

ความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง



นายจรศักดิ์ มีมงคลกุลดิลก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-1463-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE ASSOCIATION OF HEPATITIS B VIRUS AND LYMPHOMA

Mr. Kajohnsak Meemongkolguldilong

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2001

ISBN 974-03-1463-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์                    ความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง  
โดย    นาย ขจรศักดิ์ มีมงคลกุลดิลก  
สาขาวิชา                                    อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา                        รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม                    รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย

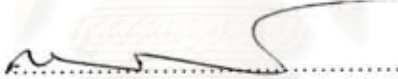
---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิรรมย์ กมลรัตน์กุล)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์


คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำมันต์ พันธุ์จินดา)

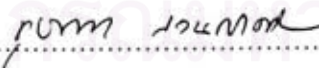
ประธานกรรมการ

  
.....  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

อาจารย์ที่ปรึกษา

  
.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

  
.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สอนกระต่าย)

กรรมการ

  
.....  
(อาจารย์ นายแพทย์ ทวีศักดิ์ แทนวันดี)

กรรมการ

ขจรศักดิ์ มีมงคลกุลดิลก : ความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (THE ASSOCIATION OF HEPATITIS B VIRUS AND LYMPHOMA) อ. ที่ปรึกษา : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. ธานีภัทร อินทรกำธรชัย; 66 หน้า. ISBN 974-03-1463-5

**ที่มาและเหตุผล** การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ และอาจมีบทบาทในการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ประเทศไทยเป็นดินแดนที่มีการระบาดสำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตาม ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนในประเทศไทย

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

**วิธีการ** ได้ทำการเจาะเลือดหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ.2544 จำนวน 50 ราย กลุ่มควบคุมคือผู้ที่มาบริจาคโลหิต 50 ราย โดยจับคู่กับผู้ป่วยในด้านเพศและอายุ

**ผลการศึกษา** อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมคือ 48.02 ปี (19 ถึง 89 ปี) และ 48.02 ปี (19 ถึง 89 ปี) ตามลำดับ พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 12 ราย (24 %) ในกลุ่มควบคุม พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 3 ราย (6 %) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ( $p < 0.001$ ) อัตราเสี่ยงเท่ากับ 5.5 (ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % เท่ากับ 1.22 ถึง 24.82) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นชนิดบีเซลล์เกรดปานกลาง (75 %) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมี Hepatitis e antigen เป็นลบ (75 %)

**สรุป** ความชุกที่สูงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เรานำเข้าการศึกษาช่วยเสนอแนวคิดที่ว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงตัวหนึ่งของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทย

ภาควิชา ..... อายุรศาสตร์ .....  
สาขาวิชา ..... อายุรศาสตร์ .....  
ปีการศึกษา ..... 2544 .....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....



# # 4375206830 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORD : ASSOCIATION / HEPATITIS B VIRUS / LYMPHOMA

KAJOHNSAK MEEMONGKOLGULDILOG : THE ASSOCIATION OF HEPATITIS B VIRUS AND LYMPHOMA. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., THESIS COADVISOR: ASSOC. PROF. TANIN INTRAGUMTORNCHAI, M.D.; 66 pp. ISBN 974-03-1463-5




**Background** Hepatitis B virus infection is implicated in the association with hepatocellular carcinoma , and has been recently suspected to play a role in the development of malignant lymphoma worldwide . Thailand is an endemic region for hepatitis B virus infection , however the prevalence of hepatitis B in patients with lymphoma has never been elucidated.

**Objective** To determine whether high prevalence of hepatitis B virus infection exists in Thai patients with lymphoma .

**Method** Hepatitis B virus surface antigen was determined in a cohort of fifty consecutive patients newly diagnosed with lymphoma at Department of Hematology , King Chulalongkorn Memorial Hospital between January and December 2001. Fifty age-and sex-matched normal blood donors were used as a control group.

**Result** The median age of the patients and controls was 48.02 (19 to 89) and 48.02 (19 to 89) years, respectively. Hepatitis B virus infection was found in twelve cases of lymphoma patients (twenty-four percents). In the control group , hepatitis B virus infection was documented in three cases (six percents). The difference was statistically significant between the two groups with the odds ratio of 5.5 (95 % confidence interval 1.22-24.82) ( $P < 0.001$ ). The majority of lymphoma in hepatitis B virus infected patients was B cell type of intermediate grade (75 %). Hepatitis e antigen were negative in the majority of the patients (75 %).

**Conclusion** The high prevalence of hepatitis B virus infections in lymphoma patients in our population suggested that hepatitis B virus infection might be one of the etiological factors of lymphoma in Thailand

Department Medicine Student's signature   
Field of study Medicine Advisor's signature   
Academic year 2001 Co-advisor's signature 

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงด้วยดีจากบุคคลสำคัญดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทุกท่านที่เข้ารับการศึกษาด้วยความร่วมมือและเต็มใจเป็นอย่างยิ่ง

ร.ศ.พญ. วโรชา มหาชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นในการทำวิจัย

ร.ศ. น.พ. ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย ที่ได้อนุญาตให้ผู้ป่วยของท่านได้เข้ารับการศึกษาและให้ข้อแนะนำต่างๆ

ผ.ศ. สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ได้ให้ความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับวิชาสถิติ

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยโรคทางเดินอาหาร ( พ.พ.1) ที่ได้ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนทุนวิจัยบางส่วนสำหรับการวิจัยครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูปภาพ.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. บริบทศนัวัตรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	53
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	56
รายการอ้างอิง.....	57
ภาคผนวก.....	63
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	66

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	เปรียบเทียบ Working Formulation กับ Rappaport Classification.....9
2	Revised European American Lymphoma ( REAL ) Classification.....11
3	Ann Arbor staging system.....23
4	การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละบริเวณของโรค.....28
5	แสดง Histologic Subtypes ของผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำมาศึกษา.....42
6	แสดงตำแหน่งของ primary extranodal lymphoma.....45
7	แสดงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง.....52

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่	หน้า
1	ลักษณะโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....25
2	วงจรชีวิตของไวรัสตับอักเสบบี.....27
3	แสดงผลการตรวจเลือดทางเคมีคลินิก ผลการตรวจทางวิทยาภูมิคุ้มกันในโรคไวรัสตับอักเสบบี.....33
4	การดำเนินโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง.....36
5	ธรรมชาติการดำเนินโรคการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....37

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
1	แสดงการกระจายตัวของอายุของผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษา.....41
2	แสดงลักษณะทางด้าน immunologic ของผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำเข้ามาศึกษา.....43
3	แสดงระยะของโรคผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำเข้ามาศึกษา.....44
4	แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....48
5	แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประเภทต่างๆ ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง.....49
6	แสดง Histologic distribution ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่นำเข้ามาศึกษาทั้งหมด.....50
7	แสดงผลการตรวจ HB e antigen ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....51

## คำอธิบายคำย่อ

AIDS	=	Acquired immune deficiency syndrome
ALT	=	Alanine aminotransferase
AST	=	Aspartate aminotransferase
CD	=	Clusters of differentiation
CNS	=	Central nervous system
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
EBV	=	Epstein-Barr virus
H/E	=	Hematoxylin/ Eosin
HBc Ag	=	Hepatitis B core antigen
HB e Ag	=	Hepatitis B e antigen
HBs Ag	=	Hepatitis B surface antigen
HBV	=	Hepatitis B virus
HIV	=	Human immunodeficiency virus
MALT	=	Mucosal-associated lymphoid tissue
NHL	=	Non-Hodgkin's lymphoma
LDH	=	Lactate dehydrogenase
ORF	=	Open reading frame
RNA	=	Ribonucleic acid

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญระดับโลก ประมาณกันว่ามีผู้เป็นพาหะเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า 300 ล้านคนในโลก และเสียชีวิตเนื่องจากโรคตับจากเชื้อไวรัสเองมากกว่า 250,000คนต่อปี<sup>(1)</sup> ที่สำคัญประมาณ 3 / 4 ของ chronic HBV carriers เป็นคนเอเชียโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศจีน สำหรับ prevalence ของ chronic HBV infection ในประเทศไทยประมาณ 6 – 12 % แต่ในปัจจุบันหลังจากมีการฉีด HBV vaccine กันแพร่หลายในเด็กแรกเกิดทำให้ prevalence ในคนไทยลดลงมาเป็นประมาณ 3-5 %

มะเร็งของต่อมน้ำเหลืองเป็นโรคซึ่งพบได้แพร่หลายมาก จากสถิติโรคมะเร็งของโรงพยาบาลศิริราชเมื่อปี 2539<sup>(2)</sup> พบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลือง จัดว่าเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยอันดับสองของมะเร็งทางโลหิตวิทยา ธานินทร์ อินทรกำรชัช และคณะ<sup>(3)</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์ของ Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ในประเทศไทยว่ามี 278 รายต่อปี โดยทำการศึกษาใน 4 ภูมิภาค ( โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ , โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ , โรงพยาบาลสงขลา-นครินทร์ , โรงพยาบาลราชวิถี , โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น ) ส่วนโรงพยาบาลศิริราชแห่งเดียว<sup>(4)</sup> รายงานว่ามี 189 รายต่อปี

การเกิดมะเร็งนั้นมีสมมุฐานเกี่ยวข้องกับหลายประการ ในปัจจุบันกลไกที่เป็นสมมุฐานของการเกิดมะเร็งทางด้านระบบน้ำเหลืองนั้นมีอยู่ 3 เรื่องใหญ่ๆ คือ

1. การถูกจุลชีพก่อมะเร็ง oncogenic virus อันได้แก่ Epstein – Barr virus , human immunodeficiency virus , human T leukemia-lymphoma virus 1 , human herpes virus 8 และ hepatitis virus

2. การเปลี่ยนแปลงทาง biology ของเซลล์ที่ถูกจุลชีพก่อมะเร็ง

3. ความผิดปกติทาง immune ในการต่อต้านมะเร็ง

มีผู้เชื่อกันว่าไวรัสตับอักเสบบีอาจเป็นสาเหตุของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง vascular endothelium เป็นแหล่งผลิต growth factors ใน normal hematopoiesis<sup>(5)</sup> โดยทั่วไปแล้วการผลิต hematopoietic growth factors จาก vascular endothelial cells จะถูกชักนำโดย

ไวรัสบางตัว<sup>(6)</sup> การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ endothelial cells อาจเป็น trigger สำหรับ expression , production หรือ release ของ hematopoietic tumor growth factors ซึ่งจะไปกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ และจะมี transformation ไปเป็นลำดับ ในที่สุดเกิดเป็น malignant clone และเป็น lymphoma ขึ้นแล้วแต่ชนิดของมะเร็ง Galun และคณะ<sup>(7)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 22 รายที่เป็น HBV carrier และมี extrahepatic malignancy HBs Ag สามารถตรวจพบได้โดยวิธี immunohistochemistry ในเซลล์ไขกระดูกของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 3 ใน 10 ราย HBs Ag พบใน endothelial cells ของ blood vessels ของ tumor tissue 4 ใน 10 รายของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่ง 2 ใน 4 รายนี้พบในไขกระดูกร่วมกันด้วย

มีการศึกษาจากโรมาเนีย<sup>(8)</sup> พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีถึง 30.8 % ในผู้ป่วย non – Hodgkin's lymphoma การศึกษาจากไนจีเรีย<sup>(9)</sup> พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย malignant lymphoproliferative disorders สูงถึง 35.6% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้ odd ratio เท่ากับ 6.75 เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทยมีความแตกต่างจากในต่างประเทศ จึงเป็นที่มาของการศึกษาค้นคว้าเพื่อดูความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

