

การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเวชปฏิบัติในปัจจุบัน (update in lymphoma diagnosis in clinical practice)

คำนิยามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและการจำแนก ประเภทในปัจจุบัน (definition of lymphoma and current classification)

ศาสตราจารย์ นายแพทย์สัญญา สุขพนิชนันท์
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาพรวม (overview)

“การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเวชปฏิบัติในปัจจุบัน (update in lymphoma diagnosis in clinical practice)” เป็นหัวข้อเรื่องหนึ่งในการประชุมวิชาการร่วมคณะแพทยศาสตร์สามสถาบัน พ.ศ. 2558 : จุฬาฯ-รามฯ-ศิริราชฯ (Joint Conference in Medical Sciences 2015, JCMS2015: Health Equity through Innovation and Collaboration) ระหว่างวันที่ 4-6 มิถุนายน พ.ศ. 2558 โดยมีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอความรู้ในปัจจุบันเกี่ยวกับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเวชปฏิบัติโดยเน้นให้เห็นความสำคัญของการประยุกต์ใช้เทคโนโลยี นวัตกรรม แนวคิดในการบริหารจัดการ และความร่วมมือร่วมใจกันระหว่างโลหิตแพทย์ ซึ่งเป็นแพทย์ทางคลินิกที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง กับโลหิตพยาธิแพทย์ ซึ่งเป็นแพทย์ทางปรีคลินิกที่ทำงานในห้องปฏิบัติการทางแพทย์ โดยมีอาจารย์แพทย์ของคณะแพทยศาสตร์สามสถาบัน จุฬาฯ-รามฯ-ศิริราชฯ มาร่วมกันแบ่งปันความรู้ในปัจจุบันให้ผู้สนใจได้รับฟังและนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทยต่อไป เป็นไปตามแก่นเรื่อง (theme) ของการประชุมวิชาการร่วมในครั้งนี้ที่ได้แสดงไว้ข้างต้นคือ “JCMS2015: Health Equity through Innovation and Collaboration”

ในเวลา 1 ชั่วโมงจะกล่าวถึงเรื่องต่อไปนี้ :

คำนิยามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและการจำแนกประเภทในปัจจุบัน (definition of lymphoma and current classification) โดยศาสตราจารย์ นายแพทย์สัญญา สุขพนิชนันท์
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เมื่อใดจึงสงสัยและตรวจหามะเร็งต่อมน้ำเหลือง (when to suspect and work up lymphoma) โดยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธานินทร์ อินทรกำรชชัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างไร (how to make a diagnosis of lymphoma) แบ่งออกเป็น 2 ตอน คือ

ตอนที่ 1 จุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนฮิสโตเคมี (part 1: histology and immunohistochemistry) โดยอาจารย์ นายแพทย์ไพศาล บุญสะกันต์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ตอนที่ 2 โฟลไซโทเมตรี การทดสอบระดับโมเลกุล เทคนิคพีช และเทคโนโลยีในอนาคต (part 2: flow cytometry, molecular testing, FISH, and future technology) โดยอาจารย์ นายแพทย์การันต์ ไพสุขสานติวัฒนา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัญหาพบบ่อยในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (common problems in making diagnosis of lymphoma) โดยผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ธวัชชัย พงศ์พฤทธิพันธ์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สรุปและวิจารณ์

ถาม-ตอบ

ภูมิหลัง (Background)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็น 1 ใน 10 อันดับแรกของมะเร็งที่พบบ่อยจากข้อมูลจากหน่วยงานนานาชาติเพื่อการวิจัยโรคมะเร็ง (International Agency for Research on Cancer) ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization)⁽¹⁾ สำหรับคนไทย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบบ่อยเป็นอันดับ 7 ในผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งสิ้น 3,917 รายจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติประจำปี พ.ศ. 2555⁽²⁾ และพบบ่อยเป็นอันดับ 9 ในผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งสิ้น 6,932 รายจากสถิติของสถานวิทยามะเร็งศิริราชประจำปี พ.ศ. 2555⁽³⁾ ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 387 รายที่ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่โรงพยาบาลศิริราช ปรากฏว่า 171 ราย วินิจฉัยครั้งแรกจากต่อมน้ำเหลือง (nodal lymphoma) คิดเป็นร้อยละ 44.2 และที่เหลือวินิจฉัยจากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่น (extranodal lymphoma) คิดเป็นร้อยละ 55.8 ซึ่งสัดส่วนตัวเลขนี้ไม่แตกต่างจากที่เคยมีรายงานจากประเทศไทยเมื่อ 10 ปีที่แล้ว โดยพบ extranodal lymphoma ร้อยละ 58.7 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 1,983 ราย⁽⁴⁾ แต่ 8 ปีก่อนหน้านั้นพบเพียงร้อยละ 30⁽⁵⁾ ซึ่งอาจจะเป็นเรื่องของเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ก้าวหน้ามากขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าวที่ทำให้มีการตรวจชิ้นเนื้อจากอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ต่อมน้ำเหลืองได้ง่ายขึ้น

การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยาได้พัฒนาไปอย่างมากในช่วงเวลาเกือบ 50 ปีที่ผ่านมา ถ้าจะทบทวนดูแล้วจะพบว่ามีการนำเทคโนโลยีเข้ามาช่วยวินิจฉัย ศึกษาวิจัยเพื่อเรียนรู้

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นเรื่องโมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ชนิดต่าง ๆ เพื่อดูลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็งทั้งแอนติเจนบนผิวเซลล์ (surface antigen) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ตัวรับทีเซลล์ (T-cell receptor) โปรตีนทั้งในไซโตพลาซึมและนิวเคลียสที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่น บีซีแอล2 (BCL2) ซี-มิก (c-myc) เอแอลเค (ALK) ฯลฯ ตลอดจนการประเมินดัชนีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation index) ด้วย เคไอ-67 (Ki-67) การศึกษาแอนติเจนต่าง ๆ บนผิวเซลล์ด้วยฟลูออโรไซโตเมตรี (flow cytometry) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางพันธุกรรมไม่ว่าจะเป็นเทคนิคมาตรฐานทางเซลล์พันธุศาสตร์ (cytogenetics) หรือพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetics) ซึ่งพัฒนาเทคนิคใหม่ ๆ เพื่อการศึกษาวิจัยที่ก้าวหน้าอย่างไม่หยุดยั้ง นำมาซึ่งการรักษาจำเพาะสำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ให้ผลดีขึ้นกว่าเดิมเป็นอย่างมาก⁽⁶⁾

ต่อไป จะกล่าวถึงหัวข้อที่รับผิดชอบในการประชุมวิชาการฯ ครั้งนี้คือ “คำนิยามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและการจำแนกประเภทในปัจจุบัน (definition of lymphoma and current classification)”

คำนิยามของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (definition of lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองคือมะเร็งของเซลล์ลิมโฟอิด (lymphoid cell)⁽⁷⁾ แต่ไม่รวมมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) พลาสมาเซลล์มัลติโพลีมาหรือมัลติเปิลมัลติโพลีมา (plasma cell myeloma/multiple myeloma) และพลาสมาไซโตมา (plasmacytoma) เพราะลักษณะทางคลินิกที่ต่างกัน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีความเป็นมาที่น่าสนใจดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ความเป็นมาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยสังเขป⁽⁷⁾

ปี พ.ศ.	เหตุการณ์	ข้อสังเกต
2375	Hodgkin รายงานผู้ป่วย 7 รายที่มีต่อมน้ำเหลืองโตเป็นกลุ่มและมีม้ามโต	สังเกตความสัมพันธ์ระหว่างต่อมน้ำเหลืองกับม้ามเป็นครั้งแรก
2401	Virchow เสนอชื่อ “lymphoma”	ไม่เป็นที่นิยม
2406	Virchow เสนอชื่อ “lymphosarcoma”	พ.ศ. 2485 ถูกนำไปใช้เรียกเฉพาะ lymphocytic lymphoma
2408	Wilks เสนอชื่อ “Hodgkin’s disease”	พ.ศ. 2399 Wilks รายงานผู้ป่วยคล้ายที่ Hodgkin ได้รายงานไว้
2414	Billroth เสนอชื่อ “malignant lymphoma”	เป็นที่นิยมเรียกมาจนถึงปัจจุบัน
2436	Dreschfeld & Kundrat ต่างรายงานความแตกต่างระหว่าง Hodgkin’s disease กับ lymphosarcoma	เริ่มต้นการแบ่งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองออกเป็นชนิด Hodgkin disease กับ non-Hodgkin lymphoma (NHL)

