

บทความพิเศษ

การจำแนกชนิดของ Malignant Lymphoma ทางโลหิตพยาธิวิทยา

สัญญา สุขพนิชนันท์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Malignant lymphoma จัดเป็นปัญหาสำคัญในแง่ของการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาและการจำแนกชนิดทางโลหิตพยาธิวิทยามานาน อาจนับได้ว่ามีมาตั้งแต่แรกที่มีคำว่า “malignant lymphoma” เกิดขึ้นมาบนโลกนี้ (Virchow เป็นคนแรกที่ใช้ “lymphoma” ในปี ค.ศ. 1858¹ และ “lymphosarcoma” ในปี ค.ศ. 1863 สำหรับมะเร็งของ lymphoreticular tissue² ส่วน Billroth เป็นคนแรกที่เสนอ “malignant lymphoma” ในปี ค.ศ. 1871³) Willis เคยปรารภไว้ในบท The tumours of lymphoid tissue ที่ตนได้เขียนไว้ในหนังสือ Pathology of Tumors ในปี ค.ศ. 1948 เกี่ยวกับความยุ่งยากในการทำ ความเข้าใจ malignant lymphoma ดังนี้ “nowhere in pathology has a chaos of names so clouded clear concept as in the subject of lymphoid tumors”⁴

ในแง่ของการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโดยเฉพาะในงานบริการด้านพยาธิวิทยาคลยกรรม (surgical pathology) ของพยาธิแพทย์ malignant lymphoma มักเป็นปัญหาเสมอในการวินิจฉัยแยกโรคจาก reactive states และเนื้องอกต่างๆ⁵⁻⁷ ซึ่งจะไม่ขอก้าวในรายละเอียด แต่ขอเน้นให้เห็นถึงความสำคัญในเรื่องนี้ ในฐานะของโลหิตพยาธิแพทย์ที่ได้รับการปรึกษาในรายที่สงสัยว่าเป็น

malignant lymphoma มีโอกาสได้บ่อยที่พบ reactive states เช่น drug reaction หรือเนื้องอกโดยเฉพาะ metastatic tumor หรือแม้แต่ leukemic infiltration เลียนแบบลักษณะทางจุลกายวิภาคของ malignant lymphoma ปัญหาเหล่านี้มักจะแก้ไขได้เป็นส่วนใหญ่ในการวินิจฉัยให้ถูกต้อง โดยสไลด์ที่ตัดได้บาง ย้อมสีได้ดี บางรายจำเป็นต้องย้อมพิเศษเพื่อตรวจหาเชื้อโรคบางชนิด เช่น acid fast bacilli เชื้อรา หรือสารจำเพาะบางชนิด เช่น mucin, melanin pigment เป็นต้น ซึ่งทางพยาธิวิทยาเรียกการย้อมพิเศษเหล่านี้ว่า “histochemistry” สำหรับการย้อมพิเศษโดยใช้ antibody ตรวจหา antigen ที่จำเพาะในเนื้อเยื่อตัดบางบนสไลด์นั้น ทางพยาธิวิทยาเรียกว่า “immunohistochemistry” โดยมักมักใช้เนื้อเยื่อจาก paraffin embedded tissue (ที่มักเรียกกันง่ายๆ ว่า “paraffin block” หรือ “tissue block”) และใช้วิธี immunoperoxidase จึงอาจเรียกว่า “paraffin section immunoperoxidase” (บางคนอาจเรียกสั้นๆ ว่า “immunoperoxidase” ขณะที่บางคนเรียก “immunostaining”) การย้อมพิเศษด้วย “immunohistochemistry” โดยเฉพาะ “paraffin section immunoperoxidase” นี้มีประโยชน์มาก เป็นวิธีที่โลหิตพยาธิแพทย์ในไทยใช้ในปัจจุบันเพื่อตรวจหา phenotype ของ malignant lymphoma ที่เรียกอีกชื่อว่า “immunophenotypic study” รายละเอียดในเรื่องนี้ได้เขียนไว้แล้วในหนังสือโลหิตวิทยาก้าวหน้า 1998⁸ ข้อมูลทางคลินิกที่ให้น่าสนใจในแง่การตรวจวินิจฉัยมีความสำคัญมากเช่นกัน

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 10 เมษายน 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 เมษายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.สัญญา สุขพนิชนันท์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ถนนพราวณก บางกอกน้อย กทม. 10700

สำหรับพยาธิแพทย์ในการวินิจฉัยโรคให้ถูกต้องแม่นยำ

เมื่อพยาธิแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเป็น malignant lymphoma แล้วประเด็นต่อไปคือ การจำแนกชนิดของ malignant lymphoma ว่าเป็นชนิดใด อย่างน้อยควรบอกได้ว่าเป็น Hodgkin's disease (HD) หรือ non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ซึ่งโลหิตแพทย์ต้องการทราบในเบื้องต้น เพราะจากข้อมูลทางคลินิก ตลอดจนผลการรักษาที่ผ่านมาทั้งในไทยและต่างประเทศ เชื่อว่า HD แตกต่างจาก NHL (แต่ข้อมูลการศึกษาในช่วงหลัง ๆ พบหลักฐานว่าเซลล์ต้นกำเนิดส่วนใหญ่ของ HD อาจเป็น lymphoid cell ในทำนองเดียวกับ NHL⁹ ในอนาคตอาจจะต้องมีการพิจารณากันใหม่ว่าจะคงเรียก HD และ NHL อยู่อีกหรือไม่ แต่จะขอข้ามประเด็นนี้ไปก่อน เพราะในปัจจุบันยังให้แบ่งเป็น HD และ NHL อยู่) ถ้าให้การวินิจฉัยเป็น HD ได้แล้วมักไม่มีปัญหาในการจำแนกชนิด เพราะยังคงใช้ Rye Classification¹⁰ ซึ่งดัดแปลงมาจาก Lukes & Butler Classification ในปี ค.ศ. 1966¹¹ โดยแบ่งออกเป็น 4 ชนิดคือ lymphocyte predominance, nodular sclerosis, mixed cellularity และ lymphocyte depletion ปัญหาที่จะเกิดขึ้น (ถ้าจะมี) มักเกิดจากการได้ชิ้นเนื้อมาตรวจน้อยหรือส่งชิ้นเนื้อเพื่อทำเป็นสไลด์น้อยไป ทำให้วินิจฉัย HD บางชนิดไม่ได้ โดยเฉพาะ nodular sclerosis ขณะที่ให้การวินิจฉัย mixed cellularity มากกว่าความเป็นจริง เนื่องจาก HD รายใดที่มีลักษณะทางจุลกายวิภาคไม่เข้ากับ lymphocyte predominance, nodular sclerosis หรือ lymphocyte depletion จะถูกจัดไว้ใน mixed cellularity ตามที่กำหนดไว้ใน Classification ปัญหาในการแยกระหว่าง HD กับ NHL อันที่จริงแล้วเป็นปัญหาสำคัญปัญหาหนึ่ง เนื่องจาก Reed-Sternberg like cell พบได้ใน NHL หลายชนิด ทั้งที่เป็น B cell หรือ T cell lymphoma โดยเฉพาะอย่างยิ่ง anaplastic large cell lymphoma ในกรณีที่มีปัญหามักจำเป็นต้องอาศัย immunophenotypic

study⁹ มีข้อที่น่าสังเกตจากการศึกษา malignant lymphoma ใน รพ.ศิริราช ซึ่งได้มีการศึกษา 2 ช่วงเวลา คือช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2500-2514 โดย อนงค์ เพียรกิจกรรม และคณะ¹² และช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2536-2538 โดย สัญญา สุขพนินันท์ และคณะ¹³ ปรากฏว่าพบ HD น้อยลงเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาที่ได้จากช่วงเวลาดังสอง โดยพบ HD ลดลงจาก 28.9% ของ malignant lymphoma ทั้งหมด 1,095 ราย ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2500-2514 เหลือเพียง 8.5% ของ malignant lymphoma ทั้งหมด 425 ราย ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2536-2538 แต่เนื่องจากไม่มีสไลด์เก่าให้ทบทวนได้ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการที่พบ HD น้อยลงในช่วงเวลาที่ผ่านมาเป็นเพราะอุบัติการณ์ของ HD ลดลงหรือเป็นเพราะในปัจจุบันมี immunophenotypic study ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรกระหว่าง HD กับ NHL ได้ดีมากขึ้น