### คำถามของการวิจัย

**คำถามหลัก** การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือไม่

**คำถามรอง** ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเท่ากับเท่าไร

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงความชุกของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง
2. นำไปสู่การพิจารณา ตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทุกราย
3. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

## บทที่ 2

### ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ( lymphoma ) เป็นมะเร็งที่มีจุดเริ่มต้นมาจากเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ในระบบน้ำเหลือง คำว่า “ lympho “ หมายถึง lymphocyte และคำว่า “ oma “ มาจากคำในภาษากรีกมีความหมายว่า “ เนื้องอก “ ( tumor )

ระบบน้ำเหลืองนั้นเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีหน้าที่ช่วยร่างกายในการต่อสู้กับโรคและการติดเชื้อ ระบบน้ำเหลืองประกอบด้วยเครือข่ายของท่อบางๆที่แตกกิ่งก้านสาขาเหมือนกับเส้นเลือดไปยังเนื้อเยื่อทุกส่วนของร่างกาย ภายในท่อน้ำเหลืองจะมีน้ำเหลืองซึ่งเป็นของเหลวลักษณะคล้ายน้ำไม่มีสีและมีเซลล์ที่ต่อสู้กับการติดเชื้อที่เรียกว่า “ lymphocyte “ ระหว่างเครือข่ายของท่อน้ำเหลืองจะมีอวัยวะเล็กๆที่เรียกว่า “ ต่อมน้ำเหลือง “ ซึ่งจะรวมกันอยู่เป็นกลุ่มในบริเวณใต้แขนส่วนบน , ขาหนีบ , คอ , อกและท้อง ส่วนอื่นๆของระบบน้ำเหลือง ได้แก่ ม้าม , ต่อมน้ำนม , ต่อมน้ำลาย และไขกระดูก นอกจากนี้เนื้อเยื่อของน้ำเหลืองยังพบในส่วนอื่นของร่างกาย เช่น กระเพาะอาหาร , ลำไส้ และผิวหนัง

มี lymphocyte หลักๆอยู่ 2 ประเภทคือ B lymphocyte ( B-cell ) และ T lymphocyte ( T – cell ) B- cell ที่ปกติจะเป็นตัวผลิต antibody ซึ่งเป็นตัวชี้แนะระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการต่อสู้และทำลายแบคทีเรีย ส่วน T-cell ที่ปกติจะเป็นตัวจดจำและทำลายเซลล์มะเร็งหรือเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส เซลล์เหล่านี้สามารถปล่อยสารที่เรียกว่า “ cytokine “ ในการที่จะเป็นตัวดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวประเภทอื่น มาช่วยเซลล์ที่มีการติดเชื้อ ในผู้ที่ปลูกถ่ายอวัยวะต้องมีการใช้สารไปกด T cell เพื่อไม่ให้ไปทำปฏิกิริยากับอวัยวะใหม่ ซึ่งเป็นสาเหตุให้ร่างกายต่อต้านอวัยวะใหม่

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นผลจากการมี acquired injury ต่อ DNA ของ lymphocyte นักวิทยาศาสตร์ทราบว่าการทำงาน DNA จะเกิดภายหลังคลอดแล้วซึ่งเป็นลักษณะของ acquired มากกว่า inherited การเปลี่ยนแปลงหรือการกลายพันธุ์ของ DNA ใน lymphocyte เพียง cell เดียวสามารถทำให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้นมาได้ การกลายพันธุ์นี้จะทำให้มีการเติบโตของ lymphocyte อย่างมากมายและไม่สามารถควบคุมได้ เซลล์ที่แบ่งตัวมากมายจะมารวมตัวกันกลายเป็น tumor mass ในต่อมน้ำเหลืองและบริเวณอื่นของร่างกาย



## ระบาดวิทยา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก ประเทศอุตสาหกรรมจะพบอุบัติการณ์ของโรคนี้นี้สูงกว่าประเทศที่กำลังพัฒนา ประเทศที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกได้แก่สหรัฐอเมริกาและแคนาดา พบผู้ป่วยรายใหม่ 40,000-50,000 รายต่อปีในสหรัฐอเมริกา<sup>(10)</sup> สำหรับประเทศไทย ธานินทร์ อินทรกำรชชัย และคณะ<sup>(3)</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์ของ Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ว่ามี 278 รายต่อปี โดยทำการศึกษาใน 4 ภูมิภาค (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่, โรงพยาบาลสงขลานครินทร์, โรงพยาบาลราชวิถี, โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น) ส่วนโรงพยาบาลศิริราชแห่งเดียว<sup>(4)</sup> รายงานว่ามี 189 รายต่อปี มะเร็งชนิดนี้จัดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยอันดับ 9 ในประเทศไทย และเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยอันดับ 2 รองจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว

## สาเหตุ

ในปัจจุบันสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองยังไม่ทราบแน่นอน ปัจจัยต่างๆ ซึ่งอาจมีความสำคัญได้แก่

### 1. เชื้อไวรัส

- Epstein – Barr virus ( EBV )<sup>(11)</sup> เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคต่อไปนี้
  - Endemic Burkitt's lymphoma
  - Sporadic form of Burkitt's lymphoma
  - Hodgkin's disease ( mixed cellularity ) 50 %
  - Angioimmunoblastic lymphoma , angiocentric T cell lymphoma
  - AIDS associated primary CNS ( LC ) lymphoma
  - Post – transplanted B lymphoproliferative disorders
- Human T cell lymphotropic virus 1 ( HTLV 1 )<sup>(12)</sup> เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด Adult T-cell lymphoma / leukemia ( ATLL ) ซึ่งพบในกลุ่มประชากรแถบบริเวณ Caribbean แถบตะวันออกเฉียงใต้ของประเทศญี่ปุ่นและสหรัฐอเมริกา โดยการแพร่เชื้อผ่านทางกระแสเลือด การมีเพศสัมพันธ์ หรือน้ำนมจากมารดาที่ติดเชื้อ
- Human herpes virus 8<sup>(13)</sup> เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด primary effusion ( “ body cavity “ ) lymphoma ในผู้ป่วยโรคเอดส์

- Human immunodeficiency virus<sup>(14)</sup> Laurence และ Astrin พบว่าเชื้อนี้อาจมีบทบาทโดยตรงต่อ AIDS-associated lymphomagenesis โดยขบวนการกระตุ้น EBV-transforming proteins และ deregulation of c-myc แต่ปัจจุบันนี้คิดว่าอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของ lymphoma ในผู้ป่วยโรคเอดส์เป็นผลจาก immunosuppression มากกว่า
- Hepatitis B virus Galun และคณะ<sup>(7)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 22 รายที่เป็น HBV carrier และมี extrahepatic malignancy HBs Ag สามารถตรวจพบได้โดยวิธี immunohistochemistry ในเซลล์ไขกระดูกของผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง 3 ใน 10 ราย HBs Ag พบใน endothelial cells ของ blood vessels ของ tumor tissue 4 ใน 10 รายของผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ซึ่ง 2 ใน 4 รายนี้พบในไขกระดูกร่วมกันด้วย
- Hepatitis C virus Ferri และคณะ<sup>(15)</sup> ทำการศึกษาในอิตาลีพบการติดเชื้อ 32 % ( 16 ใน 50 ราย ) เปรียบเทียบกับ 1.3 % ในกลุ่มควบคุมที่ปกติ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังทำให้เกิด mixed cryoglobulinemia และ clonal B-cell proliferation ในประเทศไทย จิรายุ อุดมศักดิ์และคณะ<sup>(16)</sup> พบอุบัติการณ์เพียง 2.3 % ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง

## 2. เชื้อแบคทีเรีย

- *Helicobacter pylori*<sup>(17)</sup> การติดเชื้อเป็นเวลานานจะมีการกระตุ้น T cell proliferation ทำให้เกิด tumor cell proliferation ขึ้น โดยการ infiltrate บริเวณ B cell และมีการหลั่ง IL-2 ออกจาก T cell มากระตุ้น B cell ซึ่งอยู่บริเวณ epithelial cell ของกระเพาะอาหาร ต่อมาเกิดการเปลี่ยนแปลงทาง genetic เกิดขึ้น มี clonal proliferation ของ B cell และมี malignant transformation จนกลายเป็น mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma ในที่สุด มีรายงานไว้ว่าการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อฆ่าเชื้อชนิดนี้สามารถทำให้โรคสงบลงได้ประมาณร้อยละ 60-70<sup>(18)</sup>

## 3. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน<sup>(19)</sup> ได้แก่โรคต่อไปนี้

- X-linked severe combined immunodeficiency ( SCID )
- Omenn's syndrome
- Purine nucleoside phosphorylase deficiency
- X-linked agammaglobulinemia

- Ig-A deficiency
  - Common variable immune deficiency
  - X-linked hyper-IgM syndrome
  - Ig G subclass deficiency
  - Wiskott-Aldrich syndrome
  - Ataxia telangiectasia
  - DiGeorge anomalad
  - Hyper-IgE syndrome
  - X-linked lymphoproliferative syndrome
  - Chediak-Higashi syndrome
  - Bloom's syndrome
  - Iatrogenic ( organ transplantation , HIV )
4. **Autoimmune disorders** <sup>(20)</sup> ได้แก่โรคต่อไปนี้
- Rheumatoid arthritis
  - Adult Still's disease
  - Felty's syndrome
  - Systemic lupus erythematosus
  - Mixed connective tissue disease
  - Sjogren's syndrome
  - Nontropical sprue
  - Hashimoto's thyroiditis
  - Cryoglobulinemia
5. **Continuous antigenic stimulation** เช่น การติดเชื้อบ่อยๆทำให้มีการแบ่งตัวของ B lymphocyte ตลอดเวลา และอาจมีการกลายเป็น clonal proliferation ของ B lymphocyte
6. **ยาและสารเคมี** <sup>(21)</sup> เช่น
- ไนเตรทในน้ำดื่ม
  - Pesticides
  - Herbicide dioxin ที่รู้จักกันในนาม “ Agent Orange “
  - Hair dye use

- ยา เช่น Amphetamines , Quaaludes , lysergic acid diethylamide ( LSD ) และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cocaine
- แอลกอฮอล์ และบุหรี่ไม่เป็นตัวเพิ่มปัจจัยเสี่ยง
- ยาเคมีบำบัด American Cancer Society พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับรักษาโรคมะเร็งชนิดอื่น เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองภายหลังจากการให้ยาภายในเวลา 5-10 ปี เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เป็นโรค Hodgkin's lymphoma สามารถเกิด non-Hodgkin's lymphoma ภายในช่วงเวลามากกว่า 10 ปีได้ 4-5%

โดยสรุปก็คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเกิดจากสาเหตุที่มี DNA defects หรือ mutations ในตัวของlymphocyte ที่ปกติ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ protooncogene ของเซลล์ที่ถูกกระตุ้น ทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงแบ่งตัวขยายตัวอย่างผิดปกติ ในขณะที่เดียวกันมี inactivation ของ tumor suppressor gene ทำให้ขบวนการ apoptosis เสียไป เกิดมี accumulation ของเซลล์มะเร็งมากขึ้น การเกิด DNA mutations นั้นอาจมีมาแต่กำเนิด หรือเป็นในภายหลังจากสาเหตุบางอย่าง เช่น การปฏิบัติตนในชีวิตประจำวัน ไปได้รับการติดเชื้อ ได้รับสารหรือยาบางอย่าง แต่เป็นความเชื่อร้ายอย่างหนึ่งที่ว่าผู้ป่วยโรคนี้ส่วนใหญ่ยังไม่รู้สาเหตุที่แน่นอน

