Neoplasms of the Immune System

รศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน
ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

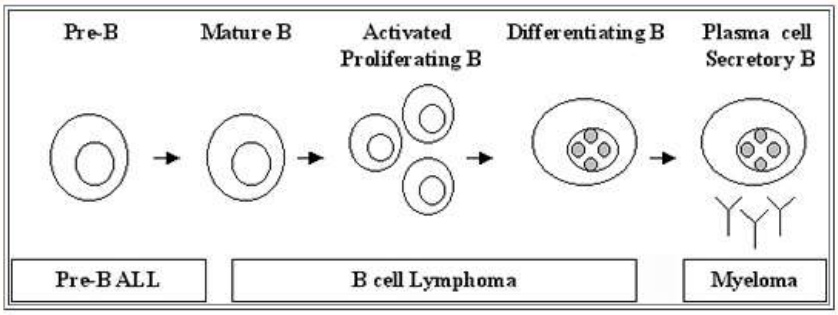
บทนำ

มะเร็งของระบบภูมิคุ้มกันจัดเป็นกลุ่มหนึ่งของ Immunoproliferative diseases คือ โรคที่มีการเจริญเติบโตของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมากผิดปกติ โดยจัดว่าเป็นภาวะ Secondary Immunodeficiency ชนิดหนึ่ง เนื่องจากมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันขึ้น มีทั้งแบบที่เป็น malignant และ reactive (benign หรือ non-malignant) immunoproliferation บางทีอาจเรียกว่าเป็น leukemoid reaction ซึ่ง reactive immunoproliferation อาจพบได้ในผู้ป่วยด้วยโรค pertussis, tuberculosis หรือโรค Infectious mononucleosis ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr จากการกระจายทางระบบทางเดินหายใจ (air-borne) โดยมี B lymphocyte เป็นเซลล์เป้าหมาย ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นของ B cell ในขณะเดียวกัน cytotoxic T lymphocyte ก็จะถูกกระตุ้นเพื่อทำลาย B cell ที่ติดเชื้อจึงมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมาก และมีรูปร่างผิดปกติด้วย (Atypical lymphocyte) แต่โรคนี้สามารถหายได้เองเมื่อ infection ถูกควบคุมได้ ส่วนโรคในกลุ่ม Malignant immunoproliferation คือภาวะมะเร็งของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดขึ้นได้ในทุกระยะของการพัฒนาการ รวมทั้ง mature cell ในกระแสเลือดด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงตัวอย่างของโรคมะเร็งของระบบภูมิคุ้มกัน แบ่งตามความผิดปกติของแต่ละกลุ่มเซลล์ ได้แก่ มะเร็งของเม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte, T lymphocyte, NK cell, granulocyte รวมถึง antigen presenting cells (Histiocyte) โดยเน้นถึงลักษณะทางภูมิคุ้มกันที่สำคัญของแต่ละโรค

มะเร็งของ B cell

เนื่องจาก B cell พัฒนาไปเป็น plasma cell ซึ่งสร้าง antibody ดังนั้น การเจริญผิดปกติของ B cell จะทำให้มีระดับ antibody มากผิดปกติ หรือมีการสร้าง antibody ที่มีลักษณะผิดปกติได้ ลักษณะเฉพาะที่สำคัญของภาวะมะเร็งคือ ลักษณะ "monoclonality" ของโรค นั่นคือภาวะมะเร็งมักเกิดจากการแบ่งตัวมากขึ้นของเซลล์ชนิดเดียว (clone) ซึ่งจะต่างจากภาวะปกติที่ระบบภูมิคุ้มกันจะมีเซลล์ที่มีความจำเพาะแตกต่างกันเพื่อตอบสนองต่อแอนติเจนทุกชนิดในสภาวะแวดล้อม ดังนั้น ในภาวะมะเร็งจะพบเซลล์ที่มีลักษณะเหมือนกันได้มากกว่าปกติ ในกรณีของ B cell จะพบว่ามีการสร้าง Immunoglobulin ชนิดเดียวกันมากกว่าปกติด้วย ในทางตรงกันข้าม ในภาวะ reactive immunoproliferation จากสาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น โรค Infectious mononucleosis ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นโดยรวม ๆ และมีการเติบโตของทุก ๆ เซลล์มากขึ้นอย่างเท่าเทียมกัน ในกรณีของ B cell จะพบว่ามีปริมาณ

total Immunoglobulin มากกว่าปกติ ไม่ใช่ความผิดปกติของ clone ใด clone หนึ่ง โดยเฉพาะโรคมะเร็งในระดับ B cell สามารถเกิดจากความผิดปกติได้ในทุกระยะของพัฒนาการของ B lymphocyte (รูปที่ 1) แบ่งออกได้เป็น