การจำแนกชนิดของ NHL มีความยุ่งยากอย่างมาก มีการเปลี่ยนแปลงมาตามยุคสมัย ตามความรู้ที่ได้เพิ่มขึ้นจากการศึกษาอย่างกว้างขวางและลึกซึ้ง ในยุคที่ความรู้ทางวิทยามิคุ่มกัน (immunology) ยังไม่ได้รับการพัฒนา การจำแนกชนิดของ NHL อาศัยลักษณะทางจุลกายวิภาคของ NHL เท่านั้น ในปี ค.ศ. 1942 Gall และ Mallory¹⁴ ได้จำแนกชนิดของ NHL ออกเป็น 3 ชนิดคือ follicular lymphoma (อยู่เป็นกลุ่มก้อน), lymphosarcoma (เซลล์ขนาดเล็ก) และ reticulum cell sarcoma (เซลล์ขนาดใหญ่) โดยมีความร้ายแรงของโรคจากน้อยไปหามากตามลำดับ ต่อมาในปี ค.ศ. 1966 Rappaport¹⁵ ได้เสนอการจำแนกชนิดของ NHL ตามลักษณะของเซลล์ออกเป็น 2 ชนิดคือ lymphocytic cell สำหรับเซลล์ขนาดเล็กและกลาง histiocytic cell สำหรับเซลล์ขนาดใหญ่ซึ่งในขณะนั้น Rappaport เชื่อว่าเป็น histiocyte มากกว่าเป็น reticulum cell นอกจากนี้ยังจำแนกลักษณะของ lymphocytic cell ออกเป็น 3 ชนิดคือ well-differentiated, poorly-differentiated

และ undifferentiated. Rappaport ยังใช้ลักษณะการกระจายของเซลล์ในการจำแนกชนิดด้วยว่าอยู่กันเป็นก้อน (nodular) หรือกระจายทั่วไปหมด (diffuse) ในขณะนั้น lymphoblastic lymphoma ถูกจัดอยู่ใน poorly-differentiated lymphocytic type และ Burkitt's lymphoma ถูกจัดไว้ใน undifferentiated type ต่อมาในปี ค.ศ. 1976 ได้รับการดัดแปลง (modified Rappaport classification)^{16,17} โดยแยก lymphoblastic lymphoma ออกมาเป็นเอกเทศ และ nodular lymphoma พบใน NHL 3 ชนิดเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่า มี NHL ที่เป็น lymphocytic type ที่ไม่สามารถจัดอยู่ใน well-differentiated หรือ poorly-differentiated ได้ จึงจัดไว้เป็นกลุ่ม intermediate differentiation (ตารางที่ 1) modified Rappaport classification เป็นที่แพร่หลายอย่างมาก เนื่องจากจำแนกได้ง่ายและใช้ได้ผลค่อนข้างดีทางคลินิก ในประเทศไทยเองก็นิยมใช้มาจนถึงปี พ.ศ. 2530 ที่เปลี่ยนมาใช้ Working Formulation

ต่อมาเป็นยุคของความรู้ความเข้าใจทางวิทยาภูมิคุ้มกัน ในปี ค.ศ. 1974 Lukes และ Collins ในประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁸ และกลุ่มของ Lennert (Kiel classification) ในประเทศทางยุโรป¹⁹ ได้เสนอการจำแนกชนิดของ NHL โดยเทียบ lymphoma cell กับ

เซลล์ที่พบในระบบภูมิคุ้มกัน Lukes และ Collins ได้เสนออย่างชัดเจนให้จำแนกชนิดของ NHL ออกเป็นชนิด B cell, T cell, histiocytic หรือ undefined cell และพยายามแสดงให้เห็นว่า immunophenotype ของ NHL สามารถบอกได้จากการดูลักษณะทางจุลกายวิภาคของ NHL (ตารางที่ 2) ขณะที่ Kiel classification พยายามแบ่ง NHL ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางจุลกายวิภาคออกเป็น low และ high grade ตลอดจนลักษณะของ lymphoma cell เทียบกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีการศึกษามากขึ้นถึงรูปร่างและบทบาทหน้าที่ของเซลล์เหล่านั้น ซึ่งในเวลาต่อมา Kiel classification ก็ได้รับการดัดแปลง (updated Kiel classification)²⁰ ให้มีการจำแนกชนิดของ NHL ออกเป็นชนิด B cell และ T cell อย่างชัดเจนในทำนองเดียวกับ Lukes-Collins classification ปรากฏว่า updated Kiel classification ได้รับความนิยมในทวีปยุโรป (ตารางที่ 3) ขณะที่ modified Rappaport classification และ Lukes-Collins classification เป็นที่นิยมในประเทศสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้ยังมีการจำแนกชนิดของ NHL ชนิดอื่นๆ อีก เช่น The British National Lymphoma Investigation,²¹ Dorfman,¹⁶ World Health Organization classification,²² ฯลฯ มีผู้รวบรวมได้ว่า มีการจำแนกชนิดของ NHL มากกว่า 50 ชนิด²³ ทำให้ผล

ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดของ NHL ตาม modified Rappaport classification^{16,17}

Nodular	Diffuse
Lymphocytic, poorly-differentiated	Lymphocytic, well-differentiated
Mixed lymphocytic-histiocytic	Lymphocytic, intermediate differentiation
Histiocytic	Lymphocytic, poorly-differentiated
	Mixed lymphocytic-histiocytic
	Undifferentiated, Burkitt's type
	Undifferentiated, non-Burkitt's type
	Histiocytic
	Lymphoblastic

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดของ NHL ตาม Lukes-Collins classification^{18,44}

Undefined cell types

B cell types

- Small lymphocytic
- Plasmacytoid lymphocytic
- Follicular center cell
 - Follicular or diffuse
 - With or without sclerosis
- Small cleaved
- Large cleaved
- Small noncleaved
 - Burkitt's
 - Non-Burkitt's
- Large noncleaved
- Immunoblastic sarcoma

T cell types

- Small lymphocytic
- cerebriform lymphocytic
- convoluted lymphocytic
- lymphoepithelioid lymphocytic
- Immunoblastic sarcoma

Histiocytic

Unclassifiable

ตารางที่ 3 การจำแนกชนิดของ NHL ตาม updated Kiel classification²⁰

B cell	T cell
Low grade	Low grade
Lymphocytic - Chronic lymphocytic leukemia - Prolymphocytic leukemia - Hairy cell leukemia	Lymphocytic - Chronic lymphocytic leukemia - Prolymphocytic leukemia - Small cell, cerebriform
Lymphoplasmacytic/-cytoid (immunocytoma)	Mycosis fungoides, Sezary's syndrome
Plasmacytic	Lymphoepithelioid (Lennert's lymphoma)
Centroblastic-centrocytic - Follicular ± diffuse - Diffuse	T-zone lymphoma
Centrocytic	Pleomorphic, small cell (HTLV-1 ±)
High grade	High grade
Centroblastic	Pleomorphic, medium and large cell (HTLV-1 ±)
Immunoblastic	Immunoblastic (HTLV-1 ±)
Burkitt's lymphoma	
Large cell anaplastic (Ki-1 +)	Large cell anaplastic (Ki-1 +)
Lymphoblastic	Lymphoblastic
Rare types	Rare types

การศึกษาเกี่ยวกับ NHL ในที่ต่างๆ ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว National Cancer Institute ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดให้โลหิตพยาธิแพทย์ที่มีชื่อเสียง 12 ท่าน ที่มีความเชี่ยวชาญในการจำแนกชนิดของ NHL ซึ่งเป็นที่นิยมใช้ 6 แบบดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นมาประชุมกัน เพื่อศึกษาการจำแนกชนิดของ NHL ของผู้ป่วยจำนวน 1,175 ราย ที่ได้รับการรักษาจากสถาบันหลายแห่งทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป เพื่อสร้างสูตรใช้งานสำหรับการใช้ประโยชน์ทางคลินิก (Working Formulation for clinical usage)²⁴ ในการที่จะแปล NHL ชนิดหนึ่งๆ ในการจำแนกชนิดของ NHL แบบต่างๆ ทั้ง 6 แบบให้เป็นที่ยอมรับของแพทย์ผู้รักษาทั่วโลก Working Formulation (WF) แบ่ง NHL ออกเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะความรุนแรงของโรคทางคลินิกโดยยึดเอาอัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5-year survival) เป็นหลัก คือ low grade มี 5-year survival 50-70% intermediate grade มี 5-year survival 35-45% และ high grade มี 5-year survival 23-32% สำหรับการจำแนกชนิดของ NHL นั้นให้ใช้ผลการตรวจทางจุลกายวิภาคจากสไลด์ที่ย้อมสี hematoxylin & eosin (H&E) เท่านั้น ไม่มีการใช้ immunophenotypic study เลย สำหรับ lymphoma cell จำแนกออกได้เป็น 7 ชนิดคือ small lymphocytic, small cleaved, small noncleaved, large cleaved, large noncleaved, immunoblastic และ lymphoblastic และใช้ลักษณะการกระจายของเซลล์ออกเป็น 2 ชนิดคือ follicular (เป็นก้อน) หรือ diffuse (กระจายทั่วไปหมด) ซึ่งสามารถจำแนก NHL ออกเป็น 10 กลุ่มใหญ่ (A ถึง J) และกลุ่มย่อยๆ ตลอดจนพวกที่จำแนกชนิดไม่ได้ (unclassifiable) ไว้ในกลุ่มอื่นๆ (miscellaneous) ดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 ปรากฏว่า WF ได้รับความนิยมใช้จำแนกชนิดของ NHL อย่างแพร่หลายในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศอื่นๆ (ยกเว้นประเทศในทวีปยุโรปที่นิยมใช้ updated Kiel

classification) เหตุที่ WF ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย เป็นเพราะใช้ได้ง่ายคล้าย modified Rappaport และใช้ได้ดีทางคลินิก สำหรับในประเทศไทยพยาธิแพทย์ได้ตกลงใช้ WF อย่างเป็นทางการในปี พ.ศ. 2530 โดยที่ก่อนหน้านี้ ประเสริฐ ปาจารย์ ได้เขียนบทความเกี่ยวกับการแบ่งชนิดของลิมโฟมาชนิดร้ายทางจุลกายวิภาค ในวารสารอายุรศาสตร์ เพื่อแนะนำให้แพทย์ไทยได้รู้จักกับ WF ในปี พ.ศ. 2529²⁵