## การแบ่งชนิดของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. Hodgkin's disease เป็นชื่อของ ดร. Thomas Hodgkin แพทย์ชาวอังกฤษซึ่งเป็นคนแรกที่ค้นพบโรคนี้เมื่อปี 1832 ต่อมาในคริสต์ศตวรรษที่ 19 และต้นศตวรรษที่ 20 นักวิทยาศาสตร์ 2 ท่านคือ Reed และ Sternberg ได้พบเซลล์ที่มีลักษณะพิเศษที่พบในทุกๆรายของโรคนี้ เซลล์นี้คือ " Reed-Sternberg cell " มะเร็งชนิดนี้เกิดในอายุเท่าใดก็ได้ แต่มักเกิดในช่วงอายุ 15-35 ปี มักเป็นในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ส่วนสาเหตุไม่ทราบแน่ชัด แต่เป็นโรคที่รักษาแล้วได้ผลดีมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักหายขาด
2. Non-Hodgkin's lymphoma เป็นกลุ่มโรคของ lymphoproliferative malignancy ที่มีความหลากหลายมาก ทั้งในแง่ของแบบแผนการดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้การทำนายโรคก็ยากกว่า Hodgkin's disease และมักจะแพร่กระจายไป extranodal site ในปี 1966 Rappaport <sup>(22)</sup> ได้แบ่ง NHL

ออกเป็น 2 พวกใหญ่ๆ โดยดูจากลักษณะ Growth pattern ของต่อมน้ำเหลือง คือ  
Nodular

( Follicular ) และ Diffuse ใน Nodular NHL พยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองยังมีลักษณะของ germinal center คล้ายในต่อมน้ำเหลืองปกติอยู่ มักมีลักษณะการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป ต่างกับใน Diffuse NHL ซึ่งไม่พบมีลักษณะของ cortical, paracortical เหลืออยู่ การดำเนินโรคค่อนข้างสั้นและรุนแรง การแบ่งตาม pattern Nodular และ Diffuse นั้นได้ใช้กันมาจนถึงปัจจุบันนี้ ในปี 1982 ได้มีการใช้ classification ใหม่ซึ่งได้จากความร่วมมือระหว่างผู้เชี่ยวชาญนานาชาติกับสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา classification ดังกล่าวได้รับชื่อว่า Working Formulation<sup>(23)</sup> ( ตารางที่ 1 ) ระบบนี้ใช้สไลด์ H/E แบ่งชนิดของโรคเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะการดำเนินโรคคือ low-grade NHL การดำเนินโรคค่อนข้างช้า ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดเกิน 5 ปี แต่ไม่หายขาด ระยะสุดท้ายการดำเนินโรคจะรุนแรงขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพเป็นแบบ diffuse large-cell และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด Intermediate-grade NHL ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดไม่เกิน 2-3 ปี แต่ร้อยละ 30-50 สามารถรักษาหายขาดจากโรคได้ High-grade NHL ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดไม่เกิน 6-12 เดือน แต่ร้อยละ 30-40 สามารถรักษาหายขาดจากโรคได้

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบ Working Formulation กับ Rappaport Classification

Working Formulation	Rappaport Classification
<b>Low-grade</b>	
A. small lymphocytic, consistent with chronic lymphocytic leukemia	diffuse lymphocytic, well – differentiated
B. follicular, predominantly small cleaved cell	nodular lymphocytic , poorly differentiated
C. follicular , mixed small cleaved and large cell	nodular mixed , lymphocytic and histiocytic
	nodular histiocytic
<b>Intermediate-grade</b>	diffuse lymphocytic , poorly differentiated
D. follicular , predominantly large cell	nodular mixed,lymphocytic and histiocytic
E. diffuse ,small cleaved cell	diffuse histiocytic
F. diffuse mixed , small and large cell	diffuse lymphoblastic
G. diffuse, large cell	diffuse undifferentiated, Burkitt's or non-Burkitt's
<b>High-grade</b>	
H. immunoblastic , large cell	
I. lymphoblastic cell	
J. small noncleaved cell , Burkitt's or non-Burkitt's	



ต่อมาได้มีการจำแนก NHL ตามชนิดของเซลล์ที่เป็นต้นกำเนิดโดยใช้ทั้งลักษณะทางพยาธิวิทยา , immunophenotype , cytogenetics และลักษณะทางคลินิกร่วมกัน โดยข้อตกลงร่วมกันระหว่าง pathologists ของยุโรปและสหรัฐอเมริกาเกิดเป็น Revised European American Lymphoma ( REAL) Classification เมื่อปี 1994 <sup>(24)</sup> ดังตารางที่ 2

ข้อด้อยของระบบ Working Formulation คือ ไม่ได้จัดแบ่งชนิดของโรคตามลักษณะ immunophenotype คือ B-NHL และ T-NHL ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก และไม่ได้กล่าวครอบคลุมถึงบาง subtype ที่มีการรักษาจำเพาะแตกต่างจาก NHL อื่น ๆ เช่น lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue ( MALT ) ข้อด้อยของ REAL Classification คือ ต้องอาศัยการตรวจ immunophenotype ในการวินิจฉัย NHL บาง subtype ซึ่งยังทำไม่ได้ทุกสถาบัน

### Histologic Subtype of NHL ในคนไทยและคนขาว

จากการศึกษาในคนไทยและคนขาว ปรากฏว่ามีความแตกต่างกันมาก ถานินทร์ อินทรกำรรชัช และคณะ <sup>(3)</sup> พบอุบัติการณ์ของ follicular lymphoma 3.8% diffuse lymphoma 91.4% ในขณะที่สหรัฐอเมริกา <sup>(23)</sup> พบอุบัติการณ์ของ follicle lymphoma 34 % diffuse lymphoma 54 % ถ้าใช้ Working Formulation อุตบัติการณ์ของ low grade ในประเทศไทยเท่ากับ 12.8 % intermediate grade เท่ากับ 72.9 % ของสหรัฐอเมริกา low grade เท่ากับ 33.7% intermediate grade เท่ากับ 37 % histologic subtype ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยคือ diffuse large cell และ large cell immunoblastic คิดเป็น 39.9% ในขณะที่ของอเมริกาคือ follicular small cleave คิดเป็น 22.5% การที่คนไทยพบ diffuse lymphoma เด่นกว่าคนขาว ทำให้การดำเนินโรคตลอดจนผลของการรักษาในคนไทยมีความรุนแรงกว่าคนขาว ดังนั้นการพยากรณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในคนไทยโดยทั่วไปมักจะเลวกว่าคนขาวเสมอ

สำหรับ immunophenotype ของ NHL นั้นที่มีผู้ศึกษาไว้ในคนขาวปรากฏว่าอัตราส่วนของ B ต่อ T NHL ประมาณ 4:1 ซึ่งเมื่อศึกษาในผู้ป่วยไทยได้ผลใกล้เคียงกัน กล่าวคือเป็น B NHL ร้อยละ 76.9 และเป็น T ร้อยละ 16.2 เป็น unclassified ร้อยละ 6.9

ตารางที่ 2 Revised European American Lymphoma ( REAL ) Classification

NHLs of B Cell Lineage	NHLs of T Cell Lineage
------------------------	------------------------



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<p><b>Low-grade</b></p> <p>A. B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma</p> <p>B. B-cell prolymphocytic leukemia</p> <p>C. Lymphoplasmacytic lymphoma / immunocytoma</p> <p>D. Extranodal marginal zone (MALT)</p> <p>E. Nodal marginal zone</p> <p>F. Splenic marginal zone</p> <p>G. Hairy cell leukemia</p> <p>H. Plasmacytoma/ myeloma</p> <p>I. Follicular center lymphoma – grade I</p> <p>J. Follicular center lymphoma – grade II</p> <p><b>Intermediate-grade</b></p> <p>K. Follicular center lymphoma – grade III</p> <p>L. Mantle cell lymphoma</p> <p>M. Diffuse large B-cell lymphoma</p> <p>N. Primary mediastinal large B-cell lymphoma</p> <p><b>High-grade</b></p> <p>O. Burkitt lymphoma</p> <p>P. High grade B-cell lymphoma , Burkitt-like</p> <p>Q. B-precursor lymphoblastic lymphoma</p>	<p><b>Low-grade</b></p> <p>T-cell chronic lymphocytic leukemia/ prolymphocytic leukemia</p> <p>Large granular lymphocytic leukemia-T-cell or NK-cell type</p> <p>Mycosis fungoides/ Sezary syndrome</p> <p><b>Intermediate-grade</b></p> <p>Peripheral T –cell lymphoma , unspecified</p> <p>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</p> <p>Angiocentric lymphoma</p> <p>Intestinal T-cell lymphoma</p> <p>Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma</p> <p>Hepatosplenic <math>\gamma/\delta</math> T-cell lymphoma</p> <p><b>High-grade</b></p> <p>Adult T-cell lymphoma/ leukemia</p> <p>Anaplastic large cell lymphoma T-and null-cell types</p>
--	---

### ลักษณะทางคลินิก

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ต่อม้ำเหลืองโต มักเป็นบริเวณคอ อาจพบเพียงเฉพาะที่หรือโตทั่วตัว ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 0.5-1 ซมถึงมากกว่า 10 ซม (bulky disease ) อาการ B symptoms ได้แก่ ไข้ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ

ละ 10 ของน้ำหนักตัวในเวลา 6 เดือน และหรือหึ่งออกตอนกลางคืน พบได้ในร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย ร้อยละ 30<sup>(3)</sup> ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยปัญหาความผิดปกติของอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งโดยตรวจไม่พบมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย ( primary extranodal NHL )  
อวัยวะที่พบบ่อยที่สุดของ primary extranodal NHL คือทางเดินอาหาร

### Extranodal lymphoma

1. **ระบบประสาท** พบได้ 3 แบบคือ cord compression , อาการทางสมองส่วนบนและ meninges , อาการจากพยาธิสภาพที่ nerve ส่วน primary brain lymphoma นั้นหายากมากที่มีรายงานไว้พบ 10 รายจากผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด 1391 ราย<sup>(3)</sup>
2. **ตา** มาด้วยอาการของ periorbital soft tissue โดยเฉพาะ conjunctival mucosal surface และบริเวณรอบๆ lacrimal gland<sup>(25)</sup> ส่วน intraocular lymphoma นั้นพบได้น้อยมาก
3. **paranasal sinuses** มาด้วยอาการปวดกระดูกบริเวณไซนัส , ทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน , น้ำมูกไหล , บวมบริเวณใบหน้า หรือมีเลือดกำเดาไหล
4. **ผิวหนัง** มาด้วยเป็นผื่นแดงหรือเป็นตุ่มตามผิวหนัง
5. **ปอด** มาด้วยหอบเหนื่อย มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด
6. **ระบบทางเดินอาหาร** พบประมาณ 24.6 % ของ primary extranodal lymphoma ทั้งหมด<sup>(3)</sup> ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ กระเพาะอาหาร ตามด้วยลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ตามลำดับ<sup>(26)</sup>