รูปที่ 1 ความผิดปกติที่ระดับ B cell สามารถเกิดในทุกระยะของการพัฒนาการ โรคที่พบได้บ่อย ได้แก่ Pre-B All ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในระดับ B cell precursor, B cell lymphoma เช่น Burkitt's lymphoma เกิดจากความผิดปกติในการ maturation และ differentiation ของ B cell, Myeloma เป็นความผิดปกติของ Plasma cell ซึ่งทำหน้าที่ secrete Ig

ความผิดปกติของ Plasma cell

โรคในกลุ่มนี้ ได้แก่

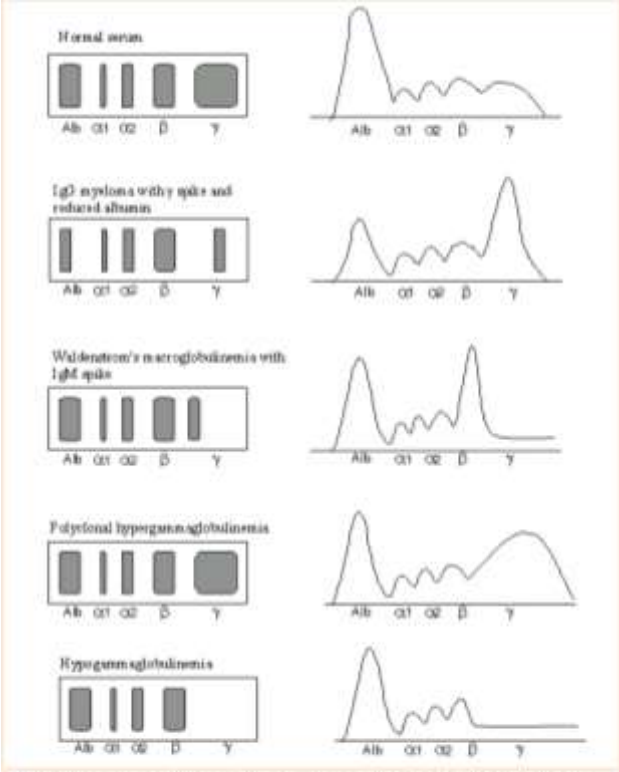
1. Multiple myeloma
2. Waldenstrom's macroglobulinemia
3. Light-chain disease
4. Heavy-chain disease
5. Monoclonal gammopathies of uncertain significance (MGUS)

ชื่อเรียกโรคในกลุ่มนี้โดยรวมมีอยู่หลายชื่อ ได้แก่ *Plasma cell dyscrasia, Paraproteinemias, Dysproteinemias และ Monoclonal gammopathies* กลุ่มโรคเหล่านี้มีอาการของการสร้าง Immunoglobulin หรือ ส่วนประกอบของ Immunoglobulin ชนิดใดชนิดหนึ่งมากผิดปกติ เราเรียกโปรตีนนั้น ๆ ว่าเป็น "Paraprotein" หรือ "myeloma protein" โดยโปรตีนเหล่านี้ถูกสร้างขึ้นจาก clone ที่ผิดปกติของ B cell lineage การวินิจฉัยและติดตามโรคนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของ paraprotein ในผู้ป่วย

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

ประกอบด้วยการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น ได้แก่ การตรวจเลือดว่ามี anemia, มี rouleaux formation, มี ESR สูง เป็นต้น การตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยวินิจฉัย ประกอบด้วย

- **การตรวจ** Serum protein electrophoresis (zone electrophoresis) (รูปที่ 2)



เป็นการนำซีรัมผู้ป่วยมาแยกโปรตีนในสนามไฟฟ้า โดยอาศัยสื่อกลาง (supporting media) เช่น agarose หรือ cellulose acetate strip โดยหยดซีรัมผู้ป่วยที่จุดเริ่มต้นแล้วนำไปผ่านสนามไฟฟ้า โดยมีสารละลายด่างเป็นสื่อนำ แล้วนำมาย้อมสีโปรตีน หากนำแถบโปรตีนดังกล่าวมา scan ในเครื่อง densitometer จะได้กราฟ Electropherogram เป็น peak เทียบได้กับความเข้มข้นของโปรตีนต่าง ๆ การวินิจฉัย M spike หรือ M protein นั้นต้องวัดความสูงต่อความกว้างของ peak โดยทั่วไปตัดสินโดยใช้อัตราส่วนเกินกว่า 3:1 หรือ 4:1 หาก peak นั้นอยู่ในบริเวณ gammaglobulin