แม้ว่า WF จะได้รับการต้อนรับอย่างดี และเป็นที่นิยมใช้ในหมู่โลหิตแพทย์ ตลอดจนใช้ในการจำแนกชนิดของ NHL สำหรับผลการศึกษาของ NHL ที่ลงตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติก็ตาม โลหิตพยาธิแพทย์กลับพบว่า WF ไม่สามารถรองรับข้อมูลของ NHL ที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางและลึกซึ้งในทาง immunophenotypic study, cytogenetic, molecular genetic, cytokine expression, cellular interaction, ฯลฯ เนื่องจาก WF จำแนกชนิดของ NHL โดยอาศัยลักษณะจุลกายวิภาคทางสไลด์ที่ย้อมสี H&E เท่านั้น ประกอบกับการจำแนกชนิดของ NHL ออกตามผลการรักษา ทำให้รวบเอากลุ่มของ NHL ที่มีลักษณะทางชีวภาพแตกต่างกันเข้าไว้ด้วยกัน ไม่สามารถพัฒนาค้นคว้าวิธีรักษาใหม่ๆ ซึ่งอาจจะได้ผลดีกว่า NHL บางกลุ่มเป็นพิเศษได้ แตกต่างจากการจำแนกชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งจำแนกชนิดออกตามเซลล์ต้นกำเนิด (cell of origin) ตลอดจนระยะการพัฒนาของเซลล์ขณะที่เป็นมะเร็ง (differentiation) ทำให้ได้กลุ่มของมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีลักษณะทางชีวภาพเหมือนกัน นำไปสู่การรักษาที่จำเพาะให้ได้ผลดียิ่งขึ้น เช่น การใช้ all-trans retinoic acid ในการรักษา acute promyelocytic leukemia เป็นต้น นอกจากนี้ เมื่อการรักษาได้รับการพัฒนาให้ดีขึ้น ในปัจจุบันพบว่ากลุ่มของ NHL ที่จำแนกโดย WF นั้นอาจไม่มีความแตกต่างในเรื่องของ grading โดยเฉพาะกลุ่ม G (diffuse, large cell) กับกลุ่ม H (large cell, immunoblastic) ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของผลการรักษา

ตารางที่ 4 การจำแนกชนิดของ NHL ตาม Working Formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage²⁴

Low grade

- A) Malignant lymphoma, small lymphocytic
 - consistent with chronic lymphocytic leukemia
 - plasmacytoid
- B) Malignant lymphoma, follicular, predominantly small cleaved
 - diffuse areas
 - sclerosis
- C) Malignant lymphoma, follicular, mixed, small cleaved and large cell
 - diffuse areas
 - sclerosis

Intermediate grade

- D) Malignant lymphoma, follicular, predominantly large cell
 - diffuse areas
 - sclerosis
- E) Malignant lymphoma, diffuse, small cleaved
 - sclerosis
- F) Malignant lymphoma, diffuse, mixed, small and large cell
 - sclerosis
 - epithelioid cell component
- G) Malignant lymphoma, diffuse, large cell
 - cleaved and noncleaved
 - sclerosis

High grade

- H) Malignant lymphoma, large cell, immunoblastic
 - plasmacytoid, clear cell, polymorphous
 - epithelioid cell component
- I) Malignant lymphoma, lymphoblastic
 - convoluted, nonconvoluted
- J) Malignant lymphoma, small noncleaved
 - Burkitt's
 - follicular areas

Miscellaneous

- Composite
 - Mycosis fungoides
 - Histiocytic
 - Extramedullary plasmacytoma
 - Unclassifiable
 - Other
-

ขณะที่การจำแนกชนิดของ NHL สองกลุ่มนี้ออกจากกัน ทางพยาธิวิทยาบางครั้งทำได้ยาก จากข้อบกพร่องต่างๆ ที่กล่าวมาของ WF ทำให้ในช่วงเวลาที่ผ่านมามีการค้นพบ NHL ชนิดใหม่จำนวนมากที่ไม่สามารถใช้ WF ได้ในการจำแนกชนิดได้อย่างถูกต้อง NHL เหล่านี้มีลักษณะทางจุลกายวิภาคที่อาจแตกต่างกันขึ้นอยู่กับระยะของการดำเนินโรค ถ้านำไปจำแนกโดยใช้ WF จะพบว่าสามารถถูกจัดอยู่ในกลุ่มต่างๆ ของ WF ได้หลายกลุ่มทั้งที่เป็น NHL ที่มีลักษณะทางชีวภาพเหมือนกัน โลหิตวิทยาแพทย์มักใช้วิธีรายงานผลการวินิจฉัยโดยให้ข้อมูลทั้งสองส่วน²⁶ กล่าวคือให้การวินิจฉัยชนิดของ NHL ที่จำเพาะที่มีรายงานในวารสาร (diagnosis) พร้อมกับให้ผลการจำแนกชนิดของ NHL ตาม WF (classification) โดยเทียบเคียงกับลักษณะทางจุลกายวิภาคตลอดจนความรุนแรงของโรคซึ่งบ่อยครั้งกระทำได้อย่าง และบ่อยครั้งทำให้โลหิตแพทย์ผู้รักษาเกิดความงุนงงสงสัยเป็นอย่างมาก

ในปี ค.ศ. 1994 International Lymphoma Study Group ซึ่งประกอบด้วยโลหิตวิทยาแพทย์ที่มีชื่อเสียงจำนวน 19 ท่าน ได้ร่วมกันเสนอการจำแนกชนิดของ NHL แบบใหม่ขึ้นเรียกว่า "Revised European-American classification of Lymphoid Neoplasms" ขึ้น²⁷ หรือเรียกย่อๆว่า "REAL classification" โดยให้เหตุผลถึงข้อจำกัดของ WF ต่อการศึกษา NHL ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น รวมทั้งข้อจำกัดของ updated Kiel classification (ซึ่งนิยมใช้แพร่หลายในยุโรป) ที่ไม่ครอบคลุม primary extranodal lymphoma นอกเหนือไปจาก mycosis fungoides ขาดรายละเอียดบางอย่างในเรื่องของ follicular lymphoma ซึ่งพบบ่อยในสหรัฐอเมริกาและที่สำคัญคือ การจำแนกชนิดของ large B cell lymphoma และ peripheral T cell lymphoma มีรายละเอียดมากมาย ทำให้ผลการจำแนกชนิดแตกต่างกันไปได้มากระหว่างโลหิตวิทยาแพทย์เมื่อลองให้ทำการตรวจวินิจฉัย NHL รายเดียวกัน (poor reproducible) REAL classification จึงถูก

เสนอขึ้นมาโดยถือว่าการปรับปรุงแก้ไข updated Kiel (European) และ WF (American) ตลอดจนนำเอา NHL ชนิดใหม่ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางในยุคหลังปี ค.ศ. 1982 ที่ WF ถือกำเนิดขึ้น ซึ่งไม่มีอยู่ใน WF มาบรรจุไว้ใน REAL classification ในขณะเดียวกันได้ยกเลิกการจำแนกชนิดย่อยของ large B cell lymphoma และ peripheral T cell lymphoma²⁷