**6.1 อาการปวดท้อง** เป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์เกินกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด สาเหตุของอาการปวดท้องมักจะเกิดจากแผลที่เกิดตรงบริเวณนี้เองออก หรือเกิดจาก pyloric obstruction หรือจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นถึง serosa ทำให้มีอาการปวดท้องได้ ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลาม จะมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mesentery และรวมกันเป็นก้อนโต ทำให้มีการเบียดลำไส้จึงมีอาการปวดท้องเกิดขึ้นเนื่องจาก gut obstruction

**6.2 ก้อนในท้อง** เป็นอาการที่ตรวจพบได้รองลงมา ก้อนมักเกิดจากต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mesentery หรือ retroperitoneum ที่โตมากทำให้คลำได้จากหน้าท้อง

**6.3 อาการอาเจียน** เกิดจาก lymphoma ในกระเพาะอาหารบริเวณ pylorus ทำให้มี pyloric obstruction

**6.4 ท้องผูก** พบใน low gut obstruction ทำให้เกิดพยาธิสภาพในลำไส้ใหญ่

**6.5 ถ่ายเหลวเป็นน้ำ** พบใน lymphoma ที่เกิดกับลำไส้เล็กส่วนต้น คือส่วน jejunum ทำให้การดูดซึมเสียไป มีอาการท้องเดินและเกิด malabsorption ตามมา สำหรับอาการท้องเดินและ malabsorption นี้พบได้ทั้งในกลุ่มที่เป็น primary small intestinal

lymphoma และใน lymphoma ชนิดที่เรียกว่า Mediteranean lymphoma หรือ immunoproliferative small intestinal disease ซึ่งเป็นมากในคนทางตะวันออกกลาง และแอฟริกา

6.6 **อาการเลือดออก** ปรากฏเป็น melena ในกรณีที่พยาธิสภาพอยู่ที่กระเพาะอาหาร ส่วน hematemesis พบน้อย สำหรับรายที่มีพยาธิสภาพที่ลำไส้ใหญ่ ทำให้ถ่ายเป็นเลือดสดๆได้

6.7 **Intussusception** พบมากในพวกที่มีพยาธิสภาพที่ ileocecal valve

7. **อัมพา** มักเป็นผู้ป่วยสูงอายุมาด้วยอาการคลำได้ก้อนที่อัมพาโดยที่ไม่มีอาการเจ็บ
8. **ตับ** ผู้ป่วยที่ตับโตนั้น ไม่จำเป็นต้องมีพยาธิสภาพจาก lymphoma เสมอเพราะอาจเป็น non-specific changes ซึ่งเกิดร่วมกับ lymphoma ก็ได้ อย่างไรก็ตามถ้าตับโตมาก ค่อนข้างแข็ง และขรุขระร่วมกับตาเหลือง มักจะมีพยาธิสภาพร่วมด้วย ถ้าทำ percutaneous liver biopsy พบว่ามี liver infiltration 16-26% ถ้า staging laparotomy พบ 56 % สำหรับ primary lymphoma ที่ตับนั้นพบได้น้อยมาก <sup>(27)</sup>
9. **ม้าม** ม้ามที่โตคลำได้ในผู้ป่วย lymphoma นั้นส่วนใหญ่เกิดจากพยาธิสภาพของ lymphoma ทั้งนั้น มักจะพบในผู้ป่วยที่เป็นระยะลุกลามตั้งแต่ stage III ขึ้นไป
10. **กระดูก** พบน้อยมาก
11. **ไขกระดูก** ทำให้เกิดอาการโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำทำให้มีการติดเชื้อได้ง่าย เกร็ดเลือดต่ำ
12. **ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์** ที่พบบ่อยที่สุดของทางเดินปัสสาวะคือต่อมน้ำเหลืองไปกดท่อปัสสาวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง ส่วนที่ต่อมลูกหมากหรือรังไข่ในผู้หญิงก็มีรายงานบ้างประปราย
13. **ตำแหน่งอื่นๆ** เช่น หัวใจ ต่อมไทรอยด์ ต่อมหมวกไต ต่อมธัยรอยด์ สำหรับประเทศไทย ธานีินทร์ อินทรกำธรชัย และคณะ <sup>(3)</sup> ได้รายงานอุบัติการณ์ของ primary extranodal NHL 252 ราย เป็นระบบทางเดินอาหาร 67 ราย Waldeyer's ring 54 ราย กระดูก 25 ราย ไชนิสและจุมุก 25 ราย ม้าม 17 ราย ผิวหนัง 10 ราย สมอง 10 ราย และอื่น ๆ 44 ราย

## NHLs of B Cell Lineage

1. **Small lymphocytic lymphoma** พบประมาณ 5-10% ของ lymphoma ทั้งหมด เซลล์ต้นกำเนิดของ NHL ชนิดนี้เกิดจาก B lymphocytes ที่บริเวณ medullary cords ของต่อมน้ำเหลืองเหมือนใน B-CLL จึงทำให้อาการทางคลินิก การดำเนินโรคตลอดจนการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย และลักษณะทาง immunophenotyping มีความคล้ายคลึงกัน คือ weak sIgM+, pan-B+, CD5+, CD10-, CD23+ และ CD43+ โดยเฉพาะ CD 23 เป็นตัวแยกจาก mantle cell lymphoma<sup>(28)</sup> อายุเฉลี่ยที่พบคือ 65 ปี<sup>(29)</sup> ไม่ค่อยพบในเด็ก ส่วนใหญ่พบในเพศชาย 53 % อาการสำคัญที่มาพบแพทย์ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัวโดยไม่มีอาการเจ็บปวด B symptoms พบน้อยกว่า 1 ใน 3 ส่วนการแพร่กระจายไปที่ไขกระดูกพบได้ 73 % ระบบทางเดินอาหารพบได้ 3 % ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปเป็นเวลาหลายปี โดยมี median survival เท่ากับ 5.5 ปี โรคนี้สามารถ transformation ไปเป็น diffuse large B-cell lymphoma ได้ที่เรียกว่า Richter's transformation ผู้ป่วยจะมาด้วยก้อนที่โตอย่างรวดเร็ว มีการเพิ่มขึ้นของระดับ LDH ในเลือด และมีอาการเหงื่อออก น้ำหนักลด ผลสุดท้ายจะเสียชีวิตจากไขกระดูกล้มเหลว hypersplenism และการติดเชื้อ

2. **Lymphoplasmacytic lymphoma** เป็น B-cell lymphoma ที่ประกอบด้วย diffuse proliferation ของ small B lymphocytes และ plasma cells ซึ่งจะไปที่ไขกระดูก ต่อมน้ำเหลืองและม้าม โรคนี้มักมี serum Ig M monoclonal protein ซึ่งทำให้เกิดอาการเนื่องจาก hyperviscosity หรือ cryoglobulinemia<sup>(30)</sup> รายที่มี mixed cryoglobulinemia มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>(31)</sup> การรักษาด้วย interferon เพื่อลด viral load สามารถทำให้ lymphoma หายไปเองได้

3. **Follicular lymphoma** เป็น indolent non-Hodgkin's lymphoma ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศตะวันตก อุบัติการณ์ทั่วโลก 22% แต่ในประเทศไทยและประเทศอื่นๆ ในแถบเอเชียพบน้อย คำจำกัดความคือเป็น lymphoma ของ follicle center B-cells (centrocytes และ centroblasts)

centrocytes คือ cleaved follicle center cells หรือ "small cells"

ส่วน centroblasts คือ large noncleaved follicle center cells หรือ "large cells"<sup>(32)</sup>

REAL Classification ได้แบ่ง follicular lymphoma ออกเป็น 3 grade คือ



Grade I – มี centroblasts ( large cells ) เท่ากับ 0-5 ตัวต่อ high power field บางคนเรียก grade นี้ว่า follicular small cleaved cell

Grade II – มี centroblasts 6-15 ตัวต่อ high power field หรือเรียกว่า follicular mixed cell

Grade III – มี centroblasts มากกว่า 15 ตัวต่อ high power field หรือเรียกว่า follicular large cell

โดยส่วนใหญ่ pathologists มีความเห็นตรงกันว่า follicular lymphoma grade I และ II การรักษาค่าคล้ายคลึงกัน จัดว่าเป็น indolent lymphoma ส่วน follicular lymphoma grade III ถือว่าเป็น aggressive variant

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลได้แก่ อาการของต่อมน้ำเหลืองโตหลายตำแหน่งพร้อมกัน มักเป็นที่ cervical , axilla ,inguinal และ femoral บางรายอาจพบว่าต่อมน้ำเหลืองในท้องมีขนาดโตมากจนคลำได้ บางรายอาจมาพบแพทย์ด้วย extranodal involvement อาการ B symptoms พบได้ไม่บ่อย 28% อายุเฉลี่ยที่พบเท่ากับ 59 ปี พบน้อยมากในเด็ก 42% เป็นเพศชาย ผู้ป่วยจะมีโรคแพร่กระจายตั้งแต่เริ่มต้นโดยพบว่า 70-80%ของผู้ป่วยมักอยู่ใน stage III หรือ IV กระจายไปที่ไขกระดูก 42 % ระบบทางเดินอาหาร 4 %มีการดำเนินโรคที่ช้ามาก แต่มักมี relapse หรือมีการเปลี่ยนแปลงของโรคเป็น diffuse large cell หลังจากนั้นการดำเนินโรคมักรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิตไปในที่สุด<sup>(33)</sup>

ลักษณะ immunophenotype ที่สำคัญคือ strong slg , pan-B+ , CD5-,CD10+ และ CD23-

การตรวจทาง cytogenetics พบมี t(14:18) ทำให้มี overexpression ของ bcl-2

**4.Mantle cell lymphoma** ลักษณะที่สำคัญคือเป็น malignant lymphoma ที่เกิดจากเซลล์ซึ่งอยู่ในบริเวณ mantle zone ซึ่งอยู่ล้อมรอบ lymphoid follicle ลักษณะของเซลล์ที่พบนั้น ประมาณ 80% จะพบเป็น small และ medium size lymphocytes มี irregular และ indented nuclei ร่วมกับ coarse chromatin และ cytoplasm ซึ่งมีจำนวนน้อยมาก อยู่รอบขอบของ nucleus เท่านั้น<sup>(34)</sup> สำหรับ mantle cell lymphoma ส่วนน้อยประมาณ 20 % จะพบเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ มี nuclear chromatin ละเอียด และพบ nucleolus ด้วย เรียกว่า blastic variant ลักษณะทาง immunophenotype ที่พบคือมี CD 19+,CD20+,CD5+,slgM+ และ CD43+ สำหรับ CD10 และ CD23 นั้นตรวจไม่พบ การตรวจ CD 23 ไม่พบมีความสำคัญในการแยกกับ small lymphocytic lymphoma ส่วน CD10 ใช้แยกกับ follicular lymphoma<sup>(35)</sup> สำหรับการเปลี่ยนแปลงของ cytogenetics ที่พบบ่อยที่สุดคือ translocation t (11;14) (q13;q32) โดยเกิดที่

ตำแหน่งของ Immunoglobulin heavy chain gene บน chromosome 14 กับ *bcl-1* บน chromosome ที่ 11 โรคนี้พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อายุเฉลี่ย 60 ปี ไม่ค่อยพบในเด็ก ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว Extranodal sites ที่มักพบร่วมด้วย ได้แก่ ทางเดินอาหารและไขกระดูก (lymphomatous polyposis)<sup>(36)</sup> การดำเนินโรครุนแรงปานกลาง median survival ของผู้ป่วยเฉลี่ย 18-44 เดือน

**5. Marginal zone lymphoma** มีต้นกำเนิดมาจาก lymphoid cell ซึ่งอยู่ที่บริเวณ marginal zone ซึ่งอยู่รอบนอกของ mantle zone ที่ล้อมรอบ lymphoid follicle อยู่ แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