- **การตรวจ** Serum Immunoelectrophoresis

วิธีนี้เป็นการแยกโปรตีนในสนามไฟฟ้าก่อนแล้ว identify ชนิดของโปรตีนใน media โดยอาศัยวิธี immunoprecipitation ใช้ agarose ที่เตรียมไว้บนแผ่นกระจกมาเจาะเป็นหลุมและร่องยาวในรูปแบบที่ต้องการ หยดซีรัมผู้ป่วยลงในหลุม แล้วนำไปผ่านสนามไฟฟ้าเพื่อแยกโปรตีนชนิดต่าง ๆ ออกจากกัน แล้วเติมแอนติบอดีลงในร่องยาว ทิ้งไว้ค้างคืน เมื่อเกิด immunoprecipitation ขึ้นจะเห็นแถบตะกอนขาว บ่งบอกชนิดของโปรตีนได้

- **การตรวจ** Quantitative serum immunoglobulin

ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่าการที่ร่างกายสร้าง paraprotein หรือ M protein ขึ้นมามากทำให้การสร้าง immunoglobulin ปกติลดลง เมื่อตรวจระดับ serum immunoglobulin ชนิดต่าง ๆ อาจพบว่ามีปริมาณลดลงได้ โดยจะมีประโยชน์ในการใช้ติดตามการดำเนินโรคและการรักษาผู้ป่วยได้ดี นอกจากนี้ยังอาจใช้ระดับ

immunoglobulin แยกระหว่าง benign และ malignant gammopathy ได้ ระดับ IgG > 2 gm/100 ml หรือ IgA > 1 gm/100 ml มักพบในภาวะ malignant gammopathy

Multiple Myeloma

Multiple Myeloma (MM) คือมะเร็งของ mature plasma cells ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดและรุนแรงที่สุดในกลุ่ม Plasma cell dyscrasias โรคนี้จะพบในคนผิวดำมากกว่าในคนผิวขาวถึง 2 เท่า พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และส่วนใหญ่มักจะพบในคนอายุมากประมาณ 40-70 ปี ผู้ป่วยจะมีอาการที่สำคัญ ๆ 3 อย่าง นั่นคือ

1. มีปริมาณ plasma cell ในไขกระดูกมากผิดปกติ (> 15%)
2. มีส่วนประกอบของ Immunoglobulin ชนิดใดชนิดหนึ่งที่มีความจำเพาะแบบเดียว (monoclonal immunoglobulin) ในกระแสเลือดและปัสสาวะ (ดูตัวอย่างในรูปที่ 2)
3. มีลักษณะพยาธิสภาพของลักษณะกระดูกถูกทำลาย (lytic lesion bone)

Plama cell ในไขกระดูกมีทั้งที่มีรูปร่างปกติและผิดปกติ ปริมาณของ "Immunoglobulin ปกติ" ในกระแสเลือดมักจะลดลง เป็นสัดส่วนกับปริมาณของ "Immunoglobulin ผิดปกติ" ที่เพิ่มขึ้น Immunoglobulin ผิดปกติที่ถูกสร้างขึ้นจาก malignant clone โดยส่วนใหญ่มักจะเป็นชนิด IgG รองลงมาคือ IgA, IgM และ light chain ตามลำดับ และมีจำนวนน้อยที่เป็น IgD, IgE หรือ heavy chain บางครั้งอาจพบ paraprotein จำนวน 2 ชนิด หรือมากกว่าได้ รวมทั้งภาวะ Multiple myeloma ที่ไม่สร้าง Immunoglobulin หลั่งออกมาในกระแสเลือดเลยก็มี ลักษณะสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยของ Multiple myeloma คือ การตรวจพบ Bence Jones Protein ซึ่งคือ Free Multiple myeloma light chain (k or l) ที่หลั่งออกมาทางปัสสาวะได้ง่าย เนื่องจากมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 20,000 และมีอัตราการสร้างมากกว่า heavy chain เราสามารถตรวจโดยวิธี zone electrophoresis ได้เช่นกัน โดยนำปัสสาวะผู้ป่วยไปทำให้เข้มข้นขึ้น 10-100 เท่า ก่อนนำไปผ่านในสนามไฟฟ้าเทียบกับปัสสาวะปกติ คุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญของโปรตีนนี้คือ จะตกตะกอนเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นถึง 48-50 °C และจะละลายเมื่อถูกต้มจนเดือด

อาการโดยรวมของโรคในกลุ่ม paraproteinemia สามารถแบ่งตาม pathophysiology ได้ดังนี้

1. อาการเนื่องจากคุณสมบัติทาง Physicochemical ของ M protein

1.1 Hyperviscosity syndrome (ตารางที่ 1)

เมื่อซีรัมมีปริมาณโปรตีนสูงขึ้นจะทำให้ความหนืดของเลือดสูงขึ้น polymeric IgM และ IgA ทำให้ความหนืดสูงกว่า immunoglobulin ชนิดอื่น

1.2 Raynaud's phenomenon

M protein บางประเภทอาจเป็น cryoglobulin ซึ่งตกตะกอนเมื่อกระทบความเย็น ทำให้การไหลเวียนของกระแสโลหิตติดขัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า จมูก ใบหู ทำให้เกิดอาการซีด และเจ็บปวดในบริเวณดังกล่าว อาจรุนแรงถึงขั้นขาดเลือดไปเลี้ยง และทำให้เกิดเนื้อตายได้ (necrosis)

