนิดต่างๆ ให้ใช้ได้ใน paraffin section immunoperoxidase การย้อมดังกล่าวไม่ได้ช่วยบอก monoclonal T cell population เลย การย้อมติด TCR ชนิด beta บน lymphoid cell ส่วนใหญ่เป็นเรื่องปกติของ T cell เพราะส่วนใหญ่จะมี rearrangement ของ TCR ชนิด alpha-beta อยู่

แล้ว การแปลผลจึงขึ้นอยู่กับการดูสไลด์ H&E ถ้าดูแล้วเป็น lymphoma การย้อมติด TCR ชนิด beta บน lymphoma cell ส่วนใหญ่ โดยให้ผลลบต่อการย้อม TCR ชนิด gamma, B cell และ histiocyte marker ทำให้บอกได้ว่า lymphoma ชนิดนี้เป็น T cell phenotype โดยเป็นชนิดที่มี TCR ชนิด alpha-beta หรือถ้า lymphoma cell ย้อมติด TCR ชนิด gamma โดยให้ผลลบต่อ TCR ชนิด beta, B cell และ histiocyte markers ทำให้บอกได้ว่า lymphoma ชนิดนี้เป็น T cell phenotype โดยเป็นชนิดที่มี TCR ชนิด gamma-delta (เช่นใน hepatosplenic gamma-delta T cell lymphoma)^{2,7} แต่ถ้าดูสไลด์ H&E แล้วมี lymphocyte จำนวนมากแต่ตรวจพบ atypical lymphoid cell น้อยมาก การย้อมติด TCR ชนิดใดชนิดหนึ่งมากกว่าชนิดอื่นตลอดจน B cell และ histiocyte markers ไม่สามารถแยก reactive process หรือ lymphoproliferative disorder ออกไปได้ ในกรณีเช่นนี้จะต้องอาศัยการพิสูจน์ว่ามี abnormal หรือ aberrant phenotype หรือมี clonal rearrangement ของ TCR gene โดยวิธีทาง molecular genetics เท่านั้น

3) ถึงแม้ T cell ที่มี rearrangement ของ TCR gene ชนิด gamma-delta จะมีน้อยเพียง 5-10% ของ circulating lymphocyte การพบ T cell ชนิดนี้ (large granular lymphocyte) เพิ่มขึ้นจำนวนมากไม่ได้หมายถึง lymphoproliferative disorder เสมอไป เนื่องจากเซลล์ชนิดนี้เกี่ยวข้องกับ non-specific immune response ดังนั้นอาจพบเซลล์ชนิดนี้เพิ่มขึ้นได้มากใน reactive process บางชนิด เช่น tuberculosis หรือเป็น reaction ต่อ internal malignancy^{7,8}

สรุป

การแปลผล paraffin section immunoperoxidase เพื่อบอก phenotype ของ malignant lymphoma มีความสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยและการ

จำแนกชนิดของ malignant lymphoma นำไปสู่ความเข้าใจในโรคนี้อีกขึ้น พยาธิแพทย์ต้องตระหนักถึงความสำคัญของ histology ที่ได้จากการตรวจดูสไลด์ H&E ร่วมในการแปลผล paraffin section immunoperoxidase บทความนี้ได้แสดงให้เห็นว่า การตรวจดู histology นั้นเป็นเรื่องสำคัญมากในการวินิจฉัยโรคทางโลหิตวิทยา (histologic examination is the gold standard in making a diagnosis in hematopathology) ช่วยให้แปลผลเพื่อบอก phenotype ของ malignant lymphoma ได้ถูกต้อง (แผนภูมิที่ 1) นอกจากนี้ความรู้พื้นฐานทางวิทยาภูมิคุ้มกัน จะทำให้การตรวจหา monoclonal population ของ B cell และ T cell เป็นไปได้บ้างโดยวิธี paraffin section immunoperoxidase สำหรับในภาคผนวก ผู้เขียนได้ให้คำแนะนำในการเขียนรายงานทางพยาธิวิทยาเกี่ยวกับการแปลผล paraffin section immunoperoxidase เพื่อบอก phenotype ของ malignant lymphoma

ภาคผนวก

ข้อแนะนำในการเขียนรายงานทางพยาธิวิทยาเกี่ยวกับการแปลผล paraffin section immunoperoxidase เพื่อบอก phenotype ของ malignant lymphoma

ถ้าให้เป็น malignant lymphoma จากการดูสไลด์ H&E สามารถเขียนรายงานเกี่ยวกับการแปลผล phenotype ดังนี้ :-

B cell lymphoma

Paraffin section immunoperoxidase demonstrates that the lymphoma cells mark as B cells by CD20 (L-26). They do not mark with T cell marker (CD45RO or UCHL-1), histiocyte marker (CD68 or KP-1), kappa or lambda light chains. These results support the histologic diagnosis of malignant lymphoma and indicate a B cell phenotype แต่ถ้า B-cell lymphoma นี้ติดเฉพาะ

IgG-lambda ก็สามารถเขียนรายงานว่า "... The lymphoma cells mark as B cells by CD20 (L-26) and bear monoclonal IgG-lambda. They do not mark with T cell marker (CD45RO or UCHL-1), histiocyte marker (CD68 or KP-1), IgA, IgM, or kappa light chain ..."