**5.1 Splenic marginal zone lymphoma** พบน้อยกว่า 5 เปอร์เซ็นต์ของ NHL<sup>(29)</sup> อายุเฉลี่ยที่พบคือ 65 ปี โรคนี้มักไม่พบก่อนอายุ 50 ปี ผู้ป่วยมักมาด้วยม้ามโต และมี hypersplenism ร่วมด้วย รวมถึงมี lymphocytosis โดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองภายนอกโต<sup>(37)</sup> มากกว่าร้อยละ 90 มาครั้งแรกเป็น stage IV มักกระจายไปที่เลือด ไขกระดูกและตับ การดำเนินโรคค่อนข้างช้ามาก survival ที่ 10 ปีเกิน 70 เปอร์เซ็นต์ การรักษาคือการตัดม้าม อาจช่วย prolong remission แต่การให้ยาเคมีบำบัดแบบเดียวกับที่ให้ในการรักษา chronic lymphocytic leukemia มักได้ผลไม่ค่อยดี

**5.2 Extranodal marginal zone B-cell หรือ mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma** ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่า lymphoma cell มีขนาดเล็กถึงปานกลาง irregular nuclei คล้าย centrocyte แต่มี pale cytoplasm มากกว่า หรืออาจมีลักษณะคล้าย small lymphocytes หรือ monocytoid B-cells ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักพบมีเซลล์ขนาดใหญ่ เช่น centroblast หรือ immunoblast แทรกปะปนอยู่ และมีลักษณะของ plasma cell differentiation ร่วมด้วยเสมอ ลักษณะพยาธิสภาพที่สำคัญของ MALT lymphoma คือพบมี aggregate ของ lymphoma cells บริเวณ crypt ของ mucosa ซึ่งจะทำลาย epithelium ในที่สุดเรียกว่า lymphoepithelial lesion ลักษณะทาง immunophenotypes พบมี CD19+, CD20+, sIg+, CD5-, CD23- และ CD10-

MALT lymphoma แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆคือ

**5.2.1 Non-Gastric MALT lymphoma** พบประมาณ 40-50% ของ MALT lymphoma ทั้งหมด และพบในอวัยวะ extranodal หลายแห่ง ที่มีรายงานไว้พบมากที่สุด คือ lung และ orbit รองลงมาคือ parotid gland , thyroid ,skin ,Waldeyer's ring pancreas และ liver<sup>(38)</sup> ผู้ป่วยมักจะมีประวัตินานประมาณ 1-2 ปี อาจเกิดตามหลัง autoimmune diseases

เช่น Sjogren's syndrome ,autoimmune thyroiditis และ interstitial pneumonia มีการดำเนินโรคช้า มักจะเป็น localised มากกว่า advanced

### 5.2.2 Gastric MALT lymphoma มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ

*Helicobacter pylori* ถึงร้อยละ 90 สำหรับโรคนี้มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) ซึ่งสมัยหนึ่งได้รับชื่อว่า Mediteranean lymphoma หรือ alpha-heavy chain disease<sup>(39)</sup> โดยมีหลักฐานสนับสนุนคือมี pathogenesis ซึ่งเกิดจาก chronic stimulation ใน gut คล้ายคลึงกัน มี histopathology คล้ายคลึงกัน และมีการสร้าง M-protein คล้ายคลึงกัน

นอกจากนี้ยังมีผู้แบ่ง MALT lymphoma ออกเป็น low grade และ high grade ซึ่งมีความแตกต่างกันที่สำคัญคือ ใน low grade มักจะมีเซลล์ขนาดเล็กและเป็น non-blast มี invasion ส่วนใหญ่อยู่ที่ชั้น mucosa ส่วน high grade จะพบ blastoid cell มากและมี invasion ต่อ structure ลึกลงไปมากกว่าและไม่พบ epitheliotropism การเปลี่ยนแปลงทาง genetic พบว่าใน high grade มี p53 mutation มากกว่าและเป็นแบบ complete inactivation

5.3 Nodal marginal zone B-cell หรือ monocytoid B-cell lymphoma เป็น marginal zone lymphoma ที่เกิดในต่อมน้ำเหลือง lymphoma cell มีขนาด intermediate irregular nucleus,cytoplasm มากติดสีซีด มักพบในผู้หญิงอายุเฉลี่ย 65 ปี มาพบแพทย์ด้วยต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณคอและศีรษะ โดยเฉพาะที่ paraparotid nodes ระยะของโรคมักจะเป็น stage III-IV โดย 1/3 ของผู้ป่วย อาจพบมี extranodal involvement ในตำแหน่งที่พบใน MALT lymphoma ร่วมด้วยได้

6. Diffuse large B cell lymphoma เป็น subtype ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NHL<sup>(24)</sup> ประกอบด้วยเซลล์ขนาดใหญ่ นิวเคลียสมีขนาดอย่างน้อย 2 เท่าของ small lymphocytes มักจะใหญ่กว่า nucleus ของ tissue macrophage มี morphologic variant ได้หลายแบบเช่น

- Centroblastic variant หรือ large noncleaved cell
- Immunoblastic variant พบบ่อยในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ
- Anaplastic variant
- T cell histiocyte rich large B cell lymphoma มักมาด้วยรอยโรคแพร่กระจายทั่วตัว ไปที่ตับ ม้าม อัตรการอยู่รอดน้อย

ผู้ป่วยที่เป็น diffuse large cell lymphoma มักจะอยู่ในวัยกลางคน หรืออายุมาก อายุเฉลี่ย 64 ปี มาด้วยก้อนที่มีอาการโตขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือในท้อง มักจะพบเป็นกลุ่มของก้อนต่อมน้ำเหลืองมากกว่าจะคลำได้เป็นก้อนเดี่ยว 40% ของผู้ป่วยเป็น extranodal site พบได้บ่อยที่ระบบทางเดินอาหาร, อัณฑะ, กระดูก, ต่อมน้ำลาย, ผิวหนัง และระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะอยู่ใน stage III หรือ IV แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง จะมีโอกาสหายขาดจากโรคนี้ได้

**Intravascular large B cell lymphoma** หรือ intravascular lymphomatosis หมายถึง large cell lymphoma อยู่เฉพาะที่ intravascular lumen พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการที่เกิดจากหลอดเลือดอุดตัน มักเป็นที่ระบบประสาทส่วนกลาง, ไต, ปอด และผิวหนัง หรืออวัยวะใดก็ได้ อาจมาด้วยไข้ ผื่นตามผิวหนัง หรือระบบประสาทผิดปกติไปอย่างรวดเร็ว เช่น ความจำเสื่อม<sup>(41)</sup> เนื่องจากอาการไม่จำเพาะเจาะจง การวินิจฉัยจึงยากมาก ส่วนใหญ่จะได้จากการ autopsy

**7.Primary mediastinal large B cell lymphoma** เดิมจัดอยู่ในกลุ่ม diffuse large B cell lymphoma ในระยะหลังนี้ตาม REAL classification ได้แยกออกเป็น entity อันหนึ่ง เพราะโรคนี้มีลักษณะอาการทางคลินิก pathology และ genetic markers แตกต่างไปจาก diffuse large B cell lymphoma ทั่วไป<sup>(42)</sup> โรคนี้มักเกิดในผู้ป่วยอายุน้อย median age ประมาณ 25-27 ปี และพบในหญิงมากกว่าชายประมาณ 2.5 เท่า ผู้ป่วยมักมาหาแพทย์ด้วยอาการ superior vena cava syndrome ไอ เจ็บหน้าอก หรือปวดบริเวณต้นคอ และแขน เนื่องจากมีก้อนเนื้องอกโตมากใน mediastinum ทำให้มี pressure symptom ต่ออวัยวะข้างเคียง ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ค่อนข้างเร็วในระยะแรกคือ stage I และ II ในระยะลุกลามโรคจะแพร่กระจายไปในอวัยวะใกล้เคียง เช่น เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ มีรายงานว่า อาจพบมี distant metastasis ไปไต ต่อมนมวกไต และสมองได้ แต่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในไขกระดูกน้อยมาก

**8.Small non-cleaved cell lymphoma** พบได้บ่อยในผู้ป่วยอายุน้อย และเป็น type ที่พบมากที่สุดของ NHL ในเด็ก แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ Burkitt's และ non-Burkitt's lymphoma

**Burkitt's lymphoma** รายงานเป็นครั้งแรกในแอฟริกาโดย Dennis Burkitt ในปี ค.ศ. 1958<sup>(43)</sup> พบในเด็กเล็กอายุเฉลี่ยประมาณ 7 ปี บริเวณที่พบบนนั้นมีการระบาดของเชื้อมาลาเรียและ Epstein Barr virus บางคนจึงเรียกว่า endemic ( African ) Burkitt's lymphoma มักเป็นก้อนทึบที่ขากรรไกรและแก้ม ต่อมาในปีประมาณ 1969 มีรายงานผู้ป่วยที่เป็น Burkitt's lymphoma

ในสหรัฐอเมริกา โดยพบผู้ป่วยในอายุเฉลี่ยสูงกว่าคือประมาณ 11 ปี และไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับภูมิประเทศหรือการติดเชื้อไวรัสหรือมาลาเรียแต่อย่างใด จึงได้รับชื่อว่า **sporadic Burkitt's lymphoma** มักมาพบแพทย์ด้วยปัญหาท้องในท้องโดยมักจะพบที่บริเวณท้องน้อยด้านขวา พยาธิสภาพมักเกิดบริเวณ peyer's patch ตรง ileocecal และ mesenteric lymph node ผู้ป่วยบางรายอาจพบมีอาการแทรกซ้อนของก้อนร่วมด้วย เช่น intussusception เลือดออกจากทางเดินอาหาร หรือลำไส้ทะลุ อุบัติการณ์ของการแพร่กระจายเข้าไขกระดูกพบได้ถึง 70% ต่างจาก endemic type พบมีอุบัติการณ์ของความผิดปกติของไขกระดูกเพียง 8% ส่วนที่ระบบประสาทนั้นพบใกล้เคียงกัน สำหรับในผู้ป่วย endemic Burkitt's lymphoma อาจมี paraplegia จากต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณ paraspinal ยื่นเข้ากดไขสันหลัง

ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบว่า จะมีลักษณะสำคัญที่เรียกว่า “Starry sky” กล่าวคือ พบ macrophage ตัวโตตรงกลางล้อมรอบด้วย lymphoblast เต็มไปหมด macrophage ที่ตรวจพบนั้นมีขนาดใหญ่ มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ใกล้เคียงกับ endothelial cells สำหรับ lymphoblasts ที่ล้อมรอบอยู่นั้นมีขนาดอยู่ประมาณ  $1\frac{1}{2}$  เท่าของ lymphocyte สำหรับ **non-Burkitt's lymphoma** นั้นพบว่าเซลล์จะมีความแตกต่างกันมากกว่าในรูปร่างและขนาด (pleomorphism) ซึ่งบางครั้งก็แยกจากจาก Burkitt's type โดยทั่วไปผู้ป่วย non-Burkitt's lymphoma มักมีอายุมากกว่า และมาพบแพทย์ด้วยอาการของต่อมน้ำเหลืองโต ทั้ง 2 ชนิดมีการดำเนินโรคเร็ว median survival เท่ากับ 10 เดือน แต่ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาก็มีโอกาสหายขาดจากโรคได้