หลักการของ REAL classification โดยรวมแล้วไม่แตกต่างจาก Lukes-Collins หรือ updated Kiel Classification กล่าวคือ พยายามดูว่าเซลล์ต้นกำเนิดคือ lymphoid cell ชนิดใด (B cell, T cell หรือ Natural Killer (NK) cell) ต่างกันตรงที่ REAL classification ไม่พยายามเทียบ lymphoma cell กับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเหมือนอย่างใน Lukes-Collins หรือ updated Kiel classification โดยให้เหตุผลว่า เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันตลอดจนการเปลี่ยนแปลงต่างๆ นั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจดีนัก REAL classification จะแบ่งกลุ่มใหญ่ๆ ออกเป็น 2 กลุ่ม สำหรับแต่ละ phenotype คือ precursor กับ peripheral neoplasms เท่านั้น (ตารางที่ 5) นอกจากนี้จะไม่มีการบอกความรุนแรงของ NHL (grading) เหมือนอย่างใน WF หรือ updated Kiel classification โดยให้เหตุผลว่า NHL กลุ่มที่มีลักษณะทางชีวภาพเหมือนกัน อาจมีลักษณะทางคลินิกโดยเฉพาะการดำเนินโรคที่รุนแรงน้อยไปมากได้ REAL classification ยังเสนอ NHL บางชนิดที่คิดว่าอาจจะมีลักษณะจำเพาะไว้ด้วย (provisional entity) ซึ่งในอนาคตอาจจะพิสูจน์ได้ว่ามีลักษณะจำเพาะจริงควรที่จะแยกออกมาให้ชัดเจน หรืออาจจะตัดออกได้ถ้าพบว่าไม่มีลักษณะจำเพาะเพียงพอ กลุ่มผู้เสนอ REAL classification กล่าวว่า การจำแนกชนิดของ NHL แบบนี้ดูเหมือนจะเป็นรายชื่อ (list) ของ NHL ชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีในหมู่วิทยาแพทย์ ทำให้มีประโยชน์มากกว่าการจำแนกชนิดของ NHL ที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังเปิดโอกาสให้เพิ่มเติม NHL ชนิดใหม่ๆ ที่พบในภายหลังเข้าไปในรายชื่อนี้ได้

ตารางที่ 5 การจำแนกชนิดของ lymphoid neoplasms ตาม Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL classification)^{27, 29}

B cell neoplasms

I) Precursor B cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma

II) Peripheral B cell neoplasms

- 1) B cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
- 2) Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
- 3) Mantle cell lymphoma
- 4) Follicle center lymphoma, follicular

Provisional cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)

Provisional subtype : diffuse, predominantly small cell type
- 5) Marginal zone B cell lymphoma

Extranodal (MALT-type $\pm$ monocytoid B cells)

Provisional subtype : Nodal ($\pm$ monocytoid B cells)
- 6) Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma ($\pm$ villous lymphocytes)
- 7) Hairy cell leukemia
- 8) Plasmacytoma/plasma cell myeloma
- 9) Diffuse large B cell lymphoma*

Subtype: Primary mediastinal (thymic) B cell lymphoma
- 10) Burkitt's lymphoma
- 11) Provisional entity: High-grade B cell lymphoma, Burkitt-like*

T cell and Putative NK cell neoplasms

I) Precursor T cell neoplasm

Precursor T lymphoblastic lymphoma/leukemia

II) Peripheral T cell and NK-cell neoplasms

- 1) T cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
- 2) Large granular lymphocyte leukemia (LGL)

T cell type

NK cell type
- 3) Mycosis fungoides/Szary syndrome
- 4) Peripheral T cell lymphomas, unspecified*

Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell

Provisional subtype: Hepatosplenic $\gamma\delta$ - T cell lymphoma

Provisional subtype: Subcutaneous panniculitic T cell lymphoma

ตารางที่ 5 (ต่อ)

- 5) Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AILD)
- 6) Angiocentric lymphoma
- 7) Intestinal T cell lymphoma ($\pm$ enteropathy associated)
- 8) Adult T cell lymphoma/leukemia (ATL/L)
- 9) Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30+, T and null cell types
- 10) Provisional entity: Anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin's-like

Hodgkin's disease (HD)

- I) Lymphocyte predominance
- II) Nodular sclerosis
- III) Mixed cellularity
- IV) Lymphocyte depletion
- V) Provisional entity: Lymphocyte-rich classical HD

Unclassifiable

- B cell lymphoma, unclassifiable (low grade/high grade)
 T cell lymphoma, unclassifiable (low grade/high grade)
 Hodgkin's disease, unclassifiable
 Malignant lymphoma, unclassifiable (low grade/high grade)

*These categories are thought likely to include more than one disease entity.

วิจารณ์

REAL classification เน้นการจำแนกชนิดของ NHL โดยรวบรวมความรู้ที่โลหิตพยาธิแพทย์สั่งสมกันมาหลายสิบปี โดยเฉพาะในช่วง 20-25 ปีที่ผ่านมา โดยนำความรู้ทางวิทยาภูมิคุ้มกัน immunophenotypic study, cytogenetics, molecular genetics, cellular interaction, cytokine expression ตลอดจนลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคมะเร็งชนิดของ NHL ให้ได้กลุ่มของ NHL ที่มีลักษณะทางชีวภาพเหมือนกันหรือใกล้เคียงมากที่สุดเข้าไว้ด้วยกัน โดยมุ่งหวังจะทำให้เกิดการรักษาใหม่ๆ ที่จะส่งผลให้สามารถรักษา NHL กลุ่มจำเพาะนั้นๆ ได้ดียิ่งขึ้น โลหิตพยาธิแพทย์และโลหิตแพทย์ที่ได้อ่านบทความที่เสนอ REAL classification²⁷ จะพบว่า เป็นบทความที่ให้ความรู้เกี่ยวกับ NHL ที่มีมาดีเป็นอย่างดี สามารถนำไปใช้อ้างอิงได้ สิ่งที่ไม่

ควรลืมสำหรับ REAL classification คือ REAL classification เป็นการจำแนกชนิดของ lymphoid neoplasms ทั้งหมด ไม่เฉพาะแต่ NHL เท่านั้น ดังนั้นใน REAL classification จะพบว่ามี การบรรจุ acute lymphoblastic leukemia, hairy cell leukemia, adult T cell lymphoma/leukemia, plasma cell myeloma (multiple myeloma) และ Hodgkin's disease เข้ามาด้วย เพราะถือว่าโรคเหล่านี้เป็นมะเร็งของ lymphoid cell ด้วย ขณะที่ตัด true histiocytic lymphoma ที่กล่าวไว้ใน WF ออกไป เพราะไม่ใช่มะเร็งของ lymphoid cell แต่เป็นมะเร็งของ histiocyte

ถึงแม้ว่า REAL classification ดูเหมือนจะเสนอการจำแนกชนิดของ NHL ที่ทันสมัย (State of the Art) การรายงาน phenotype ของ NHL เป็นสิ่งสำคัญ

ที่จำเป็นจะต้องมี immunophenotypic study ซึ่งจุดนี้นับเป็นข้อจำกัดสำหรับพยาธิวิทยาที่ทำงานอยู่ในสถานที่ที่ไม่มี immunophenotypic study แต่ถ้ามองว่าผู้ป่วย NHL ควรได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลศูนย์หรือสถาบันใหญ่ๆ ทั้งที่เป็นของรัฐและของเอกชน ผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NHL หรือ malignant lymphoma ผู้ป่วยควรได้รับการส่งต่อโดยมีข้อมูลทางคลินิกตลอดจนสไลด์และ tissue (paraffin) block เพื่อมาศึกษาต่อให้ได้การวินิจฉัยของ NHL ที่แน่ชัดรวมทั้ง immunophenotypic study (ในปัจจุบันการส่งต่อผู้ป่วย NHL หรือ malignant lymphoma มักจะให้เพียงสไลด์ให้ผู้พยาธิมาด้วย แต่ไม่ให้ tissue block มาพร้อมกัน ทำให้การวินิจฉัย NHL พร้อมกับ immunophenotypic study เป็นไปไม่ได้ หรือต้องใช้เวลาในการรอให้ญาติผู้ป่วยไปขอ tissue block มา ซึ่งบางครั้งศูนย์พยาธิวิทยาบางแห่งไม่ให้อิมมูโน tissue block ทั้งที่เป็นสิทธิของผู้ป่วยที่จะขอยืมมาศึกษาให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้)

ในกรณีที่ไม่มี immunophenotypic study จะเป็นไปได้ยากมากที่จะใช้ REAL classification ในการจำแนกชนิดของ lymphoma แต่กลุ่มผู้เสนอ REAL classification กล่าวว่าในกรณีดังกล่าวถ้าได้สไลด์ย้อมสี H&E ที่ตัดได้บางพอ (มีคุณภาพดี) และได้ชิ้นเนื้อมาตรวจมากพอ จะมี NHL บางชนิดที่สามารถให้การวินิจฉัยได้โดยไม่ต้องมี immunophenotypic study ถัวยาวนั้นมีลักษณะทางจุลกายวิภาคที่ชัดเจนของ lymphoma ดังต่อไปนี้ คือ B cell CLL, follicle center lymphoma (follicular), Burkitt's lymphoma, nodular sclerosis Hodgkin's disease (HD) และ nodular lymphocyte predominance HD^{28,29} ปัญหาสำหรับพยาธิแพทย์ทั่วไปที่ไม่ใช่โลหิตพยาธิแพทย์คือลักษณะทางจุลกายวิภาคที่ชัดเจน (classical or typical histologic features) ของ lymphoma ที่กล่าวมาข้างต้นมีลักษณะเป็นอย่างไร รายละเอียดที่กล่าวไว้ในทั้งสามบทความโดย

กลุ่มผู้เสนอ REAL classification²⁷⁻²⁹ ไม่ได้บอกให้ชัดเจนถึงลักษณะทางจุลกายวิภาคดังกล่าวเลย การแก้ไขในจุดนี้ทำได้โดยการจัด workshop ให้กับพยาธิแพทย์ทั่วไปได้เรียนรู้ว่า classical หรือ typical cases ของ NHL มีลักษณะทางจุลกายวิภาคอย่างไร