1.3 Clotting disturbance

M protein โดยเฉพาะ IgM จะขัดขวางการแข็งตัวของเลือดโดย interact กับ platelet และ clotting factors ต่าง ๆ ทำให้มีเลือดออกง่าย

2. อาการเนื่องจากปฏิกิริยาทาง Immune ของ M protein

2.1 Cold agglutinin syndromes

IgM paraprotein ชนิด kappa มักมีความจำเพาะต่อ i และ I antigen บนผิวเม็ดเลือดแดง และสามารถเกิด antigen-antibody reaction ทำให้ agglutinate เม็ดเลือดแดงได้ในที่เย็น ผู้ป่วยจะมี cold-agglutinin-mediated hemolytic anemia ร่วมด้วย ถ้าเกิด agglutination ขึ้นกับหลอดเลือดเล็ก ๆ อาจทำให้เกิด ischemia ได้

3. อาการจาก Immunodepression

ระดับ immunoglobulin ที่ลดลงทำให้ humoral immune response เสียไป ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง encapsulated bacteria ที่ต้องการ immunoglobulin เป็น opsonin ในการทำลาย เช่น *Streptococcus pneumoniae*

กลไกที่ทำให้ immunoglobulin ปกติลดลง ได้แก่

- Myeloma cells หลั่ง inhibitor substance ทำให้สร้าง plasma cells ลดลง
- suppressor T cells เพิ่มขึ้น
- hypercatabolism ต่อ M protein ทำให้เกิด catabolism ต่อ immunoglobulin ปกติด้วย

4. อาการที่เกิดจากมะเร็ง

4.1 Bone destruction

เซลล์มะเร็งมักลามเข้ากระดูก ทำให้มีอาการปวดกระดูก กระดูกหักง่าย (pathological fracture) นอกจากนี้การทำลายกระดูกทำให้มีภาวะ hypercalcemia และ hyperuricemia ได้

4.2 Hypercalcemia

ทำให้มีอาการกระหายน้ำ อาเจียน ใจสั่น เพลีย ไม่มีแรง สติสัมปชัญญะเสื่อม บางครั้งหมดสติได้ และยังเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตวาย

4.3 Anemia

เนื่องจากไขกระดูกถูกเซลล์มะเร็งแทนที่ ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง นอกจากนี้เซลล์มะเร็งเองยังสร้างสารยับยั้ง hematopoiesis ด้วย ทำให้เกิด normochromic normocytic anemia

โดยสรุปลักษณะทางคลินิกของโรค Multiple myeloma แบ่งได้เป็น ความผิดปกติทางระบบเลือด ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบกระดูก

ระบบเลือด : เนื่องจากไขกระดูกแทนที่ด้วย myeloma cells จึงมีการสร้างเซลล์ปกติอื่น ๆ จำนวนน้อยลง ผู้ป่วยอาจมีอาการซีด (anemia) เลือดออกง่าย เนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) นอกจากนี้เมื่อระดับ immunoglobulin ในกระแสเลือดสูงมากอาจเกิดภาวะ Rouleaux formation โดยจะเห็นได้ใน blood smear และมีอาการของ hyperviscosity syndrome (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Hyperviscosity Syndrome (กลุ่มอาการเนื่องจากความหนืดของเลือดสูงขึ้น)

Ocular	- vision impairment, fundoscopic changes - dilatation and torteousity of retinal vains - retinal hemorrhage and cotton wool exudates - papilledema
Hematological	- mucosa bleeding - prolonged bleeding after trauma or surgery
Neurological	- headache, somnolence, coma - dizziness, vertigo - seizure, EEG change - hearing loss
Renal	- renal insufficiency (acute or chronic)
CVS	- congestive heart failure

ระบบภูมิคุ้มกัน : ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันด้วย เนื่องจากมี neutropenia และเนื่องจากการสร้าง Immunoglobulin ตามปกติถูกรบกวนจาก paraprotein ดังนั้น ผู้ป่วยจะมีภาวะภูมิคุ้มกันลดลง มีอาการติดเชื้อได้ง่าย โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย

ระบบกระดูก : Myeloma cell จากไขกระดูกยังสามารถแพร่ไปทำลายเนื้อกระดูก ทำให้เกิด multiple lytic lesions ผู้ป่วยจะมีอาการปวดกระดูกและมีกระดูกหักได้ง่ายกว่าปกติ เนื่องจากมีการทำลายของกระดูก ร่างกายจะพยายามสร้างกระดูกขึ้นมาทดแทน ดังนั้น ผู้ป่วยจะมีภาวะ hypercalcemia ได้ด้วย ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายได้