### NHLs of T Cell Lineage

1. **Mycosis fungoides/Sezary syndrome** เป็น primary cutaneous T cell lymphoma พยาธิสภาพที่ผิวหนังจะเป็นเรื้อรังเป็นระยะเวลาหลายปี<sup>(44)</sup> แบ่งออกเป็น 3 ระยะตามการดำเนินของโรค

1. Premycotic stage หรือ erythematous stage
2. Plaques
3. Tumor stage

โรคนี้นับเป็นผู้ชายบ่อยกว่าผู้หญิงประมาณ 2:1 อายุเฉลี่ยที่พบคือ 55 ปี การดำเนินโรคอาจกินระยะเวลาหลายปี ส่วน extracutaneous manifestations ที่พบได้คือ ต่อมน้ำเหลืองโต ตรวจพบ Sezary cell หรือ atypical lymphoid cell ซึ่งมีลักษณะที่สำคัญคือ มี convoluted nucleus

Smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma นั้นเป็นโรคที่มีลักษณะทางคลินิกเหมือนกับ cutaneous T cell lymphoma แยกกันตรงที่ตรวจพบ antibodies ต่อ HTLV-1



2. Peripheral T/ NK cell lymphoma เป็นกลุ่มความผิดปกติของ mature T lymphocytes ซึ่งเป็น lymphocytes ที่ผ่านการเจริญเติบโตใน thymus gland แล้ว ใน Working Formulation ไม่ได้จัดจำแนกไว้ แต่การศึกษาในทางคลินิกพบว่าโรคกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างออกไปจาก B-cell lymphoma ใน REAL classification จึงได้แยกไว้ต่างหาก แบ่งออกเป็น

2.1 Peripheral T- cell lymphoma unspecified เป็นกลุ่มใหญ่ของ T cell neoplasms ที่พบมากที่สุดในประเทศตะวันตก มีอายุเฉลี่ยเหมือนในกลุ่ม diffuse large B cell lymphoma คือประมาณ 64 ปี แต่ข้อแตกต่างคือ 80% มาครั้งแรกที่ stage III หรือ IV และมี B symptoms มากกว่า มีتبม้ามโตมากกว่า มี extranodal sites มากกว่า เช่นที่ผิวหนัง มีพยากรณ์โรคเลวกว่า diffuse large B cell

2.2 Lennert lymphoma หรือ lymphoepithelioid lymphoma โรคนี้มักพบในผู้ป่วยวัยกลางคน มักมี skin และ lung involvement และมีโรคแพร่กระจายมากตั้งแต่แรกพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อจะพบมี epithelioid cells จำนวนมาก

2.3 Angiocentric immunoproliferative lesions ได้แก่โรคในกลุ่ม polymorphic reticulosis , lethal midline granuloma และ lymphomatoid granulomatosis ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบมี necrotizing angiocentric และ angiodestructive infiltrative process ประกอบด้วย small lymphocytes, plasma cells, histiocytes และ atypical lympho-reticular cells นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับ Epstein Barr virus<sup>(45)</sup> โรคนี้พบได้บ่อยในแถบเอเชียโดยเฉพาะฮ่องกง ลักษณะทางคลินิกได้แก่ แผลที่เพดานปาก จมูก ก้อนที่ผิวหนัง หรือปอด การดำเนินโรคอาจเป็นแบบ indolent หรือ aggressive ตามปริมาณของ large cell ในพยาธิสภาพ

2.4 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma หรือ angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD)<sup>(46)</sup> โรคนี้มีลักษณะกำกวมระหว่าง lymphoma และ autoimmune disease ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เรื้อรัง เหงื่อออกกลางคืน น้ำหนักลด มีผื่น ปวดข้อ และมีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว มี polyclonal hypergammaglobulinemia ตรวจพบ Coomb's test ให้ผลบวก 40-50% พยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองจะพบ polymorphous cell infiltrate ร่วมกับ proliferation ของเส้นเลือด



2.5 Intestinal T-cell lymphoma เป็นเนื้องอกของ intraepithelial T-lymphocyte จะพบในผู้ป่วยที่เป็น gluten-sensitive enteropathy (celiac sprue) มาด้วยอาการปวดท้อง มี jejunal obstruction ,perforation หรือ bleeding

2.6 Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma มาด้วย subcutaneous nodules และมักถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็น panniculitis พบ Hemophagocytic syndrome ได้บ่อย

2.7 Hepatosplenic  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma เป็นโรคที่พบได้น้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นผู้ชาย อายุน้อย ตับม้ามโต มักรายงานในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ หรือพวกที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ไม่ค่อยมีต่อมน้ำเหลืองโต โรคนี้มีการดำเนินโรคที่รุนแรงมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิตในเวลาอันสั้น

### 3. Anaplastic large cell lymphoma<sup>(47)</sup> แบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ

3.1 primary cutaneous form คำจำกัดความใน WHO classification คือ anaplastic large cell lymphoma ที่พบที่ผิวหนังในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคทางด้าน lymphoproliferative มาก่อน และขณะวินิจฉัยไม่มี extracutaneous disease การตรวจทาง immunophenotype จะพบ T-cell antigen และ CD4+ , CD30(Ki-1)+ ต่างจาก systemic form คือ anaplastic lymphoma kinase(ALK) – และ epithelial membrane antigen (EMA) – มักพบในคนอายุมาก มาด้วยก้อนหรือตุ่มที่ผิวหนัง โรคนี้เป็น malignant spectrum ของ “ CD30+ cutaneous lymphoproliferative disease “ benign spectrum คือ lymphomatoid papulosis อย่างไรก็ตาม พยากรณ์โรคของ primary cutaneous form ค่อนข้างดี อาจมี spontaneous regression ได้

3.2 primary systemic form เป็นโรคที่มีการแพร่กระจายจากผิวหนังไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือ extranodal site มี variant ได้ 2 แบบคือ Lymphohistiocytic and small cell variant และ Hodgkin's disease-like variant ตัวที่ใช้ในการแยกคือ CD 15 ถ้าเป็น Hodgkin's disease จะพบ CD15+

Anaplastic large cell lymphoma พบได้ 2% ของ NHL ในผู้ใหญ่ทั้งหมด แต่เป็น T-cell lymphoma ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสอง อายุเฉลี่ยที่พบคือ 34 ปี เพศชายเด่น 69 % มี B symptoms 53% แพร่กระจายไปที่ไขกระดูก 13%

4. Lymphoblastic lymphoma ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุต่ำกว่า 30 ปี เพศชายพบมากกว่า ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยปัญหาก้อนใน mediastinum ซึ่งมักมีขนาดใหญ่โตเร็วทำให้มีอาการเหนื่อยง่าย กลืนลำบากหรือ superior vena caval syndrome และมักมีการแพร่กระจายของโรคเข้าไขกระดูกตั้งแต่วัยแรกและสมองในระยะต่อมา การศึกษา immunophenotype พบว่า 90% ของ lymphoblast จะเป็น precursor T cell ผู้ป่วยมักมีการดำเนินโรคที่รุนแรง และมักเสียชีวิตในเวลาอันสั้นถ้าไม่ได้รับการรักษา

5. Adult T-cell lymphoma/ leukemia จัดอยู่ในกลุ่ม high grade T cell lymphoma มีลักษณะผสมของ leukemia และ lymphoma ปนกัน สาเหตุของโรคนี้เกิดจาก human T cell lymphotropic virus 1 (HTLV I) โดยการได้รับเชื้อดังกล่าวเข้าไปใน T lymphocyte ทำให้เซลล์ซึ่งได้รับเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นที่ระดับ gene โดยมีการหลั่ง T cell growth factor หรือ IL-2 กระตุ้นให้เซลล์มี proliferation และ transformation เป็น immortal monoclonal T cells ซึ่งในที่สุดจะกลายเป็น lymphoma การตรวจทางคลินิก พบ leukemia ในเลือด มีต่อมน้ำเหลืองโต มี skin lesion และมี lytic bone lesion ร่วมกับ hypercalcemia

### Staging system

Stage มีความสำคัญต่อการเลือกวิธีการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลือง นิยมใช้ Ann Arbor staging system<sup>(48)</sup> ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** Ann Arbor staging system

Stage	Definition
I	Involvement of a single lymph node region or Localized involvement of a single extralymphatic organ or site ( I <sub>E</sub> )
II	Involvement of 2 or more lymph node regions on the same side of the diaphragm or Localized involvement of a single associated extralymphatic organ or site and its regional lymph nodes with or without other lymph node regions on the same side of the diaphragm (II <sub>E</sub> ) Note: The number of lymph node regions involved may be indicated by a subscript (e.g., II <sub>3</sub> )
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm that may also be accompanied by localized involvement of an extralymphatic organ or site ( III <sub>E</sub> ),by involvement of the spleen (III <sub>S</sub> ), or both ( III <sub>S+E</sub> )
IV	Disseminated (multifocal) involvement of 1 or more extralymphatic sites with or without associated lymph node involvement or Isolated extralymphatic organ involvement with distant (nonregional) nodal involvement
A	Denotes “ No systemic symptoms”
B	Unexplained loss of more than 10% of body weight in the 6 months before diagnosis Unexplained fever with temperature above 38 degree C Drenching night sweats
Extranodal sites	N=nodes                      H =liver                      L =lung                      M=bone marrow S=spleen                      P=pleura                      O=bone                      D=skin

## เชื้อไวรัสตับอักเสบบี

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1966 โดย Professor Baruch Blumberg ขณะปฏิบัติงานอยู่ที่ National Institutes of Health ประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>(49)</sup> เชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นเชื้ออยู่ในตระกูล *Hepadnaviridae* ซึ่งประกอบด้วยไวรัสอีก 3 ตัวคือ Duck hepatitis virus , Woodchuck hepatitis virus และ Ground squirrel hepatitis virus เมื่อศึกษาเชื้อไวรัสโดยดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบลักษณะ **complete viral particle** เรียกว่า Dane particle มีขนาดประมาณ 42 นาโนเมตร ซึ่งประกอบด้วย

1.envelope ซึ่งประกอบด้วย viral-encoded proteins และ host-derived lipid components

2.core particle ซึ่งประกอบด้วย nucleocapsid protein,viral genome และ polymerase protein

นอกจากนี้เชื้อไวรัสตับอักเสบบียังมีอีกรูปแบบหนึ่งเรียกว่า **incomplete viral particle** จะอยู่ในรูปของ filaments และ spheres ขนาดประมาณ 22 นาโนเมตร<sup>(50)</sup> ซึ่งจะประกอบด้วย envelope protein เพียงอย่างเดียว ไม่มี HBV genome จึงเป็นส่วนที่ไม่มีการติดต่อ

HBV genome มีลักษณะเป็น relaxed circular ,partially double stranded DNA มีความยาวประมาณ 3,200 คู่เบส<sup>(51)</sup> ประกอบด้วย open reading frame (ORF) ซึ่งซ้อนทับกันอยู่ทำหน้าที่เป็นรหัสพันธุกรรมในการสร้างโปรตีน 4 ชนิดคือ envelope ( pre-S/ S ) , core ( precore/ core ) ,polymerase และ X proteins ดังรูปที่ 1

