

# การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยา

สัญญา สุขพนิชนันท์<sup>๑,๒</sup>

<sup>๑</sup>ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>๒</sup>ภาคีสมาชิก สาขาวิชาเวชศาสตร์ชั้นสูงตร ประเภทวิชาแพทยศาสตร์และทันตแพทยศาสตร์ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา, sanya.suk@mahidol.ac.th

## บทนำ

การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือลิมโฟมา (lymphoma) ทางพยาธิวิทยามีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ ลิมโฟมาเป็นมะเร็งของเซลล์น้ำเหลืองหรือลิมโฟไซต์ (lymphocyte) หรือเซลล์ลิมโฟยด์ (lymphoid cell) ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การวินิจฉัยลิมโฟมาทางพยาธิวิทยาอาศัยการพิจารณาเซลล์น้ำเหลืองที่กลายเป็นมะเร็งที่เรียกว่า เซลล์ลิมโฟมา (lymphoma cell)

## การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยาจากอดีตจนถึงปัจจุบัน

ในอดีต พยาธิแพทย์อาศัยกล้องจุลทรรศน์ในการตรวจหาเซลล์ลิมโฟมาที่พบในสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการเจาะดูดหรือตัดตรวจชิ้นเนื้อจากรอยโรค ซึ่งอาจจะเป็นต่อมน้ำเหลืองที่โต ก้อนทุมในอวัยวะหรือตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย เลือด ไชกระดูก หรือสารน้ำที่พบในช่องต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น น้ำไขสันหลัง น้ำจากช่องปอด ช่องท้อง น้ำในถุงเยื่อหุ้มหัวใจ หรือแม้แต่ในตาที่อยู่ภายในลูกนัยน์ตาลงเลนส์ ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับว่า เซลล์ลิมโฟมาจะก่อรอยโรคให้เกิดขึ้นที่ใดบ้างในร่างกาย การตรวจดูลักษณะทางสัณฐานวิทยา (morphology) ของเซลล์ลิมโฟมานั้น ผู้ตรวจต้องมีความรู้ในการจำแนกเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งมีข้อจำกัดเพราะเซลล์ลิมโฟมามีหลากหลายชนิด และบางครั้งแยกออกจากเซลล์มะเร็งชนิดอื่นได้ยาก (สัญญา, ๒๕๔๘; สัญญา, ๒๕๖๖)

ในยุคที่ยังขาดความรู้ทางวิทยาภูมิคุ้มกันเมื่อกว่า ๕๐ ปีมาแล้วนั้น ลิมโฟมาหมายถึงมะเร็งของเซลล์ที่อยู่ภายในต่อมน้ำเหลือง ซึ่งมีหลายชนิด ไม่เฉพาะแต่เซลล์น้ำเหลืองเท่านั้น การตรวจดูเซลล์ลิมโฟมาใช้การเทียบเคียงกับเซลล์ที่ผู้ตรวจรู้จัก คือ เซลล์น้ำเหลือง ซึ่งมีขนาดเล็กประมาณ ๙-๑๒ ไมโครเมตร หรือเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีชื่อเรียกว่า “มาโครฟาจ (macrophage)” หรือ “ฮิสติโอไซต์ (histiocyte)” ซึ่งมีขนาดประมาณ ๓๐ ไมโครเมตร จากนั้นก็ดูรูปแบบการเติบโต (growth pattern) จากการเรียงตัวของเซลล์ลิมโฟมาว่าเป็นกลุ่มก้อน (nodular) หรือแผ่กระจาย (diffuse) ไปทั่วจนทำลายโครงสร้างของต่อมน้ำเหลืองหมด ซึ่งแนวเข้าสู่การวินิจฉัยทางสัณฐานวิทยา (morphologic approach) เช่นนี้ ใช้ได้ดี เป็นที่ยอมรับกันมาราว ๓๐ ปีแล้ว เนื่องจากเป็นการง่ายในการดูเซลล์ลิมโฟมาด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่ส่องตรวจสไลด์แก้ว ที่มีชิ้นเนื้อตัดบางประมาณ ๒ ไมโครเมตรแล้วย้อมด้วยสีฮีมาทอกซิลิน-อีโอซิน (Hematoxylin-Eosin) ซึ่งเป็นสีมาตรฐานที่ใช้ในการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา แต่มีปัญหาใหญ่ในการศึกษาให้มีความก้าวหน้าทางวิชาการและการดูแล

รักษาผู้ป่วย เพราะเซลล์น้ำเหลืองที่กลายเป็นเซลล์มะเร็งหรือเซลล์ลิมโฟมานั้นมีหลายชนิด ซึ่งอาจดูคล้ายกัน เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ เช่น เซลล์ลิมโฟมาตัวเล็ก บางรายมีการดำเนินโรครุนแรง ขณะที่บางรายมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป นอกจากนี้ ในอดีตยังไม่แน่ชัดว่า โรคฮอดจกิน (Hodgkin disease) ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่มีเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่มาก ไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าเจริญมาจากเซลล์ใด แต่ก็ยอมรับกันว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดหนึ่ง ทำให้จำแนกออกเป็นชนิดฮอดจกินกับชนิดไม่ใช่ฮอดจกินหรือนิยมเรียกทับศัพท์ว่า “นอน-ฮอดจกิน (non-Hodgkin)” (สัญญา, ๒๕๔๘)