Waldenstrom's macroglobulinemia

คือภาวะมะเร็งที่เกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ B lymphocyte ที่ผลิต IgM ซึ่งเป็นเซลล์ขั้นก่อนที่จะพัฒนาเป็น plasma cell มีลักษณะก้ำกึ่งระหว่าง lymphocyte และ plasma cell เรียกว่า plasmacytoid lymphocyte จะพบเซลล์เหล่านี้สะสมอยู่ในไขกระดูก ต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม ดังนั้น ผู้ป่วยจะมีต่อมน้ำเหลืองและตับ ม้าม โต มีอาการซีด เลือดออกง่าย ติดเชื้อง่าย จะไม่พบอาการทางกระดูก แต่จะมีอาการของ hyperviscosity syndrome นอกจากนี้เนื่องจาก IgM paraprotein บางชนิดจะสามารถ precipitate ได้ในอุณหภูมิต่ำ เรียกว่า Cryoglobulins และจะอุดตันเส้นเลือดฝอยในบริเวณปลายแขน ปลายขา ทำให้เกิดอาการปวดเวลาอากาศเย็น หรืออาจเกิดเป็นแผลของนิ้วมือหรือนิ้วเท้าได้ (Raynaud's phenomenon) Cryoglobulin สามารถตรวจได้โดยนำเลือด หรือ plasma ไว้ในช่องเย็น และ precipitate นี้จะหายไปเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น IgM paraprotein บางชนิดมีความจำเพาะต่อ i และ I antigen และสามารถ agglutinate เม็ดเลือดแดงได้ในที่เย็น ผู้ป่วยจะมี cold-agglutinin-mediated hemolytic anemia ร่วมด้วย

Light-chain diseases

คือภาวะมะเร็งของ plasma cell ที่มีความผิดปกติของการผลิต light chain ชนิด kappa (k) หรือ lambda (l) ชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยไม่มีการผลิต heavy chain โดย light chain เหล่านี้จะไปสะสมตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งสามารถตรวจได้ด้วยวิธี immunofluorescence หรือ immunohistochemical โดยใช้ specific antibody อวัยวะที่มีการสะสมนี้จะมีการทำงานที่ผิดปกติไป โดยเฉพาะในไตซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะไตวายได้ นอกจากนี้อาจเกิดภาวะ cardiomyopathy, peripheral neuropathy, hepatosplenomegaly ได้

Heavy-chain diseases

คือภาวะมะเร็งของ plasma cell ที่สร้างแต่ heavy chain โรคนี้พบได้น้อยและมีอาการต่างกันไป ขึ้นกับว่าเป็นความผิดปกติของ heavy chain isotype ใด แบ่งได้เป็น

- Gamma Heavy Chain Disease (Franklin's Disease)

ผู้ป่วยจะมีต่อมน้ำเหลือง และตับ ม้าม โต มีไข้ ซีด อาการที่เด่นคือ มีเพดานปากบวม (palatal edema) เนื่องจากต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Waldeyer's ring โต และอาจทำให้หายใจลำบากได้ด้วย การวินิจฉัยอาศัยการตรวจพบ ส่วน Fc ของ gamma heavy chain ทั้งในซีรัมและปัสสาวะ ผู้ป่วยมักมีอาการแย่ลงอย่างรวดเร็ว และเสียชีวิตจากการติดเชื้อ

- Alpha Heavy Chain Disease (Seligmann's Disease)

เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่ม Heavy chain diseases มักพบร่วมกับโรค Mediterranean lymphoma ซึ่งเป็นโรคในคนหนุ่มสาว ในบริเวณ Mediterranean, Asia และ South America โดยจะมี lymphoplasmacytoid cell ที่ผลิตส่วน alpha heavy chain สะสมอยู่ที่บริเวณ lamina propria ของลำไส้เล็ก ผู้ป่วยจะมีอาการท้องเสีย เรื้อรัง น้ำหนักลด การดูดซึมอาหารผิดปกติ ต่อมน้ำเหลืองที่ mesenteric และ paraaortic โตมาก การตรวจ alpha heavy chain จะแปลผลลำบาก เนื่องจาก alpha chains จะรวมตัวกัน (polymerization) เห็นเป็น smear แทนที่จะเห็นเป็น sharp peak จาก electropherogram แต่เนื่องจากไม่มีส่วน J chain ที่ช่วยในการ dimerization การ polymerize ของ alpha chain นี้มักไม่ทำให้เกิดปัญหาของ hyperviscosity syndrome

- Mu Heavy Chain Disease

เป็นโรคที่มีความผิดปกติในการรวมตัวกันของ light และ Mu heavy chain ดังนั้น จะตรวจพบ light chain และ Mu heavy chain อิสระได้ในซีรัม โรคนี้มักพบในผู้ป่วย chronic lymphocytic leukemia