ข้อจำกัดในการใช้ REAL classification จำแนกชนิดของ NHL โดยที่มีเพียง paraffin section immunoperoxidase สำหรับ immunophenotypic study เท่านั้นเมื่อจะต้องเข้าใจว่าในปัจจุบัน paraffin section immunoperoxidase จะสามารถบอก phenotype ของ NHL ว่าเป็น B cell (โดยใช้ pan B cell markers) หรือ T cell (โดยใช้ pan T cell markers) เท่านั้น แต่ไม่สามารถทำการย้อมดู marker บางชนิดที่ใช้จำแนกชนิดย่อยของ B cell หรือ T cell lymphoma ได้เนื่องจาก marker เหล่านั้นต้องการเทคนิคอื่น เช่น frozen section immunoperoxidase หรือ flow cytometry ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า ในประเทศไทยขณะนี้ยังไม่มีสถาบันใดที่จัดให้มีเทคนิคเหล่านี้สำหรับ immunophenotypic study ใน NHL ขอยกตัวอย่างให้เห็นชัดสำหรับการใช้ marker (CD ต่างๆ) ในการจำแนกชนิดย่อยของ B cell lymphoma เช่น การแยกระหว่างกลุ่ม Small B cell lymphoma ทั้งหลาย B CLL จะพบว่ามี CD5+, CD23+ ขณะที่ mantle cell lymphoma มี CD5+ แต่ CD23- ส่วน follicle center lymphoma และ marginal zone B cell lymphoma ให้ผลลบต่อ CD5 และ CD23 แต่ follicle center lymphoma มี CD10+ ขณะที่อีก 3 ชนิดของ NHL ที่กล่าวมาข้างต้นนั้น CD10- การย้อมดู CD5, CD23 และ CD10 นั้นยังทำไม่ได้ใน paraffin section immunoperoxidase แม้ว่าในปัจจุบันจะพยายามพัฒนาให้สามารถย้อมดู CD5 ใน paraffin section ได้³⁰ นอกจากนี้ปัญหาของการควบคุมคุณภาพของการย้อมและการแปลผล paraffin section immunoperoxidase เป็นสิ่งสำคัญอย่างมาก จะเห็นได้ว่าถ้าต้องการแยกระหว่าง B CLL กับ mantle cell

lymphoma อาศัยเพียงการย้อมติด CD23 มาเป็นตัวตัดสิน ถ้าย้อมติดก็ต้องให้เป็น B CLL แต่ถ้าย้อมไม่ติด ก็จะเป็น mantle cell lymphoma ดังนั้นการแปลผลการย้อมจะต้องแน่ใจว่าการย้อมในครั้งนั้นไม่มี false positive หรือ false negative เกิดขึ้น

ข้อควรระวังประการหนึ่งของ immunophenotypic study โดยวิธี paraffin section immunoperoxidase ที่ใช้กันในประเทศไทย คือ ต้องไม่แปลผลว่าเซลล์ที่ติด pan B cell marker มากมายเหล่านั้นเป็น monoclonal B cell population หรือเซลล์ที่ติด pan T cell marker มากมายเหล่านั้นเป็น monoclonal T cell population ข้อผิดพลาดนี้มิให้เห็นได้บ่อย การพิสูจน์ว่า B cell เหล่านั้นเป็น monoclonal โดย paraffin section immunoperoxidase มีเพียงวิธีเดียวคือ การพบว่าย้อมติด cytoplasmic immunoglobulin เพียงชนิดเดียว หรือ ย้อมดูว่าติด immunoglobulin light chain เพียงชนิดเดียวหรือไม่ (light chain restriction) สำหรับการพิสูจน์ว่า T cell เหล่านั้นเป็น monoclonal โดย paraffin section immunoperoxidase นั้นไม่มี ถ้าต้องการพิสูจน์จะต้องอาศัย frozen section immunoperoxidase หรือ flow cytometry เพื่อดูว่า T cell เหล่านั้นส่วนใหญ่เป็น CD4+ หรือ CD8+ อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือพบว่ามีความผิดปกติของ T cell phenotype หรือไม่ (เช่นเป็น double negative CD4- CD8- หรือ double positive CD4+ CD8+ หรือมีการสูญเสีย CD ของ T cell บางตัวไป เช่นไม่มี CD2, CD5, CD7 หรือหลายชนิด บนผิวของ T cell เหล่านั้น) หรือพิสูจน์โดยทาง molecular genetic เพื่อดูว่ามี clonal T cell receptor gene rearrangement หรือไม่มาถึงตรงนี้หลายคนอาจสงสัยว่าโลหิตวิทยาแพทย์บอกได้อย่างไรว่า phenotype ของ NHL เป็น B cell, T cell หรือ null cell (ไม่ใช่ทั้ง B- และ T cell) คำตอบก็คือใช้วิธีดูว่า lymphoma cell ที่พบในสไลด์ที่ย้อมสี H&E นั้นติด marker อะไรใน paraffin section immunoperoxidase ถ้าพบว่า lymphoma cell

ติด pan B cell marker เป็นส่วนใหญ่ และไม่ติด pan T cell marker จะแปลผลให้ phenotype ของ NHL รายนั้นเป็น B cell ในทางกลับกันถ้า lymphoma cell ติดเฉพาะ pan T cell marker ไม่ติด pan B cell marker จะแปลผลให้ phenotype ของ NHL รายนั้นเป็น T cell และถ้า lymphoma cell ย้อมไม่ติด pan B cell หรือ pan T cell marker เลย จะแปลผลให้ phenotype ของ NHL รายนั้นเป็น null cell (ซึ่งในกรณีนี้จะต้องมีหลักฐานยืนยันว่าเป็น lymphoid cell เช่น ย้อมติด leukocyte common antigen (LCA, CD45) และได้ลอง pan B cell markers (L-26 และ CD79a) และ pan T cell markers (CD3, CD43 และ CD45RO หรือ UCHL-1) ทั้งหมดที่มีใช้ในปัจจุบันหมดแล้ว) บางครั้งการแปลผล immunoperoxidase มีความยากในการบอก phenotype ของ lymphoma cell เนื่องจากมี reacting หรือ reactive cell ซึ่งเป็น lymphoid cell เช่นกันแทรกปะปนอยู่กับ lymphoma cell ในลักษณะเดียวกับที่มี lymphocyte หรือ inflammatory cell เป็น reacting cell แทรกอยู่ในกลุ่มของ tumor cell ชนิดอื่นๆ เช่น T cell ที่แทรกอยู่ในกลุ่มของ melanoma cell (tumor infiltrating lymphocyte) ซึ่งในกรณีของ NHL จะดูยากกว่า melanoma หรือ nasopharyngeal carcinoma เพราะทั้ง lymphoma cell และ reacting cell เป็น lymphoid cell ทั้งคู่ โดยมากมักจะใช้ลักษณะ atypia ของ lymphoma cell เป็นตัวแยก ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือ T cell rich B cell lymphoma ซึ่งมี large B cell ที่มีอยู่จำนวนน้อยกระจัดกระจายเป็น lymphoma cell ส่วน lymphocyte ที่มีจำนวนมากเป็น reacting T cell เป็นต้น

ในกรณีที่มีเพียง paraffin section immunoperoxidase สำหรับ immunophenotypic study ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นความเป็นไปได้ในการใช้ REAL classification มีการศึกษาโดย Pittaluga และคณะ³¹ ที่ได้ใช้ paraffin section immunoperoxidase สำหรับ

immunophenotypic study 65% ของ NHL 481 ราย และใช้ frozen section immunoperoxidase ในอีก 35% ที่เหลือ พบว่าถ้าใช้ REAL classification จะไม่สามารถจำแนกชนิดของ NHL (unclassifiable) โดยเฉลี่ย 20.7% (12.7% - 33.3%) แต่ถ้าใช้ WF จะมี NHL ที่จำแนกชนิดไม่ได้เพียง 2.5% การศึกษานี้ยังพบว่ากลุ่ม low grade ใน WF ไม่สามารถจำแนกชนิดได้ใน REAL classification โดยเฉลี่ย 14.4% (12.7% -

16.7%) ขณะที่กลุ่ม intermediate และ high grade ใน WF ไม่สามารถจำแนกชนิดได้ใน REAL classification โดยเฉลี่ย 26.9% (20% - 33.3%) ตารางที่ 6 แสดงผลของการจำแนกชนิดของ NHL เปรียบเทียบระหว่าง WF และ REAL classification จากการศึกษาของ Pittaluga และคณะ³¹ ปรากฏว่า B-CLL/small lymphocytic lymphoma ยังคงเป็น NHL ที่พบบ่อยในกลุ่ม WF-A (small lymphocytic) follicle center

ตารางที่ 6 การจำแนกชนิดของ NHL โดยเปรียบเทียบระหว่าง WF กับ REAL classification ในการศึกษาของ Pittaluga และคณะ³¹