ต่อมา มีการใช้เทคนิคทางวิทยาภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า “อิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry)” หรือที่เรียกสั้น ๆ ว่า “การย้อมอิมมูโน (immunostaining)” หรือใช้เทคนิคโฟลว์ไซโทเมทรี (flow cytometry) เพื่อระบุรูปแบบปรากฏภูมิคุ้มกัน (immunophenotype) หรือที่นิยมเรียกทับศัพท์ว่า “อิมมูโนฟีโนไทป์” ของเซลล์ลิมโฟมา ทำให้สามารถแยกเซลล์ลิมโฟมาได้เป็น ๓ ชนิด คือ ๑) เซลล์น้ำเหลืองชนิดบี (B lymphocyte) หรือ “เซลล์บี (B cell)” ๒) เซลล์น้ำเหลืองชนิดที (T lymphocyte) หรือ “เซลล์ที (T cell)” และต่อมาพบว่ายังมีเซลล์นักฆ่าโดยธรรมชาติ (natural killer cell) หรือ “เซลล์เอ็นเค (NK cell)” ที่สามารถแยกออกจากเซลล์ที่ได้ แต่ก็ยังคงคาบเกี่ยวกันอยู่ จึงจัดไว้อยู่ด้วยกัน และ ๓) เซลล์ลิมโฟมาในโรคฮอดจกิน ซึ่งเรียกชื่อว่า เซลล์ฮอดจกิน-รีด-สเตอร์นเบิร์ก (Hodgkin-Reed-Sternberg cell) หรือเซลล์เอซาร์เอส (HRS cell) ในระยะแรก ๆ ยังไม่มีน้ำยาแอนติบอดี (antibody) ในการตรวจหาแอนติเจน (antigen) บนผิวเซลล์ในไซโทพลาซึมหรือในนิวเคลียส ให้ใช้ทดสอบมากนัก ทำให้เชื่อว่าเซลล์เอซาร์เอสนั้นเป็นเซลล์พิเศษ ไม่ได้เจริญมาจากเซลล์น้ำเหลือง แต่ต่อมา เทคนิคทางวิทยาภูมิคุ้มกันก้าวหน้ามากขึ้น มีน้ำยาแอนติบอดีให้ทดสอบมากขึ้น ร่วมกับควมก้าวหน้าของเทคนิคทางพันธุศาสตร์ จึงทำให้ทราบในที่สุดว่า เซลล์เอซาร์เอสเจริญมาจากเซลล์บี ทำให้เปลี่ยนชื่อเรียกโรคฮอดจกินเป็นลิมโฟมาชนิดฮอดจกิน และจัดเป็นประเภทหนึ่งของลิมโฟมาชนิดเซลล์บีเจริญเต็มวัย (mature B cell lymphoma) ตามการจำแนกชนิดของโรคมะเร็งของเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือดและเนื้อเยื่อน้ำเหลือง ที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ล่าสุดเมื่อ พ.ศ. ๒๕๖๕ (WHO, 2022) ในตอนนี้สามารถสรุปได้ว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือลิมโฟมานั้นแบ่งเป็นชนิดหลัก ๒ ชนิด คือ ชนิดเซลล์บี (B cell lymphoma) กับชนิดเซลล์ที/เซลล์เอ็นเค (T/NK cell lymphoma) (สัญญา, ๒๕๖๖)

อันที่จริง โลหิตพยาธิแพทย์ (hematopathologist) ได้เริ่มใช้การย้อมอิมมูโนในการจำแนกชนิดของลิมโฟมา ตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๑๗ แล้ว แต่ในช่วงแรกนั้นเทคนิคยังไม่แพร่หลาย ห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่ในประเทศกำลังพัฒนาไม่มีเทคนิคนี้ ต้องใช้เวลาถึง ๒๗ ปีจึงมีการย้อมอิมมูโนได้แพร่หลายมากขึ้น และ ณ เวลานั้น องค์การอนามัยโลกได้มีส่วนผลักดันให้โลหิตพยาธิแพทย์จากทั่วโลกร่วมมือกันจัดทำหนังสือการจำแนกชนิดของโรคมะเร็งของเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือดและเนื้อเยื่อน้ำเหลือง ซึ่งเป็นที่ยอมรับของโลหิตแพทย์ทั่วไปเป็นครั้งแรกใน พ.ศ. ๒๕๔๔ (Jaffe et al., 2001) และมีการปรับปรุงแก้ไขเป็นระยะ ๆ ใน พ.ศ. ๒๕๕๑ (Swerdlow et al., 2008), พ.ศ. ๒๕๖๐ (Swerdlow et al., 2017) และล่าสุดใน พ.ศ. ๒๕๖๕ (WHO, 2022) ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ซึ่งในช่วง ๒๐ ปีที่ผ่านมา มีการใช้เทคนิคทางพันธุศาสตร์ระดับเซลล์ (cytogenetics) และพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetics) ในการระบุชนิดของเซลล์ลิมโฟมาได้ชัดเจนมากขึ้น

การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมักใช้วิธีเคมีบำบัดด้วยยาหลายชนิด (combination chemotherapy) แต่ในกรณีที่เริ่มก่อนเดี่ยวๆ ไม่มีการแพร่กระจายไปที่อื่น ก็อาจรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษาเฉพาะที่ (localized radiation) ได้ ความรู้ความเข้าใจที่มีมากขึ้นในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ ๆ ที่ทำให้อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมาก ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนคือการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) โดยใช้ริทูซิแมบ (rituximab) ซึ่งเป็นแอนติบอดีโคลนเดี่ยว (monoclonal antibody) จำเพาะต่อซีดี ๒๐ (CD20) ซึ่งเป็นแอนติเจนบนผิวเซลล์ (surface antigen) ที่มักพบในลิมโฟมาชนิดเซลล์บี โดยเริ่มให้การรักษาในผู้ป่วยลิมโฟมาชนิดเซลล์บีตัวใหญ่แผ่กระจาย (diffuse large B-cell lymphoma) มาตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๔๐ พบว่า เมื่อใช้ร่วมกับเคมีบำบัดแล้วได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ (Coiffier et al., 2002)

แม้ว่าการวินิจฉัยลิมโฟมาทางพยาธิวิทยาจะพัฒนาไปอย่างมาก แต่ก็ยังพบปัญหาในทางปฏิบัติอยู่ โดยเฉพาะเรื่องสภาพผลผลิตทวนซ้ำได้ (reproducibility) ของการวินิจฉัยชนิดของลิมโฟมา ซึ่งอาจจะมีสาเหตุมาจากเกณฑ์การวินิจฉัยที่ยังขาดความชัดเจน ความคิดเห็นที่แตกต่างกันในระหว่างพยาธิแพทย์ หรือข้อจำกัดในการเข้าถึงเทคนิคต่าง ๆ ที่ช่วยวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ทำให้ยังต้องมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ ๆ กันต่อไป เช่น ปัญญาประดิษฐ์ (เอไอ) (artificial intelligence, AI), การวิเคราะห์เซลล์เดี่ยว (single cell analysis) สำหรับการจำแนกระหว่างเซลล์ลิมโฟมากับเซลล์ไวปฏิกิริยา (reactive cell), การตรวจเลือด ปัสสาวะ หรือสารคัดหลั่งเพื่อวินิจฉัยโรคโดยไม่ต้องตัดเนื้อออกตรวจ (liquid biopsy) โดยตรวจสารพันธุกรรมหรือโมเลกุลที่จำเพาะของเซลล์ลิมโฟมา (Fu et al., 2021)

## บทสรุป

พยาธิแพทย์วินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยการตรวจดูเซลล์ลิมโฟมาด้วยกล้องจุลทรรศน์ เหมือนการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ มีการย้อมอิมมูโนฟลูออโรสเซนซ์เพื่อยืนยันอิมมูโนฟีโนไทป์ของเซลล์ลิมโฟมาให้ชัดเจน และจำแนกชนิดตามเกณฑ์ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีมาตรฐาน และมีการรวบรวมองค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษาเซลล์ลิมโฟมา รูปแบบ และผลการรักษาผู้ป่วยตลอดจนการแสดงออกของเซลล์ลิมโฟมาทางพันธุศาสตร์ทั้งระดับเซลล์และโมเลกุล นำไปสู่การพัฒนาการรักษาใหม่ ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตอย่างมีคุณภาพได้มากขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

สัญญา สุขพนิชนันท์ (๒๕๔๘) Lymphoma: การวินิจฉัยและความรู้ทางโลหิตพยาธิวิทยา (Diagnosis and Knowledge in Hematopathology). โครงการตำราศิริราช: กรุงเทพมหานคร.

สัญญา สุขพนิชนันท์ (๒๕๖๖) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (malignant lymphoma) หรือลิมโฟมา (lymphoma). จุลสารสำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา ปีที่ ๒ ฉบับที่ ๒ เมษายน-มิถุนายน ๒๕๖๖ หน้า ๓๔-๓๙.

- Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P. and Gisselbrecht, C. (2002) CHOP Chemotherapy Plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 346(4), 235–42.
- Fu, Y., Zhang, Y. and Khoo, B.L. (2021) Liquid Biopsy Technologies for Hematological Diseases. *Med. Res. Rev.* 41(1), 246–74.
- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H. and Vardiman, J.W. (2001) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon, France.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. and Vardiman, J.W. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon, France.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Arber, D.A., Hasserjian, R.P., Le Beau, M.M., Orazi, A. and Siebert, R. (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4<sup>th</sup> edition). IARC Press: Lyon, France.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022) Haematolymphoid Tumours in WHO Classification of Tumours Series, 5th ed.; vol.11, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. [<https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>, เข้าถึงเมื่อวันที่ ๙ มีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๖]