2509	Rappaport นิยามมะเร็งต่อมน้ำเหลืองว่าเป็นมะเร็งของ reticular tissue และจำแนก NHL ออกเป็น lymphosarcoma กับ reticulum cell sarcoma ซึ่งต่อมากลายเป็น lymphocytic กับ histiocytic lymphoma (Rappaport classification)	Reticular cell สร้าง reticulin fiber ที่พบในเนื้อเยื่อน้ำเหลือง และสังเกตว่ามี phagocytic activity ร่วมบ่อย จึงเชื่อว่ามี histiocytic differentiation ได้
2518	Lennert และคณะในยุโรป และ Lukes & Collins ในสหรัฐอเมริกา เสนอการจำแนก NHL ตามชนิดของ lymphoid cell ในตำแหน่งต่าง ๆ ของเนื้อเยื่อลิมโฟอิด (lymphoid tissue) นำไปสู่การเชื่อมโยงกับความรู้ทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (immunological approach)	ชื่อ histiocytic lymphoma เริ่มถูกลบออกจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เพราะมีเทคนิคในการศึกษาระบบภูมิคุ้มกันให้เข้าใจมากขึ้น
2525	สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา (NCI) สนับสนุนการใช้สูตรแปลง (working formulation) สำหรับการจำแนกมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL	อาศัยเฉพาะการตรวจจุลพยาธิวิทยาเท่านั้น เป็นที่นิยมแพร่หลายไปทั่วโลก เพราะไม่ต้องใช้เทคนิคพิเศษ
2537	International Lymphoma Study Group (ILSG) เสนอ Revised European-American classification of lymphoid neoplasm (REAL classification) ซึ่งลดความสำคัญของชื่อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองลง เพราะรวบรวมเนื้องอกชนิดอื่น ๆ ของเซลล์ลิมโฟอิดเข้ามาไว้ด้วยกันโดยใช้คำว่า “เนื้องอกลิมโฟอิด (lymphoid neoplasm)” นอกจากนี้ ยังเสนอเรื่องเนื้องอกของเอ็นเคเซลล์ (NK cell) ไว้กับกลุ่มที-เซลล์ (T-cell) เป็นครั้งแรก	ใช้ลักษณะทางคลินิก, จุลพยาธิวิทยา (morphology), อิมมูโนฟีโนไทป์ (immunophenotype) และพันธุศาสตร์ (genetics) เป็นหลักที่ใช้กันต่อมาจนถึงปัจจุบันในการจำแนกประเภทของมะเร็งทั้งหลายขององค์การอนามัยโลก (WHO)
2544	WHO เสนอ Classification สำหรับเนื้องอกของเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือดและลิมโฟอิด (tumours of haematopoietic and lymphoid tissues)	เป็นครั้งแรกที่เสนอให้เรียก Hodgkin lymphoma แทนชื่อ Hodgkin's disease
2551	WHO ปรับปรุงการจำแนกใหม่จากที่เสนอไว้ในปี พ.ศ. 2544	เป็นที่ยอมรับทั่วโลกและใช้มาจนถึงปัจจุบัน

การจำแนกประเภทมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในปัจจุบัน (current classification of malignant lymphoma)

ดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 และเป็นที่ยอมรับกันดีในหมู่โลหิตแพทย์และพยาธิแพทย์ทั่วโลก สำหรับ WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues ที่ตีพิมพ์เป็นเล่มเผยแพร่ในปี พ.ศ. 2551⁽⁸⁾ ด้วยหลักการสำคัญทั้งสิ้น คือ การใช้ลักษณะทางคลินิก จุลพยาธิวิทยา (morphology) อิมมูโนฟีโนไทป์ (immunophenotype) และพันธุศาสตร์ (genetics) ซึ่งใช้หลักการนี้กับเนื้องอกของเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือดและลิมโฟไซต์ทุกชนิดที่เชื่อว่าเป็นโรคที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เนื้องอกของเนื้อเยื่อลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่ก็จะมีบางโรคที่โลหิตแพทย์ไม่นับเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นในเรื่องคำนิยามของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