T cell lymphoma

Paraffin section immunoperoxidase demonstrates that the lymphoma cells mark as T cells by CD45RO (UCHL-1). They do not mark with B-cell marker (CD20 or L-26), histiocytic marker (CD68 or KP-1), kappa or lambda light chains. These results support the histologic diagnosis of malignant lymphoma and indicate a T cell phenotype. (ในปัจจุบัน T cell marker ที่นิยมใช้มี 3 ตัวคือ CD45RO (UCHL-1), CD3 และ CD43 ในบางแห่งนิยมใช้ CD3 มากกว่า เพราะมีความไวในการย้อมติดดีกว่า)

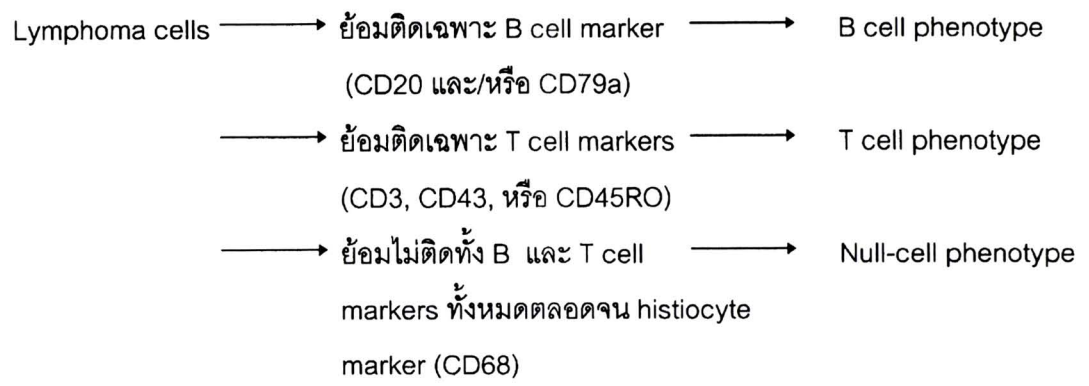
แต่ถ้าดูสไลด์ H&E แล้วยังไม่สามารถแยกโรค malignant lymphoma ออกไปได้ เช่น ให้การวินิจฉัยว่า "Abnormal dense lymphoid infiltration, malignant lymphoma cannot be excluded." การแปลผลควรเขียนในลักษณะต่อไปนี้ :-

Paraffin section immunoperoxidase demonstrates predominant T cells among the lymphoid cells by CD45RO (UCHL-1). Only few scattered B cells are noted by CD20 (L-26). Histiocytes are highlighted by CD68 (KP-1). Plasma cells are polyclonal by IgG, IgA, IgM, kappa, and lambda light chains.

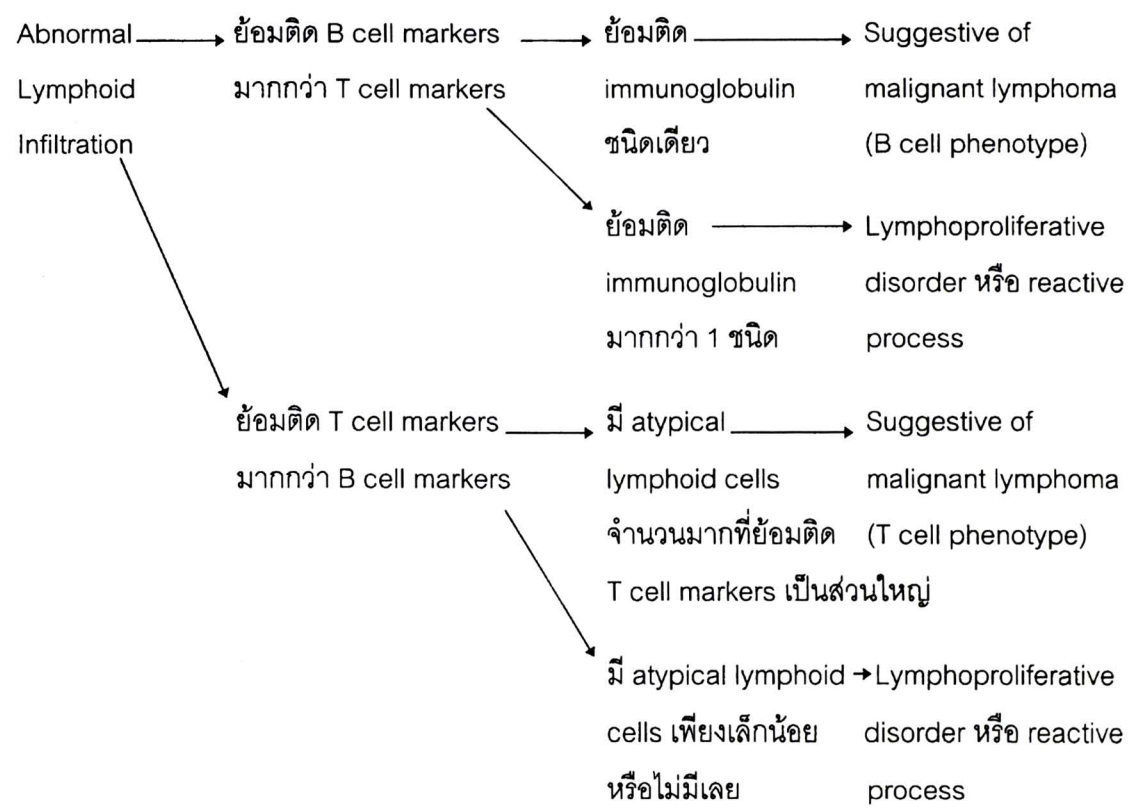
These results in conjunction with histologic findings suggest a T cell lymphoproliferative disorder. Malignant lymphoma, however, cannot be excluded. Rebiopsy for more tissue is