Working Formulation (No.)	REAL classification: B cell / T cell / Unclass
A) Small lymphocytic (6)	CLL (66.7%) , FCL (16.7%) / — / Unclass (16.7%)
B) Follicular, small cleaved (119)	FCL (63.6%) , MCL (17.3%), CLL (2.7%), MABCL (2.7%), DLBCL (0.9%) / - / Unclass (12.7%)
C) Follicular, mixed (178)	FCL (80.4%) , MCL (2.4%), MZBCL (2.4%), DLBCL (1.2%) / - / Unclass (13.7%)
D) Follicular, large (26)	FCL (75%) , DLBCL (12.5%), MZBCL (4.2%) / - / Unclass (8.3%)
E) Diffuse, small cleaved (60)	MCL (50.8%) , MZBCL (10.2%), FCL (6.8%), CLL (1.7%), DLBCL (1.7%) / - / Unclass (28.8%)
F) Diffuse, mixed (44)	DLBCL (27.5%) , MZBCL (12.5%), MCL (7.5%), FCL (7.5%) / PTCL (5%), AILD (5%), ALCL (2.5%) / Unclass (32.5%)
G) Diffuse, large (180)	DLBCL (67.9%) , FCL (3.6%), MZBCL (2.4%) / ALCL (1.2%), AIL (0.6%) / Unclass (24.4%)
H) Immunoblastic (41)	DLBCL (70%) , MZBCL (2.5%) / ALCL (5%) / Unclass (22.5%)
I) Lymphoblastic (6)	Pre-B (33.3%) / Pre-T(33.3%) / Unclass (33.3%)
J) Small noncleaved (7)	Pre-B (40%) , MCL (20%), DLBCL (20%) / - / Unclass (20%)
Unclassifiable (16)	DLBCL (12.5%), MZBCL (6.3%) / ALCL (43.8%), AIL (6.3%) / Unclass (31.3%)

CLL - B cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma;
FCL - Follicle center lymphoma;
MCL - Mantle cell lymphoma; MZBCL - Marginal zone B cell lymphoma; DLBCL - diffuse large B cell lymphoma;
PTCL - Peripheral T cell lymphomas, unspecified; AILD - Angioimmunoblastic T cell lymphoma; AIL - Angiocentric lymphoma; ALCL - Anaplastic large cell lymphoma; Unclass - Unclassifiable

lymphoma ยังคงเป็น NHL ที่พบบ่อยในกลุ่ม follicular lymphoma (WF-B,C,D) mantle cell lymphoma เป็น NHL ที่พบบ่อยในกลุ่ม WF-E (diffuse, small cleaved) และ diffuse large B cell lymphoma เป็น NHL ที่พบบ่อยในกลุ่ม WF-F,G,H (diffuse, mixed, small and large cell; diffuse, large cell, และ large cell, immunoblastic) ส่วน lymphoblastic lymphoma ใน WF-I พบว่า มีทั้งที่เป็น precursor B cell หรือ T cell ที่นำแปลกในการศึกษาคือไม่พบ Burkitt's lymphoma ในกลุ่ม WF-J (small noncleaved) เลย ผลสรุปสำคัญจากการศึกษานี้คือ การจำแนกชนิดของ NHL ตาม REAL classification โดยมีเพียง paraffin section immunoperoxidase สำหรับ immunophenotypic study มีโอกาสจำแนกให้ถูกต้องได้เพียง 80% ของ NHL หรืออาจจะน้อยกว่านี้ ขณะที่กลุ่ม unclassifiable ตาม REAL classification พบได้ถึง 20% เนื่องจากขาดข้อมูลทาง immunophenotypic study ที่เพียงพอ (inadequate immunophenotypic data) ซึ่งในกลุ่ม unclassifiable นี้ REAL classification แนะนำให้พยายามดูต่อว่าเป็น low-หรือ high-grade โดยให้ดูจากจำนวนของ lymphoma cell ขนาดต่างๆ ถ้ามี lymphoma cell ขนาดเล็กเป็นส่วนมากให้จัดเป็น low-grade แต่ถ้ามีทั้ง lymphoma cell ขนาดเล็กและใหญ่ปนกันหรือมีขนาดใหญ่เป็นส่วนมากให้จัดเป็น high-grade²⁷ ในประเด็นนี้มีข้อโต้แย้งได้เนื่องจาก lymphoma cell ขนาดเล็ก อาจจะได้เป็นตัวบ่งชี้ (indicator) ของ low-grade เสมอไป ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนคือ lymphoblast, small cleaved หรือ small noncleaved cell มีขนาดเล็กถึงกลางเมื่อเทียบกับ lymphoma cell ด้วยกัน NHL ที่มี lymphoma cell ดังกล่าวไม่น่าจะจัดอยู่ในกลุ่ม low-grade อย่างไรก็ตาม REAL classification ให้รายละเอียดในประเด็นนี้น้อยมาก การดูลักษณะของนิวเคลียสของ lymphoma cell ตลอดจน mitotic figures หรือการศึกษา proliferative

index ต่างๆ น่าจะมีบทบาทในการแยก low- หรือ high-grade ของ unclassifiable NHL ให้ดีขึ้นได้^{32,33} ขณะนี้ยังไม่มีปฏิกิริยาจากโลหิตแพทย์ไทยในกรณีที่จะมี unclassifiable NHL อย่างน้อย 1 ใน 5 รายถ้าใช้ REAL classification ในประเทศไทย ซึ่งในปัจจุบันทำได้แต่ paraffin section immunoperoxidase สำหรับ immuno-phenotypic study

REAL classification มุ่งหวังว่า การนำ immuno-phenotypic study มาใช้ในการจำแนกชนิดของ NHL จะทำให้ความแตกต่างในการวินิจฉัยชนิดของ NHL ระหว่างพยาธิแพทย์ลดน้อยลงกว่าการจำแนกชนิดแบบอื่นๆที่ผ่านมา³⁴ ในอดีตการจำแนกชนิดของ NHL โดยอาศัยลักษณะจุลกายวิภาคเพียงอย่างเดียว มีความแตกต่างในการวินิจฉัยระหว่างพยาธิแพทย์ค่อนข้างสูง มีการศึกษาพบว่า immunophenotypic study ทำให้ความแตกต่างดังกล่าวลดน้อยลงได้ในหมู่โลหิตพยาธิแพทย์³⁵ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในลักษณะเดียวกันในหมู่พยาธิแพทย์ทั่วไปที่ไม่ใช่โลหิตพยาธิแพทย์ สำหรับประเด็นที่ว่าความแตกต่างในการวินิจฉัยชนิดของ NHL ระหว่างพยาธิแพทย์จะลดน้อยลงนั้นที่เห็นได้ชัดเจนคือการที่ REAL classification ไม่จำแนกชนิดย่อยของ diffuse large B cell lymphoma และ peripheral T cell lymphoma²⁷ NHL 2 กลุ่มใหญ่นี้มีปัญหาตลอดไม่ว่าจะใช้ WF หรือ updated Kiel classification โดยจะพบความแตกต่างในการวินิจฉัยชนิดของ NHL อยู่เสมอถึงแม้จะมีข้อมูลทาง immunophenotypic study ก็ตาม

ในแง่ของความก้าวหน้าทางวิชาการนั้น REAL classification นับว่ามีความเหมาะสม โดยเฉพาะเหตุผลที่จำแนกชนิดของ NHL ตามลักษณะทางชีวภาพ อย่างไรก็ตามเรื่องนี้ไม่ใช่ประเด็นใหม่เพราะ Lukes-Collins และ Kiel classification เสนอหลักการนี้มาตั้งแต่ ค.ศ. 1974 แล้ว เพียงแต่ความก้าวหน้าทางการรักษาที่เกิดขึ้นทำให้เห็นความสำคัญของการจำแนกชนิดของ NHL ตาม

หลักการนี้ได้เด่นชัดขึ้น เช่น การใช้ immunotherapy โดยใช้ antibody ต่อ antigen ที่มีเป็นจำนวนมากใน NHL เช่น interleukin-2 receptor, CD30 และ immunoglobulin idiotype³⁶