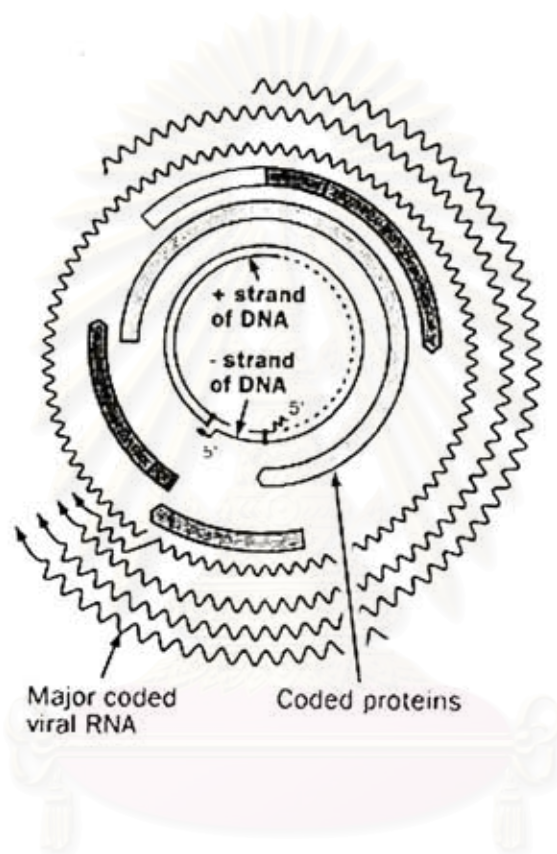
Pre -S/ S ORF มีบริเวณที่สามารถสร้างโปรตีนได้ 3 บริเวณคือ pre-S1 ,pre-S2 และ S ดังนั้นจึงสามารถสร้างโปรตีนได้ 3 ชนิดคือ large protein, middle protein และ small protein ภายใน Dane particle และ incomplete viral particle จะพบทั้ง middle และ small protein ส่วน large protein จะพบเฉพาะใน Dane particle

Precore / core ORF มีบริเวณที่สามารถสร้างโปรตีนได้ 2 บริเวณคือ precore เป็นตัวสร้าง hepatitis B e antigen (HB e Ag) และ core เป็นตัวสร้าง HBc Ag

Polymerase ORF เป็นส่วนที่ซ้อนทับกับ core,envelope และ X ORF เป็นส่วนที่สร้าง protein primer , spacer ,reverse transcriptase / DNA polymerase และ RNAase H domain

X protein ทำหน้าที่เป็น potent transcriptional transactivator ของ promotor ต่างๆ เช่น HBV และ cellular oncogenes ซึ่งอาจจะมียับยั้งบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดโรคมะเร็งตับ

รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Genotypes

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีมี 6 genotypes คือ A ถึง F

Genotype A พบมากในทวีปยุโรปตอนเหนือ ทวีปอเมริกาเหนือ และทวีปแอฟริกา

ตอนกลาง

Genotype B และ C พบมากในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และญี่ปุ่น

Genotype D พบในบริเวณรอบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน ตะวันออกกลาง และอินเดีย

Genotype E พบมากในทวีปแอฟริกา

Genotype F พบใน American natives และ Polynesians

## วงจรการแบ่งตัว

วงจรชีวิตของไวรัสตับอักเสบบี ประกอบด้วยขั้นตอนต่อไปนี้

1. ตัวไวรัสจับผิวของเซลล์ตับและผ่านผนังเซลล์ด้วยวิธี endocytosis

2. ไวรัสสลายเปลือกออกขณะอยู่ใน cytoplasm ของเซลล์ตับและ viral genome ผ่านเข้าสู่

สู่ nucleus ของเซลล์ตับ

3. ภายใน nucleus ของเซลล์ตับ จะเกิดการสร้างอีโนมสายบวกให้ครบเต็มสาย

หลังจากนั้นจะอยู่ในรูปของ supercoiled DNA ที่เรียกว่า covalently closed circular DNA

หรือ ccc DNA

4. สังเคราะห์สำเนาเชื้อพันธุ RNA หรือ pregenomic RNA และเคลื่อนย้ายออกสู่ cytoplasm ของเซลล์ตับ

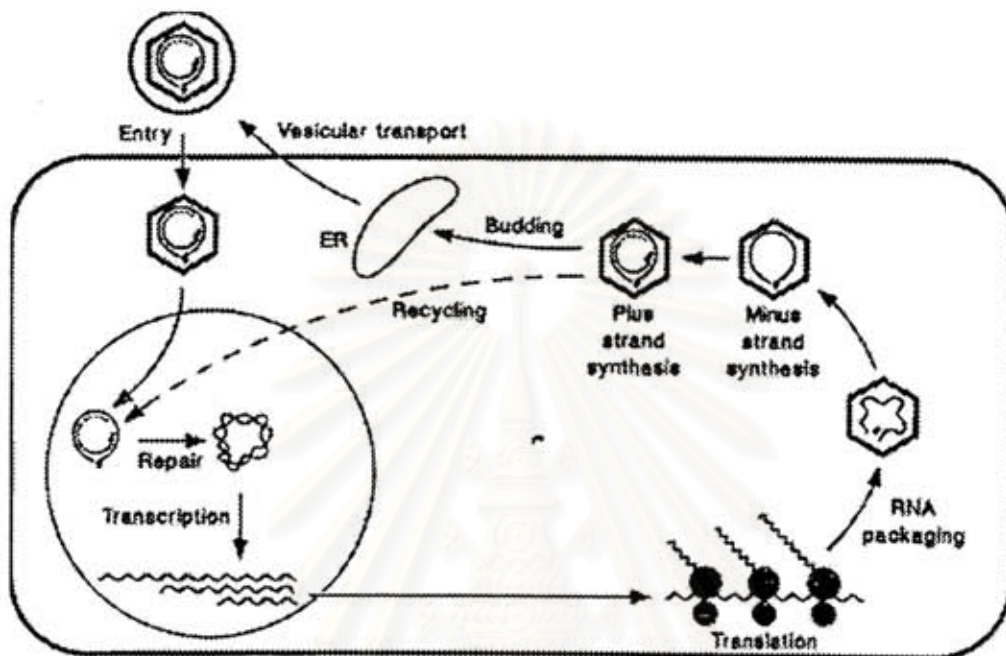
5. สร้างเปลือกให้กับสำเนาเชื้อพันธุ RNA และสร้าง viral cores

6. สังเคราะห์ RNA ส่วนที่เป็น minus-strand DNA โดยเอนไซม์ reverse transcriptase ต่อมาสังเคราะห์ส่วน partially plus strand

7. หุ้ม viral cores และขับไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์ (ดังรูปที่ 2)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 2 วงจรชีวิตของไวรัสตับอักเสบ

### ระบาดวิทยา

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งลักษณะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็น 3 กลุ่มโดยอาศัยอัตราความชุก (prevalence) ของการตรวจพบ HBs Ag ในประชากรเป็นหลักดังตารางที่ 4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4** การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละบริเวณของโลก ตามหลักการจำแนกที่อาศัย  
ความชุกของการตรวจพบ HBs Ag ในประชากร<sup>(52)</sup>

Endemic status	Prevalence	Geographical area	Method of acquiring HBV infection
High	8-15%	Southeast Asia China Sub-Saharan Africa Pacific islands Amazon Basin	Perinatal transmission
Intermediate	2-7%	Mediterranean Countries Japan Central Asia Middle East Latin South America	Perinatal Childhood Adulthood
Low	<2%	United States Canada Western Europe Australia New Zealand	Adulthood

## การติดต่อ

1. การติดต่อจากมารดาที่ติดเชื้อไปยังลูกในขณะคลอด (perinatal transmission) โดยเฉพาะมารดาที่มี HB e Ag เป็นบวก มีโอกาสที่จะถ่ายทอดเชื้อไปยังลูกได้มากถึงร้อยละ 90<sup>(53)</sup> กลไกการติดต่อที่เกิดในช่วง perinatal ยังไม่ทราบแน่นอน อาจเกิดในช่วงก่อนคลอด เด็กน้อย หรือขณะคลอด เนื่องจากการติดต่อถ่ายเทกันของเลือดแม่ไปยังลูก บริเวณรกในช่วงที่รกแยกตัว หรือจากรอยแผลเล็กๆ ในบริเวณผิวหนังลูกเนื่องจากขั้นตอนการคลอด หรืออาจเกิดจากการสัมผัสเลือดแม่เข้าไปในขณะคลอด

2. การติดต่อโดยทาง parenteral ได้แก่ การติดต่อทางการได้รับเลือด และส่วนประกอบของเลือดที่ปนเปื้อนเชื้อ การติดต่อโดยทางนี้ในบางครั้งอาจเห็นได้ไม่ชัดเจน ถ้ามีเลือดจำนวนไม่มากนักปนเปื้อนอยู่บนเครื่องมือเครื่องใช้ เช่น การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การใช้มีดโกนหนวด แปรงสีฟันร่วมกัน การสัก การเจาะหูด้วยเครื่องมือที่ไม่สะอาด เป็นต้น

3. การติดต่อโดยทางเพศสัมพันธ์ (sexual transmission) พบว่าคู่สมรสของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 10-27 จะติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ด้วย เนื่องจากมีเชื้อไวรัสอยู่ในน้ำอสุจิ และน้ำหล่อลื่นช่องคลอดของผู้ป่วยหรือผู้ที่เปื้อนพาหะ อย่างไรก็ตาม จะไม่ติดต่อโดยการสัมผัส กอดหรือจูบกัน

4. การติดต่อทางอื่นๆ ที่พบไม่บ่อย เช่น ติดต่อกันโดยการปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นต้น

อัตราเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากการสัมผัสกับวิธีทางการรับเชื้อที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จะทำให้เกิดโรคได้หรือไม่ขึ้นอยู่กับ

- ปริมาณของ HBV ที่เข้าสู่ร่างกาย

- Infectivity ของเชื้อ HBV จากผู้ที่มี HB e Ag ให้ผลบวก โอกาสติดเชื้อได้สูงกว่า HB e Ag ผลลบ 3-4 เท่า

## พยาธิกำเนิด

ส่วนใหญ่มาจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน ส่วนน้อยเป็นผลจากการทำลายเซลล์ตับของไวรัสโดยตรง โดยกลไกทางภูมิคุ้มกัน เป็นผลจาก cytotoxic T lymphocyte ทำปฏิกิริยากับเซลล์ตับที่มีการติดเชื้อไวรัส มีเหตุผลที่สนับสนุนคือ

- การมี immune clearance เช่น HB e Ag seroconversion จะพบร่วมกับการกำเริบของโรคตับ โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT ในเลือด<sup>(54)</sup>
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง และสามารถกำจัด HB e Ag ได้จะมี cytotoxic T lymphocyte response มากกว่าผู้ที่ยังมี HB e Ag เป็นบวก
- ภาวะตับวายล้มเหลวเฉียบพลัน ไม่พบมีการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสขณะมีอาการ

## การกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ( HBV mutation )

1. **Precore mutant** การเกิด mutation ที่บริเวณ pre C gene และ pre C promotor ได้รับความสนใจในปัจจุบัน เนื่องจากมีผลต่อการตรวจหา HB e Ag ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยในทางคลินิก โดยปกติแล้ว HB e Ag ถือเป็น marker ของ active viral replication ซึ่งแสดงว่ากำลังมีการติดเชื้อในระยะเวลาที่มีการแบ่งตัวอย่างมาก และสามารถติดเชื้อไปให้ผู้อื่นได้มาก ใน precore mutant HBV นั้นจะพบว่าเกิด mutation ที่บริเวณ nucleotide ตำแหน่งที่ 1896 (เปลี่ยนรหัสพันธุกรรมจาก TGG เป็น TAG ) ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้าง HB e Ag ออกมาได้<sup>(55)</sup> ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ precore mutant จะตรวจไม่พบ HB e Ag ในเลือด