โดยหลักการทั่วไปแล้ว การจำแนกมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามองค์การอนามัยโลกนี้ยังคงมี Hodgkin lymphoma กับ NHL อยู่ เพียงแต่ NHL แบ่งออกได้อีกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ ชนิดบี-เซลล์ (B-cell lymphoma) ชนิดที- และเอ็นเค-เซลล์ (T- and NK-cell lymphoma) และชนิดที่สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency-associated lymphoma) ซึ่งยังแบ่งย่อยได้อีก 4 กลุ่มย่อย (ดูตารางที่ 2)

อย่างไรก็ตาม NHL มักกล่าวกันแต่ชนิดบี-เซลล์ และชนิดที- และเอ็นเค-เซลล์ ซึ่งแบ่งต่อเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ 1) ชนิดเซลล์ตัวอ่อน (precursor) หรือลิมโฟบลาสต์ (lymphoblast) ซึ่งต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกแยกออกจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว และ 2) ชนิดเซลล์สมบูรณ์เต็มวัย (mature cell) ซึ่งจะมีชนิดย่อยต่าง ๆ อีก จำนวนมาก (บี-เซลล์ 23 ชนิด ที- และเอ็นเค-เซลล์ 15 ชนิด) สำหรับ Hodgkin lymphoma แบ่งย่อยเป็นชนิด classical กับชนิด nodular lymphocyte predominant ดังตารางที่ 2 นอกจากนี้แล้ว ผู้สนใจสามารถอ่านรายละเอียดเรื่องความคิดเห็นเกี่ยวกับการจำแนกมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามองค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2551 ได้ในสารศิริราช (Siriraj Medical Journal)⁽⁹⁾

ตารางที่ 2. การจำแนกมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม WHO classification ปี พ.ศ. 2551^(8,9)

B-cell lymphoma	T-cell and NK-cell lymphoma
Precursor lymphomas	Precursor lymphomas
1) B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS	1) T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
2) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities	2) NK-cell lymphoblastic lymphoma*
Mature B-cell lymphomas	Mature T- and NK-cell lymphomas
1) Small lymphocytic lymphoma	1) Hydroa vacciniforme-like lymphoma
2) Splenic marginal zone lymphoma	2) Adult T-cell leukemia/lymphoma
3) Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable (including splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma)*	3) Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
4) Lymphoplasmacytic lymphoma	4) Enteropathy-associated T-cell lymphoma
	5) Hepatosplenic T-cell lymphoma
	6) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

- | | |
|---|--|
| <p>5) Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</p> <p>6) Nodal marginal zone lymphoma</p> <p>7) Pediatric nodal marginal zone lymphoma*</p> <p>8) Follicular lymphoma</p> <p>9) Pediatric follicular lymphoma*</p> <p>10) Primary cutaneous follicle center lymphoma</p> <p>11) Mantle cell lymphoma</p> <p>12) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS - including</p> <ul style="list-style-type: none"> - T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma - Primary DLBCL of the CNS - Primary cutaneous DLBCL, leg type - EBV positive DLBCL of the elderly* <p>13) DLBCL associated with chronic inflammation</p> <p>14) Lymphomatoid granulomatosis, grade 3 (approached as DLBCL)</p> <p>15) Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</p> <p>16) Intravascular large B-cell lymphoma</p> <p>17) ALK positive large B-cell lymphoma</p> <p>18) Plasmablastic lymphoma</p> <p>19) Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease</p> <p>20) Primary effusion lymphoma</p> <p>21) Burkitt lymphoma</p> <p>22) B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma</p> <p>23) B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma</p> | <p>7) Mycosis fungoides</p> <p>8) Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</p> <p>9) Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma</p> <p>10) Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*</p> <p>11) Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma*</p> <p>12) Peripheral T-cell lymphoma, NOS</p> <p>13) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</p> <p>14) Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive</p> <p>15) Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative*</p> <p>Hodgkin Lymphoma (HL)</p> <p>1) Nodular lymphocyte predominant HL</p> <p>2) Classical HL (CHL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nodular sclerosis CHL - Lymphocyte-rich CHL - Mixed cellularity CHL - Lymphocyte-depleted CHL <p>Immunodeficiency-associated Lymphoma#</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphoma associated with primary immune disorders - Lymphoma associated with HIV infection - Post-transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) <p>1) Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types), classified according to the corresponding lymphoma</p> <p>2) Classical Hodgkin lymphoma type PTLD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoma |
|---|--|