Monoclonal gammopathies of uncertain significance (MGUS)

เป็นภาวะที่พบได้ประมาณ 1% ในกลุ่มคนอายุมากกว่า 50 ปี และมากถึง 10% เมื่อมีอายุมากกว่า 75 ปี เป็นภาวะ benign ที่ต้องแยกจากโรค multiple myeloma แต่ประมาณ 25% ของผู้ป่วย MGUS สามารถเปลี่ยนไปเป็นโรค multiple myeloma ได้

Leukemia and Lymphoma of B cell origin

กลุ่มโรคมะเร็งที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันอีกประเภทหนึ่งคือ โรค leukemia และ lymphoma โดย leukemia เกิดจากการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยจะพบเซลล์มะเร็งที่มากผิดปกตินี้ได้ในกระแสเลือด ระบบน้ำเหลือง หรือในไขกระดูก ในขณะที่ lymphoma เป็นมะเร็งที่มีลักษณะเป็นก้อน (Solid tumor) ภายในอวัยวะน้ำเหลืองต่าง ๆ เช่น ต่อมน้ำเหลือง ไขกระดูก หรือต่อม thymus มะเร็งทั้งสองประเภทเกิดขึ้นได้จากความผิดปกติของเซลล์ ในทุกระยะของการพัฒนาการของ lymphocyte เราสามารถแบ่งกลุ่มโรคนี้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ ได้เป็น "Precursor B cell neoplasm" และ "Peripheral B cell neoplasm" โดยพบว่ามีลักษณะของเซลล์ที่ผิดปกติ รวมทั้งอาการที่แสดงออกต่างกันไป การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดใดอาศัยการตรวจด้านพยาธิวิทยา การตรวจโมเลกุลเฉพาะบนพื้นผิวเซลล์ (cell surface marker) และการตรวจความผิดปกติในระดับยีน (Cytogenetic) ร่วมด้วย ตัวอย่างของโรค leukemia และ lymphoma ของ B cell ได้แก่

Precursor B cell neoplasm

- Acute lymphoblastic leukemia (ALL) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ Pre-B ALL, T-ALL และ B-ALL พบว่า Pre-B ALL เป็น ALL ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด การวินิจฉัยอาศัยการตรวจโมเลกุลที่แสดงออกเฉพาะใน Pre-B cell เท่านั้น การสะสมของเซลล์มะเร็งในไขกระดูกทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการของไขกระดูกถูกกด ได้แก่ ซีด เลือดออกง่าย และอาการติดเชื้อได้ง่าย นอกจากนี้ยังอาจมีเซลล์มะเร็งไปสะสมยังต่อมน้ำเหลือง ตับ ม้าม ผิวหนัง และระบบประสาทส่วนกลางได้ การตรวจทาง Cytogenetic พบว่า ALL เกิดจากความผิดปกติของ chromosome translocation ได้หลายชนิด

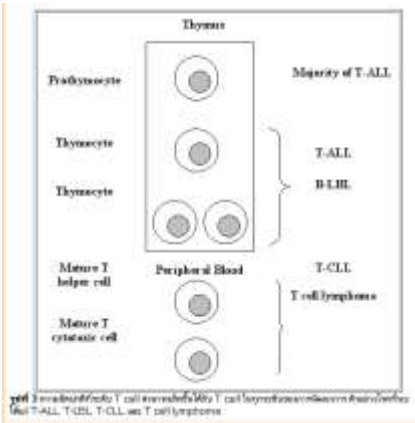
Peripheral B cell neoplasm

- **Hairy cell leukemia** เป็นโรคมะเร็งของ B cell ชนิดหนึ่ง พบได้น้อย มักพบในผู้ชายอายุมากกว่า 40 ปี เซลล์มะเร็งเป็น B cell ขนาดใหญ่ มีลักษณะเฉพาะ บางครั้งเรียกว่า Hairy cell พบได้ในม้ามและกระแสเลือด ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการม้ามโต เซลล์ในกระแสเลือดมีจำนวนต่ำ (cytopenia) ทำให้มีอาการติดเชื้อได้ง่ายอีกด้วย
- **Chronic lymphocytic leukemia** (CLL) B cell CLL เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่ม CLL ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอายุมาก และมักไม่มีอาการ แต่จะพบว่ามีเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ยังพบใน lymphoid organ และไขกระดูกด้วย B cell CLL มักจะเป็นมะเร็งของ B cell ระยะที่มี surface IgM และ IgD อยู่บนผิวเซลล์ ต่อมาผู้ป่วยอาจเกิดอาการของไขกระดูกถูกกดได้ และจะทำให้เกิดภาวะ hypogammaglobulinemia บางครั้งอาจมีภาวะ autoimmune ร่วมด้วย ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งของ hemolytic anemia หรือ thrombocytopenia ที่พบในผู้ป่วย