แผนภูมิที่ 1 การแปลผล paraffin section immunoperoxidase เพื่อบอก phenotype ของ malignant lymphoma

ในกรณีที่ Histologic examination แสดงว่าเป็น malignant lymphoma



ในกรณีที่ Histologic examination ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น malignant lymphoma และไม่สามารถแยกโรคออกไปได้ (malignant lymphoma cannot be excluded)



needed for making a definite diagnosis. Hematologic work-up is highly recommended.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณอัคราพร ธรรมวุฒิสาร และ คุณวรรณพร สตะเวทิน ที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. สัญญา สุขพนิตนันท์. การจำแนกชนิดของ malignant lymphoma ทางโลหิตวิทยาวิทยา. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:39-57.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
3. สัญญา สุขพนิตนันท์. New techniques in hematology diagnosis: immunophenotypic study in pathology ใน: ธานีรินทร์ อินทกำธรชัย (บรรณาธิการ). โลหิตวิทยาก้าวหน้า 1998, กรุงเทพฯ :สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2541:69-80.
4. Sukpanichnant S, Sonakul D, Piankijagum A, et al.

Malignant lymphoma in Thailand. The changing status from a histopathologic and immunophenotypic analysis of 425 cases at Siriraj Hospital. Cancer (in press).

5. Intragumtornchai T, Wannakraij P, Chaimongkol B, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Thailand. A retrospective pathologic and clinical analysis of 1391 cases. Cancer 1996;78:1813-9.
6. Sukpanichnant S, Cousar JB, Leelasiri A, Graber SE, Greer JP, Collins RD. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. Hum Pathol 1994;25:308-18.
7. Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
9. Swerdlow SH, Sukpanichnant S, Glick AD, Collins RD. Reactive states in lymph nodes resembling lymphoma or progressing to lymphomas. A selective review. Mod Pathol 1993;6:378-91.



หมี เอ

เชื่อมั่นในตนเอง ไม่ชอบแสดงความคิดเห็นที่ขัดแย้งกับผู้อื่นรักสวยรักงาม
รสนิยมในการแต่งกายดีเลิศ รักใคร่รักจริงทั้งสี่ห้องหัวใจ หากรักเปลี่ยนเป็นช้ำ จะสัดทิ้ง
ไปได้ด้วยความเข้มแข็งถึงแม้หน้าคดกโน ก็ไม่ต้องการให้ใครมาสงสาร

อาชีพที่เหมาะสม ชายควรรับราชการ หญิงเป็นนักเศรษฐศาสตร์ชั้นเยี่ยม



หมี บี

นิสัยร่าเริง รักอิสระ สังคมเก่งทำงานเก่งมีประสิทธิภาพ เป็นคนใจกว้าง แค่นี้
เดียว และกล้าแสดงความคิดเห็น จริงจังกับความรักมาก รักใคร่รักจริงแน่วแน่ไม่เสื่อมคลาย

อาชีพที่เหมาะสมกับท่านคือศิลปิน นักประพันธ์ หรือผู้สื่อข่าวหากทำงานใน
องค์กรใหญ่ มีโอกาสถึงระดับผู้บริหาร



หมี โอ

มีความสุขรอบคอบ คัดเลือกใจด้วยเหตุผลการกระทำทุกอย่างตั้งอยู่บนความ
จริงถื่อคิ สิบปากว่า ไม่เท่าตาเห็นความโอบอ้อมอารี รักเพื่อนพ้องเป็นห่วงจับบัญชาที่
เป็นที่โปรดปรานของเจ้านาย

อาชีพควรเป็นทนายความหรือผู้ตรวจสอบบัญชีหรืองานที่มีความมั่นคงมาก ๆ



หมี เอบี

มีอารมณ์อ่อนไหว คิดมาก ขณะเดียวกันมีความคิดกว้างไกลชนิดที่คนอื่น ๆ
คิดไม่ทัน แต่เป็นคนมีใจเมตตาเห็นใจในความทุกข์ของผู้อื่น ชอบช่วยเหลือผู้อื่นรัก
ใคร่รักสุดซึ้งหัวใจ เกือบใครเกลียดเขากะระดูดำ

อาชีพที่เหมาะสมน่าจะเป็นนักประดิษฐ์คิดค้นเพราะมีความอัจฉริยะอยู่