NHL ชนิดใหม่ที่มีการศึกษากันมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้ถูกบรรจุไว้ใน REAL classification ทำให้มีการตื่นตัวกันอย่างมากในการวินิจฉัย NHL เหล่านี้ ซึ่งได้แก่ mantle cell lymphoma, extranodal marginal zone B cell lymphoma (หรือ low grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type), splenic marginal zone B cell lymphoma ± circulating villous lymphocyte, primary mediastinal large B cell lymphoma, large granular lymphocyte leukemia of T cell type และ natural killer cell type, subcutaneous panniculitic T cell lymphoma, hepatosplenic $\gamma\delta$ -T cell lymphoma, angioimmunoblastic T cell lymphoma, angiocentric lymphoma, (โดยเฉพาะ nasal/nasopharyngeal lymphoma ในกลุ่มอาการทางคลินิก lethal midline granuloma), intestinal T cell lymphoma ± enteropathy, anaplastic large cell lymphoma (เฉพาะ T and null cell type) โดยเฉพาะ mantle cell lymphoma (MCL), low grade B cell lymphoma of MALT type (MALT lymphoma) และ anaplastic large cell lymphoma (ALCL) กำลังเป็นที่สนใจในหมู่วิทยาศาสตร์แพทย์และพยาธิแพทย์ของไทยในปัจจุบัน ซึ่ง NHL ทั้งสามกลุ่มนี้มีลักษณะที่น่าสนใจคือ MCL พบได้บ่อยในเพศชาย มีการแพร่กระจายไปยังไขกระดูกได้บ่อย มีความสัมพันธ์กับ t(11;14) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ immunoglobulin heavy chain locus และ *bcl-1* locus ส่งผลให้เพิ่ม cyclinD1 ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีส่วนในการควบคุม cell cycle MCL มีอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่า low grade lymphoma และอาจจะน้อยกว่าตลอดจนมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

กว่า intermediate group ใน WF³⁷ MALT lymphoma ในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะกระเพาะอาหาร แต่เดิมมักถูกวินิจฉัยเป็น pseudolymphoma ปัจจุบันพบว่า *Helicobacter pylori* มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด MALT lymphoma นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ในระยะแรกของโรคอาจรักษาให้หายได้โดยการให้ยาปฏิชีวนะกำจัดเชื้อ *H. pylori*³⁸ สำหรับ ALCL พบว่ามีความสัมพันธ์กับ t(2;5) และมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่า high grade lymphoma ถ้าเป็นเฉพาะที่ผิวหนังยังมีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นไปอีก ขณะที่ B cell phenotype จะถูกจัดอยู่ใน diffuse large B cell lymphoma เพราะอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกับ diffuse large B cell lymphoma ชนิดอื่นๆ และไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ t(2;5)³⁹⁻⁴¹ อย่างไรก็ตาม NHL ชนิดใหม่เหล่านี้พบได้ไม่บ่อยเมื่อเทียบกับ NHL ชนิด follicle center และ diffuse large B cell ซึ่งพบได้ถึง 35-40% ของ NHL ทั้งหมดสำหรับ follicle center lymphoma และ 25-30% ของ NHL ทั้งหมดสำหรับ diffuse large B cell lymphoma โดยที่ B cell lymphoma พบประมาณ 85% ของ NHL ทั้งหมดและ T cell lymphoma พบประมาณ 15% ของ NHL ทั้งหมด³⁴ ส่วนชนิดที่พบบ่อยของ T cell lymphoma ได้แก่ mycosis fungoides, ALCL และ peripheral T cell lymphoma, unspecified สำหรับการศึกษาของ NHL ในประเทศไทยนั้นพบ B cell lymphoma ประมาณ 71-77% และ T cell lymphoma ประมาณ 16-25% ไม่สามารถบอก phenotype ได้ 4-7% follicular lymphoma พบน้อยในคนไทย (4-11%) diffuse large B cell lymphoma พบมากในคนไทยประมาณ 53-65%^{13,42} ขณะที่ REAL classification อ้างว่าได้บรรจุกลุ่มของ extranodal NHL เข้าไว้แล้ว ทำให้แตกต่างจากแบบอื่นๆ ที่ผ่านมาแต่ปรากฏว่า ยังไม่ครอบคลุมเพียงพอ โดยเฉพาะ cutaneous lymphoma⁴³

ประเด็นที่สำคัญอีกประการหนึ่งที่โลหิตแพทย์เห็นว่า

REAL classification ยังไม่สมบูรณ์คือ ไม่มีการบอก grading ของ NHL ซึ่งแตกต่างไปจาก WF และ updated Kiel classification โดย REAL classification ให้เหตุผลว่า NHL แต่ละชนิดสามารถมีการดำเนินโรคที่รุนแรงจากน้อยไปหามากได้ ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางจุลกายวิภาคที่ทำให้ NHL ชนิดหนึ่งอาจถูกจัดอยู่ในการจำแนกชนิดของ NHL ตาม WF ได้หลายชนิด²⁷ REAL classification ไม่เห็นด้วยกับความคิดที่ว่า NHL สามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะทางจุลกายวิภาคจาก low grade NHL ชนิดหนึ่งไปเป็น high grade NHL ชนิดหนึ่ง (transformation) ขณะที่ Lukes-Collins และ updated Kiel classification เชื่อว่า transformation เกิดขึ้นได้ โดยที่อาจจะเป็น clone ใหม่ที่เกิดขึ้นหรืออาจจะเป็น clone เดิมที่มีการเปลี่ยนแปลงไป โดยเน้นความสำคัญในเรื่อง transformation ซึ่งมักตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี^{44,45} การไม่บอก grading ของ NHL ใน REAL classification เป็นสิ่งที่โลหิตแพทย์ยอมรับไม่ได้ จนทำให้มีผู้เสนอ clinical schema for malignancies of the lymphoid system (ตารางที่ 7) โดยแยกออกเป็น indolent (low risk), aggressive (intermediate risk) และ very aggressive (high risk) lymphomas สำหรับ B cell และ T cell lymphoid neoplasms

จากที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจะเห็นได้ว่าความรู้ความเข้าใจในเรื่องของ malignant lymphoma ได้ก้าวหน้าไปมากจากการนำเทคโนโลยีใหม่ๆ เข้ามาศึกษา ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของ immunophenotypic, cytogenetic, molecular genetic, cellular interaction, cytokine expression studies, ฯลฯ REAL classification นับเป็นการเสนอวิธีการจำแนกชนิดของ NHL ที่รวบรวมความรู้ทั้งหมดในปัจจุบันเท่าที่โลหิตวิทยาแพทย์ใน International Lymphoma Study Group ยอมรับในแง่ของการวินิจฉัย^{27,34} แม้ว่า REAL classification ในความเป็นจริงจะเป็นเพียงรายชื่อของ NHL และ lym-

phoid neoplasms อื่นๆ (รวมทั้ง Hodgkin's disease, multiple myeloma, lymphoid leukemia) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มโรค 26 ชนิดที่เป็นที่ยอมรับ (definite categories) 8 ชนิดที่ยังรอการพิสูจน์ว่ามีลักษณะจำเพาะแตกต่างจากชนิดอื่นๆ หรือไม่ (provisional categories) ตลอดจนข้อเสนอในการจำแนก cytologic grades ของ follicle center lymphoma, follicular ออกเป็น 3 กลุ่ม (grade I, II, III) และการจำแนก cytologic categories ของ peripheral T cell lymphomas, unspecified ออกเป็น 4 กลุ่ม (medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell และ lymphoepithelioid cell) และสุดท้ายคือ ชนิดที่จัดเข้ากลุ่มใดไม่ได้ (unclassifiable categories) ซึ่งกลุ่มนี้อาจจะเป็นผลมาจากคุณภาพของสไลด์ไม่ดี (poor histologic quality) ข้อมูลเกี่ยวกับ immunophenotyping หรือ molecular genetic studies ไม่เพียงพอ (inadequate immunophenotyping or molecular genetic studies) หรือเป็นเพราะไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดเลยแม้ว่าจะมีการศึกษาอย่างลึกซึ้งเพียงพอแล้ว²⁷ เมื่อเทียบกับ WF ซึ่งจำแนกชนิดของ NHL ออกเป็น 15 ชนิด (WF-A ถึง J และ 5 ชนิดใน miscellaneous รวมทั้ง unclassifiable) รวมกับ HD อีก 4 ชนิด ตาม Rye classification หรือเทียบกับ updated Kiel classification ซึ่งจำแนกชนิดของ NHL ออกเป็น 21 ชนิดแล้ว จะเห็นได้ว่าในทางปฏิบัติน่าจะมีปัญหาในการจำแนกชนิดของ NHL ตลอดจน lymphoid neoplasms อื่นๆ ตาม REAL classification และในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ immunophenotypic studies คงเป็นไปได้ยากในการใช้ REAL classification สำหรับในประเทศไทยซึ่งมีแต่ paraffin section immunoperoxidase สำหรับ immunophenotypic studies เท่านั้นตามโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลของรัฐ และเอกชนใหญ่ๆ ตลอดจนศูนย์พยาธิวิทยาเอกชนบางแห่ง โลหิตแพทย์ไทยคงต้องยอมรับความจริงที่ว่าจะมี NHL อย่างน้อย 1 ใน 5 ราย

ตารางที่ 7 Proposed clinical schema for malignancies of the lymphoid system เสนอโดย Hiddemann และคณะ⁴⁶