- **Burkitt's lymphoma** เป็นมะเร็งที่พบในเด็กผู้ชาย : ผู้หญิง = 3:1 มีอาการสำคัญ ๆ 2 ชนิด นั่นคือ "Nonendemic หรือ American form" ซึ่งมักมีอาการทางช่องท้อง ส่วน "Endemic หรือ Africa form" มักจะมีอาการทางขากรรไกร มะเร็งทั้ง 2 แบบนี้ยังสามารถกระจายไปยังไขกระดูก ต่อมน้ำเหลืองส่วนปลาย และระบบประสาทส่วนกลางได้ โรคนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr (EBV) ด้วย โดยเฉพาะในแบบ Africa form กลไกการเกิดโรคนี้เชื่อว่าเกิดจากการแบ่งตัวอย่างผิดปกติของ immature lymphoid precursor และไม่สามารถพัฒนาต่อไปได้จนเกิดการสะสมของเซลล์มะเร็งนี้ในอวัยวะต่าง ๆ เซลล์มะเร็งชนิดนี้มีลักษณะเป็น monoclonal ส่วนใหญ่พบ hypergammaglobulinemia แต่ก็พบ hypogammaglobulinemia ได้ด้วย ความผิดปกติของยีนที่พบได้บ่อยคือ มี translocations ที่ 8q24 ทำให้เกิด rearrangement ของ c-myc oncogene เข้ากับยีน immunoglobulin
- **Diffuse large B cell lymphoma** ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองโตขึ้นอย่างรวดเร็ว เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ มีลักษณะเป็น mature B cell ความผิดปกติของยีนที่พบมีความเกี่ยวข้องกับ bcl-2 และ bcl-6 oncogene
- **Follicular center lymphoma** เป็นมะเร็งที่พบในผู้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่ โรคมักจะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหลาย ๆ ตำแหน่ง เซลล์มะเร็งมีลักษณะของ mature B cell มักเกิดจาก rearrangement ระหว่าง bcl-2 oncogene และยีน immunoglobulin heavy chain

มะเร็งของ T cell และ NK cell

โรคในกลุ่มนี้ประกอบด้วย leukemia และ lymphoma ของ T cell และ NK cell เซลล์มะเร็งมีลักษณะเป็น monoclonality และความผิดปกติสามารถเกิดขึ้นได้กับ T cell ในทุกระดับของการพัฒนาการเช่นเดียวกับในโรคกลุ่ม B cell (รูปที่ 3)



ตัวอย่างของโรคในกลุ่มนี้ ได้แก่

- Precursor T cell neoplasm

- T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) และ lymphoblastic lymphoma (LBL) พบว่ามี Anterior mediastinal mass ได้บ่อย เกิดจากความผิดปกติของ T cell precursor cell จะพบเซลล์มะเร็งในไขกระดูกและกระแสเลือดได้บ่อย ใน T-ALL แต่จะพบเซลล์มะเร็งสะสมในต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่าใน LBL การบ่งชี้ของเซลล์มะเร็งอาศัยการตรวจ T cell surface marker และการตรวจ T cell receptor gene rearrangement

➢ Peripheral T cell and NK cell neoplasm

- T cell chronic lymphocytic leukemia (T -CLL) เป็นโรคที่มีความรุนแรงมากกว่า B-CLL แต่เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก มักพบในผู้ป่วยอายุมาก เซลล์มะเร็งมีลักษณะเป็น mature lymphocyte ขนาดเล็ก จะพบความผิดปกติที่ beta T cell receptor locus ที่ตำแหน่งโครโมโซม 14q11 เป็นส่วนใหญ่

- Large granular lymphocytic leukemia (LGLL) เป็นโรค chronic leukemia อีกชนิดหนึ่ง ซึ่งมีการสร้าง large granular lymphocytes จำนวนมากในกระแสเลือดและไขกระดูก ส่วนใหญ่จะเกิดจากความผิดปกติของ T cell และ NK cell ผู้ป่วยมักมีจำนวน neutrophil ต่ำร่วมด้วย รวมทั้งอาจมีประวัติของโรค rheumatoid arthritis, การติดเชื้อไวรัส EBV หรือภาวะ systemic immunosuppression

- Mycosis fungoides และ Sezary Syndrome เป็นโรคที่เกิดในผู้ใหญ่ ใน mycosis fungoides จะแสดงอาการเป็น plaque หรือก้อนเนื้อที่ผิวหนังเฉพาะที่ หรือในโรค Sezary syndrome ซึ่งเป็น leukemic form ของโรค mycosis fungoides จะพบเซลล์มะเร็งแพร่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้มีอาการผิวหนังบวมแดงทั่ว ๆ ไป รวมทั้งมีตับม้าม และต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว จะพบว่าผิวหนังมีการสะสมของเซลล์มะเร็งจำนวนมาก โดยเซลล์มีลักษณะของ mature T cell และส่วนใหญ่เป็น CD4+ T cell