NOS: not otherwise specified

*Provisional entities (insufficient evidence for distinct diseases)

#ต้องการข้อมูลทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัย และจำแนกตามชนิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่แสดงไว้ข้างต้น

มีหลักการสำคัญอีกข้อหนึ่งที่ใช้ในการตัดสินว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ คือ เรื่องกระบวนการโคลนเดี่ยว (monoclonal process) ซึ่งหมายถึงกระบวนการขยายเพิ่มจำนวนของโคลน (clonal expansion) เมื่อใดก็ตามที่สามารถพิสูจน์ให้เห็นได้ว่าการเพิ่มจำนวนของเซลล์แบบเดียวกัน ยิ่งลงลึกไปถึงระดับโมเลกุลได้ยิ่งน่าจะยืนยันว่าเป็นเซลล์มะเร็งได้ ดังนั้น ตั้งแต่อดีตที่ผ่านมา จึงมีการดูที่รูปร่างหน้าตาของเซลล์มะเร็งเปรียบเทียบกับเซลล์ปกติ (ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา) ต่อมาก็เป็นการตรวจหาอิมมูโนฟีโนไทป์ที่จำเพาะ และในปัจจุบันใช้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์มากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งมีประโยชน์มากในการติดตามโรคหลังการรักษาด้วย อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันอยู่เช่นกันว่าเรื่องกระบวนการโคลนเดี่ยวไม่จำเป็นเสมอไปว่าจะต้องเป็นเรื่องของมะเร็ง⁽¹⁰⁾ มีตัวอย่างของการตรวจพบโคลนผิดปกติแต่ก็ไม่ได้มีการดำเนินโรคเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งแต่อย่างใดอยู่ไม่น้อยเลย⁽¹¹⁻¹²⁾ คงต้องติดตามกันต่อไปว่าในปี พ.ศ. 2559 องค์การอนามัยโลกจะปรับปรุงการจำแนกเนื้องอกของเนื้อเยื่อสร้างเม็ดเลือดและลิมโฟยด์อีกครั้งตามที่มีข่าวหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Online]. 2013 [cited on 2015 April 16];[1 screen]. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2555 (Hospital-based Cancer Registry. Annual Report 2012). กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2557.
3. Siriraj Cancer Center, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University. Siriraj Cancer Registry 2012. Bangkok: Siriraj Cancer Center; 2014.
4. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. Hum Pathol 2004;35:224-30.
5. Intragumtornchai T, Wannakraioj P, Chaimongkol B, Bhoopat L, Lekhakula A, Thamprasit T, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Thailand. A retrospective pathologic and clinical analysis of 1391 cases. Cancer 1996;78:1813-9.
6. Dalla-Favera R. Lymphoid malignancies: many tumor types, many altered genes, many therapeutic challenges. J Clin Invest 2012;122:3396-7.
7. สัณญา สุขพนิชนันท์. LYMPHOMA การวินิจฉัยและความรู้ทางโลหิตพยาธิวิทยา (Diagnosis and Knowledge in Hematopathology). กรุงเทพมหานคร: โครงการตำรา-ศิริราช; 2548.

8. Swerdlow SH, Campo E, Harris HL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon (France): IARC; 2008.
9. Sukpanichnant S, Pongpruttipan T. Commentary on the WHO classification (2008) of malignant lymphoma. *Siriraj Medical Journal* 2009;61:154-9.
10. Collins RD. Is clonality equivalent to malignancy: specifically, is immunoglobulin gene rearrangement diagnostic of malignant lymphoma? *Hum Pathol* 1997;28:757-9.
11. Mojtahed A, Pai RK, Anderson MW, Arber DA, Longacre TA. Reactive lymphoid hyperplasia of the terminal ileum: a benign (lymphoma-like) condition that may harbor aberrant immunohistochemical patterns or clonal immunoglobulin heavy chain gene rearrangements. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014;22:585-92.
12. Ganapathi KA, Pittaluga S, Odejide OO, Freedman AS, Jaffe ES. Early lymphoid lesions: conceptual, diagnostic and clinical challenges. *Haematologica* 2014;99:1421-32.