B cell lineage	T cell lineage
Indolent lymphomas (low risk)	
1) Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma ± plasmacellular differentiation (equivalent to lymphoplasmacytoid lymphoma of the updated Kiel)	1) Large granular lymphocytic leukemia, T and NK cell types* NK cell types*
2) Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma/Waldenstrom's macroglobulinemia (equivalent to lymphoplasmacytoid lymphoma of the REAL)	2) Mycosis fungoides/Sezary syndrome
3) Hairy cell leukemia	3) Smoldering and chronic T cell leukemia/lymphoma (HTLV-1')*
4) Splenic marginal zone lymphoma	
5) Marginal zone B cell lymphoma Extranodal (MALT-B cell lymphoma) Nodal (monocytoid)	
6) Follicle center lymphoma/follicular, (small cell) - grade I	
7) Follicle center lymphoma/follicular, (mixed small and large cell) - grade II	
Aggressive lymphomas (intermediate risk)	
1) Polymorphocytic leukemia*	1) Polymorphocytic leukemia*
2) Plasmacytoma/multiple myeloma	2) Peripheral T cell lymphoma, unspecified*
3) Mantle cell lymphoma	3) Angioimmunoblastic lymphoma*
4) Follicle center lymphoma/follicular, (large cell) - grade III	4) Angiocentric lymphoma*
5) Diffuse large B cell lymphoma (includes immunoblastic & diffuse large & centroblastic)	5) Intestinal T cell lymphoma*
6) Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma	6) Anaplastic large cell lymphoma (T and null cell type)
7) High-grade B cell lymphoma, Burkitt-like*	
Very aggressive lymphomas (high risk)	
1) Precursor B lymphoblastic lymphoma/leukemia	1) Precursor T lymphoblastic lymphoma/leukemia
2) Burkitt's lymphoma/B cell acute leukemia	
3) Plasma cell leukemia	2) Adult T cell lymphoma/leukemia

Hodgkin's disease

**Provisional clinical grouping*

ที่พยาธิแพทย์หรือแม้แต่โลหิตพยาธิแพทย์จะให้การวินิจฉัยได้เพียง unclassifiable NHL เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับ immunophenotyping ไม่เพียงพอ และขาดข้อมูลทาง molecular genetic study คงปฏิเสธไม่ได้ว่า พยาธิแพทย์ไทยคงต้องพยายามให้การวินิจฉัยว่า ผู้ป่วยมี malignant lymphoma ให้ได้ก่อน แล้วส่งต่อผู้ป่วยพร้อมสไลด์และ tissue block ไปยังสถาบันหรือศูนย์ที่พร้อมจะให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องตาม REAL classification พร้อมกับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ หรือจะส่งเพียงสไลด์และ tissue block ไปยังสถาบันหรือศูนย์ที่มีโลหิตพยาธิแพทย์ที่พร้อมให้คำปรึกษาก็ได้ ค่าใช้จ่ายสำหรับการ immunophenotypic study โดย paraffin section immunoperoxidase ตกประมาณ 1-2 พันบาทต่อราย ขึ้นอยู่กับจำนวน antibody ที่ต้องใช้ในการศึกษา ดังนั้นโลหิตแพทย์จำเป็นจะต้องแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นสำหรับการวินิจฉัย malignant lymphoma ตาม REAL classification โลหิตพยาธิแพทย์ในโรงเรียนแพทย์คงต้องพยายามพัฒนา immunophenotypic study ตลอดจน molecular genetic study ให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ดียิ่งขึ้น เพื่อความก้าวหน้าในการศึกษา malignant lymphoma ในประเทศไทยต่อไป REAL classification คงยังไม่ใช้การจำแนกชนิดของ lymphoid neoplasms ที่สมบูรณ์แบบ เนื่องจากขณะนี้กำลังมีคณะกรรมการการศึกษาเพื่อเสนอ WHO classification สำหรับ lymphoid neoplasms ในอนาคตอันใกล้นี้ แต่เชื่อว่าคงไม่แตกต่างจาก REAL classification มากนัก เนื่องจากคณะกรรมการดังกล่าวประกอบด้วยโลหิตพยาธิแพทย์จากกลุ่มที่นำเสนอ REAL classification บางท่าน และ Prof. Karl Lennert ผู้เป็นกำลังสำคัญในกลุ่มที่เสนอ updated Kiel classification

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณวรรณพร สตะเวทิน และ คุณอัครพร ธรรมวุฒิสาร ที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับให้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Virchow RLK. Die cellulare Pathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin:Hirschwald, 1858.
2. Virchow RLK. Die Krankhaften Geschweilste. Berlin: Hirschwald 1863;2:728-38.
3. Billroth T. Multiple Lymphoma : Erfolgreiche Behandlung mit Arsenik. Wien Med Wochenschr 1871;21: 1066-7.
4. Willis RA. The tumours of lymphoid tissue. In : Pathology of tumors. St. Louis : Mosby, 1948:760.
5. Swerdlow SH, Sukpanichnant S, Glick A, Collins RD. Reactive states in lymph nodes resembling lymphomas or progressing to lymphomas. A selective review. Mod Pathol 1993;6:378-91.
6. Dorfman RF, Warnke R. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. Hum Pathol 1974;5:519-50.
7. Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, Cleary ML, Dorfman RF. Tumors of the lymph nodes and Spleen. Washington, D.C.:Armed Forces Institute of Pathology 1995:435-526.
8. สัญญา สุขพนิตนันท์. New techniques in hematology diagnosis: immunophenotypic study in pathology ใน: ธานินทร์ อินทรกำรชัย (บรรณาธิการ). โลหิตวิทยาก้าวหน้า 1998, กรุงเทพฯ:สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2541:69-80.
9. Haluska FG, Brufsky AM, Canellos GP. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. Blood 1994; 84:1005-19.
10. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Rubin T. Report of the nomenclature committee. Cancer Res 1966;26:1311.
11. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26:1063-83.
12. Piankijagum A, Pacharee P, Wasi P. Malignant lymphomas in Thailand: an analysis of 1,095 cases. J Med Assoc Thailand 1980;63:181-91.
13. 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).
14. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: a clinic-

- opathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942;18: 381-429.
15. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
 16. Dorfman RF. The non-Hodgkin's lymphomas. In: Rebeck J, Berard CW, Abell MR, eds. The reticulo-endothelial system. Baltimore: Williams & Wilkins, 1975:262-81.
 17. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976;38:964-83.
 18. Lukes RJ, Collins RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34 (4 Suppl):1488-503.
 19. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, Van Unnik JAM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974;2:406-8.
 20. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel classification [Letter]. *Lancet* 1988;1:292-3.
 21. Bennett MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. 1974;2:405-6.
 22. Mathe G, Rappaport H, O' Connor GT, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. International Histological Classification of Tumors, No.14. Geneva: World Health Organization, 1976.
 23. Taylor RC. Classification of lymphoma: new thinking on old thoughts. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:549-54.
 24. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas, summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
 25. ประเสริฐ ปาจารย์. การแบ่งชนิดของลิมโฟมาชนิดร้ายทางจุลกายวิภาค. *อายุรศาสตร์* 2529; 2:42-6
 26. Harris NL. Lymphoma 1987: an interim approach to diagnosis and classification. *Pathol Annu* 1987; 22:1-67.
 27. 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.
 28. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathology* 1994; 25:517-36.
 29. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995;103:543-60.
 30. Dorfman DM, Shahsafaei A. Usefulness of a new CD5 antibody for the diagnosis of T cell and B cell lymphoproliferative disorders in paraffin sections. *Mod Pathol* 1997;10:859-63.
 31. Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation. *Blood* 1996;87:4358-67.
 32. Mochen C, Giardini R, Costa A, Silvestrini R. MIB-1 and S-phase cell fraction predict survival in non-Hodgkin's lymphomas. *Cell Prolif* 1997;30:37-47.
 33. Miller T, Grogan TM, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994;83:1460-6.
 34. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. Lymphoma classification proposal: clarification (correspondence). *Blood* 1995;85:857-60.
 35. Sheibani K, Nathwani BN, Swartz WG, et al. Variability in interpretation of immunohistologic findings in lymphoproliferative disorders by hematopathologists. A comprehensive statistical analysis of interobserver performance. *Cancer* 1988;62:657-64.
 36. Liu SY, Press OW. The potential for immunoconjugates in lymphoma therapy. *Hematol/Oncol Clin N America* 1997;11:987-1006.
 37. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma - an entity comes of age. *Blood* 1996;87:4483-94.

38. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
39. de Bruin PC, Noorduyt AL, van der Valk P, et al. Noncutaneous T cell lymphomas. Recognition of a lymphoma type (large cell anaplastic) with a relatively favorable prognosis. *Cancer* 1993;71:2604-12.
40. Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, et al. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989;135:1169-78.
41. Noorduyt LA, de Bruin PC, van Heerde P, van de Sandt MM, Ossenkoppele GJ, Meijer CJLM. Relation of CD30 expression to survival and morphology in large cell B cell lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:33-7.
42. Intragumtornchai T, Wannakrairoj 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.
43. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-71.
44. Lukes RJ, Collins RD. Tumors of the hematopoietic system. Washington, D.C.:Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
45. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the updated Kiel classification). Berlin:Springer-Verlag, 1992.
46. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification - the gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996;88:4085-9.