- Adult T cell leukemia-lymphoma เป็นโรคในผู้ใหญ่ พบได้บ่อยที่ญี่ปุ่น แคริบเบียน ตะวันออกเฉียงใต้ของอเมริกา โดยเชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อ human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-1) เซลล์ที่ติดเชื้อมักเป็น CD4+ T cell เซลล์บางส่วนพบว่ามีคุณสมบัติเป็น suppressor cell ผู้ป่วยจะมีอาการ hypercalcemia จำนวนเม็ดเลือดขาวสูง ต่อมน้ำเหลือง และตับ ม้าม โต อัตรารอดชีวิตโดยเฉลี่ยน้อยกว่า 1 ปี

- Peripheral T cell lymphoma เป็นมะเร็งของ mature T cells ซึ่งส่วนใหญ่จะมีรูปร่างเปลี่ยนไป (atypical cells) และมีขนาดต่าง ๆ กัน

มะเร็งของ Granulocyte

Granulocyte ประกอบด้วย neutrophil, eosinophil และ basophil เป็นเซลล์อีกจำพวกหนึ่งที่สร้างภายในไขกระดูก โดยเกิดมาจาก Myeloid progenitor cell มะเร็งของเซลล์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ Acute myelogenous leukemia (AML) ซึ่งเป็นมะเร็งที่มีอัตราการเกิดต่ำกว่า ALL โดยจะพบ AML ประมาณ 15-20% ของผู้ป่วย leukemia ในเด็ก มะเร็งที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งในกลุ่มนี้คือ Chronic myelogenous leukemia (CML) ซึ่งเป็นที่รู้จักโดยทั่วไปว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของโครโมโซมที่เรียกว่า Philadelphia Chromosome โดยพบว่ามี Chromosome translocation ที่ตำแหน่ง t(9;22)

มะเร็งของ Histiocytes

Histiocyte เป็นคำรวม ๆ ที่ใช้เรียก mononuclear, phagocytes และ antigen presenting cells อื่น ๆ เช่น dendritic cell, interdigitating reticulum cell และ langerhan's cell ที่ผิวหนัง ตัวอย่างโรคมะเร็งของ Histiocytes ได้แก่

- Langerhan's cell Histiocytosis (LCH) หรือ Histiocytosis X เป็นโรคมะเร็งของ antigen-presenting cells ที่พบได้บ่อยที่สุด
- Malignant Histiocytosis (MH) เป็นโรคที่พบได้ยาก พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ จะพบเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะรูปร่างของ phagocyte และมี histiocyte antigen (CD68, CD11c, CD14) สะสมอยู่ที่ต่อมน้ำเหลือง โรคสามารถกระจายไปยังระบบ reticuloendothelial, ผิวหนัง, กระดูก และระบบทางเดินอาหารได้

References

1. Barrett AJ and Gordon MY. (1993) Bone Marrow Disorders: The biological basis of treatment. Blackwell Scientific Publication, Oxford.

2. Coiffer B, Dieht V, Engeut A, Ludwig H, and Tesch H (1997) Lymphoma and multiple myeloma. In Textbook of Medical Oncology. Cavalli F, Hansen HH, Kaye S, editors. Mosby, London.

3. Crist WM, Campana D, Pui C (1996) Acute lymphoblastic Leukemia. In Clinical Immunology: Principle and Practice. Rich RR, editor in chief. Mosby, Missouri.

4. Gause BL and Longo DL (1996) Lymphoma and Hodgkin's disease. In Clinical Immunology: Principle and Practice. Rich RR, editor in chief. Mosby, Missouri.

5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392

6. Kirsh I (1996) A molecular genetic analysis of lymphoids neoplasia. In Clinical Immunology: Principle and Practice. Rich RR, editor in chief. Mosby, Missouri.

7. Kyle R (1996) Monoclonal Gammopathies. In Clinical Immunology: Principle and Practice. Rich RR, editor in chief. Mosby, Missouri.

8. Pizzo PA, Poplack DG (1993) Principle and Practice of Pediatric Oncology. J.B. Lippincott company, Philadelphia.

9. Rohatiner A, Lister TA (1997) Leukemia. In Textbook of Medical Oncology. Cavalli F, Hansen HH, Kaye S, editors. Mosby, London.

10. Schechter GP (1996) Chronic Lymphocytic Leukemia. In Clinical Immunology: Principle and Practice. Rich RR, editor in chief. Mosby, Missouri.

11. กำจร ตติยกวี. การสร้างแอนติบอดีมากผิดปกติ (paraproteinemia) : วิทยาภูมิคุ้มกันเบื้องต้น. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร. สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์, 2539: 94-100.