ความสำคัญคือ พบว่า ในปัจจุบันประมาณ 7-30% ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลก เป็น HB e Ag negative โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแถบเมดิเตอร์เรเนียน ได้แก่ อิตาลี กรีซ อิสราเอล พบสูงถึง 50-80% ส่วนความชุกในแถบเอเชีย ย่อยกึ่ง ใต้หวัน และญี่ปุ่น พบประมาณ 40-55% จีน 13% เกาหลี 38% สำหรับในประเทศไทยพบ 26-50%

ธรรมชาติการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่เกิดจาก HB e Ag negative มักจะเป็นแบบมี chronic persistent และ intermittent flare โอกาสเกิด spontaneous remission น้อยมาก และการรักษาด้วยยาโดยเฉพาะ interferon ยังได้ผลไม่ค่อยดี เมื่อหยุดยามักจะกลับเป็นซ้ำ

2. **HBV S Variant**<sup>(56)</sup> พบว่าเกิดขึ้นที่ codon 145 ทำให้เปลี่ยนแปลงจากกรดอะมิโน glycine เป็น arginine การเกิด mutant ในบริเวณนี้ อาจจะทำให้เชื้อกลายพันธุ์ไปสามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกัน และอาจจะทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนแล้ว ซึ่งเรียกว่าเป็น escape mutant แต่พบได้ไม่บ่อยมากนัก ยังไม่เกิดปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุข

3. **YMDD Variant HBV** เกิดการ mutation ที่บริเวณ P gene ซึ่งเป็นรหัสในการสร้างเอ็นไซม์ DNA polymerase/ reverse transcriptase ทำให้มีลำดับกรดอะมิโนเปลี่ยนแปลงจาก methionine เป็น isoleucine หรือ valine ใน Motif ที่เป็น Y-M-D-D การเกิดการกลายพันธุ์ในบริเวณนี้ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน เนื่องจากมีการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยยากลุ่ม nucleoside analogue เช่น lamivudine พบว่าหลังรักษาได้ประมาณ 1-2 ปี จะพบ YMDD variant เกิดขึ้นประมาณ 15-32% และจะมีโอกาสเพิ่มขึ้นเป็น 49%หลังได้ยาเป็นเวลา 3 ปี<sup>(57)</sup>

4. Mutant ในบริเวณ X gene พบได้ไม่บ่อยนัก และมีรายงานเพียงประปราย การศึกษา mutation ในยีนนี้ส่วนใหญ่ เป็นการศึกษาลงจากที่เชื้อไวรัสได้ integrate เข้ากับโครโมโซมของ เซลล์ที่ติดเชื้อแล้ว

## ลักษณะทางคลินิก

### ตับอักเสบจากไวรัสบีชนิดเฉียบพลัน

อาการและอาการแสดง แบ่งได้เป็น 3 แบบคือ

1. **ตับอักเสบบีชนิดรุนแรง (Fulminant hepatitis B )** พบได้ราวร้อยละ 0.1-0.5 ของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันทั้งหมด ผู้ป่วยจะมีอาการทางสมองเกิดขึ้นภายใน 8 สัปดาห์ หลังเริ่มแสดงอาการของตับอักเสบ ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนอยู่ซ้ำแล้วซ้ำเล่า สติสัมปชัญญะเลอะเลือน ซึม เหลืองมากขึ้นอย่างรวดเร็ว ความดันตกและตับที่เคยคลำได้จะ คลำไม่พบ มีเลือดออกง่ายซึ่งไม่สามารถหยุดได้ด้วยวิตามินเค ไตวาย อัตราตายสูงมากถึงร้อยละ 64-88 บำบัดได้โดยวิธีเปลี่ยนตับ

2. **ตับอักเสบแบบไม่มีอาการหรือไม่เหลือง ( Subclinical หรือ anicteric hepatitis )** พบประมาณร้อยละ 70 อาการเกิดกับผู้ป่วยมีน้อยมาก หรือไม่จำเพาะ ( nonspecific symptoms) เช่น ครั่นเนื้อครั่นตัว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่มาพบแพทย์ และจะพบอัตราการเป็นโรคเรื้อรังและการ เป็นพาหะสูงขึ้น ถ้าติดเชื้อในตอนอายุน้อย

3. **ตับอักเสบชนิดที่มีอาการเหลือง (Icteric hepatitis )** พบประมาณร้อยละ 30 หลังจากร่างกายได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว จะมีระยะฟักตัวในร่างกายระยะหนึ่งโดยยังไม่มี อาการอย่างใด ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนเริ่มมีอาการปัสสาวะเข้ม หรืออาการตาเหลือง เรียกว่า ระยะฟักตัว (incubation period) โดยทั่วไปของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีระยะประมาณ 60-200 วัน (เฉลี่ย 90 วัน)

3.1 prodromal phase ผู้ป่วยอาจเริ่มด้วยอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และรู้สึก อ่อนเพลียมาก มีไข้ต่ำๆร่วมด้วย ประมาณ 5-10% จะมีอาการของ immune complex phenomena เช่น ผื่น ปวดข้อ การตรวจร่างกายพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตเล็กน้อย ตับมักโต เล็กน้อย มีลักษณะนุ่มและไม่เจ็บมาก ประมาณร้อยละ 5-10 พบว่าเคาะม้ามที่ป

3.2 icteric phase เป็นระยะที่ผู้ป่วยเริ่มสังเกตว่ามีตาเหลืองตัวเหลือง ( jaundice) โดยผู้ป่วยอาจสังเกตว่ามีปัสสาวะเข้มก่อนตาเหลือง 1-2 วัน ในระยะที่มี jaundice เกิดขึ้นแล้วไข้จะค่อยๆลดลง อาการคลื่นไส้อาเจียนจะหายไป น้ำหนักลดอ่อนเพลียยังมีอยู่ ช่วงนี้ จะมีระยะเวลาตั้งแต่ 1-4 สัปดาห์ หรืออาจนานถึง 2-3 เดือน



3.3 convalescent phase อาการดีขึ้นจะหายไป รับประทานอาหารได้มากขึ้น ผลการตรวจสมรรถภาพตับกลับสู่สภาพปกติภายในระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

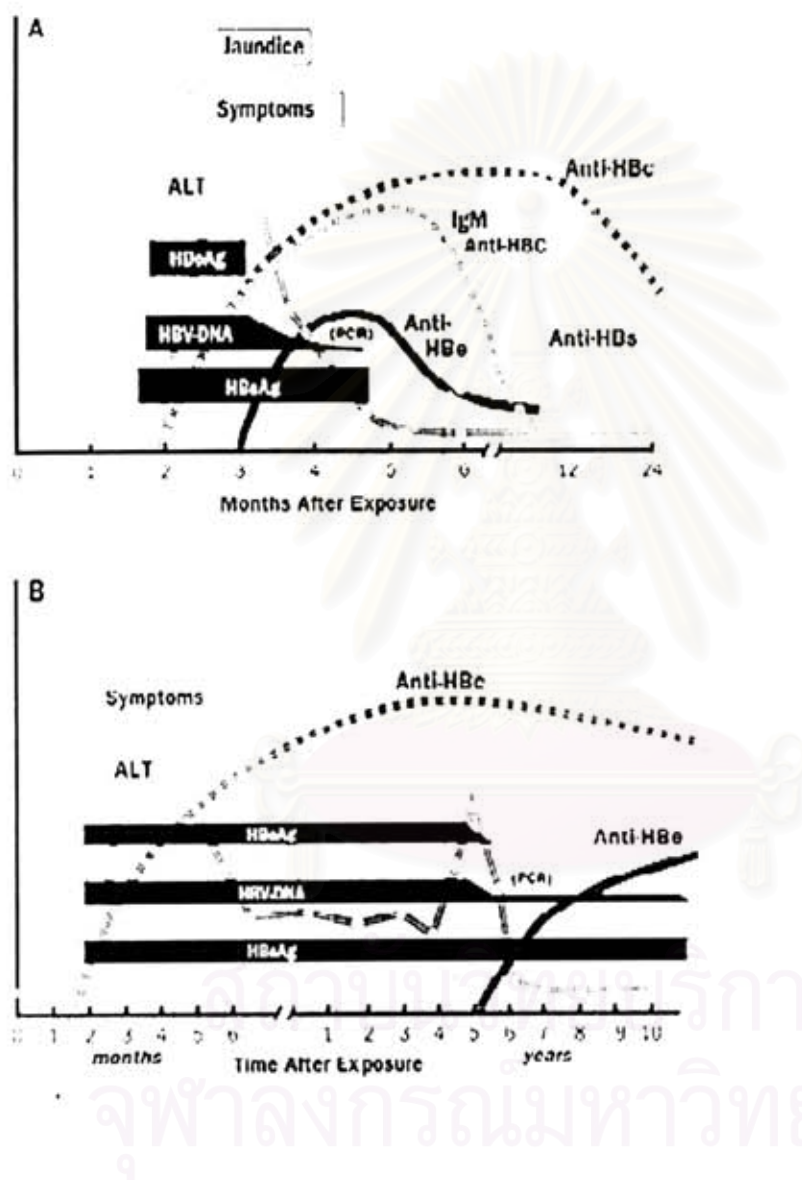
ระดับของเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก โดยทั่วไปจะสูงกว่า 8 เท่าของค่าปกติ ( $>400$  U/L) เมื่อเริ่มมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง และอาจเพิ่มสูงขึ้นได้ถึงระดับ 4,000 U/L เมื่อผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองชัดเจน โดยที่ ALT จะสูงกว่า AST โดยทั่วไป 90% ของผู้ป่วย ระดับ AST และ ALT มักจะกลับสู่ปกติภายใน 8-10 สัปดาห์

ระดับของ bilirubin จะ vary มาก การเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากของ bilirubin อาจไม่ได้สัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรคตับอักเสบ และไม่จำเป็นว่าผู้ป่วยต้องมีพยากรณ์โรคที่เลว

ส่วนผลการตรวจทางซีโรวิทยาของไวรัสบีก็พบว่า HBsAg และตัวซีบ่งถึงการขยายพันธุ์ของไวรัส เช่น HBeAg และ HBV-DNA ก็จะตรวจพบได้หลังการรับเชื้อหรือระยะฟักตัว 6 สัปดาห์ไปแล้ว ก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการของตับอักเสบ และเมื่ออาการแสดงมีชัดเจนแล้ว anti HBe-Ig M จะให้ผลบวก ซึ่งจะคงอยู่ในกระแสเลือดเป็นเวลาหลายเดือน ตามมาด้วย anti HBe-Ig G ให้ผลบวก ซึ่งจะมีอยู่เป็นปีหรืออาจตลอดชีวิต anti HBs ซึ่งเป็นตัวซีบ่งถึงความต้านทานโรคจะให้ผลบวกในช่วงหลังของโรค และ HBs Ag จะหายไป จะมีอยู่ช่วงหนึ่งซึ่งเมื่อตรวจเลือดจะไม่พบทั้ง HBs Ag และ anti HBs มีแต่ anti HBe-Ig M ให้ผลบวกอยู่ตัวเดียว ซึ่งเรียกว่าเป็น window period ซึ่งอาจพบได้แต่โอกาสที่จะเกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวนี้้น้อยมาก การตรวจพบ HBs Ag จนหายไปและเกิด anti HBs ขึ้นมาแทน จะกินเวลาประมาณ 4 เดือนหลังเกิดอาการและไม่ควรเกิน 6 เดือน (ดังรูปที่ 3 A)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 3 แสดงผลการตรวจเลือดทางเคมีคลินิก ผลการตรวจทางวิทยาภูมิคุ้มกัน  
(A = เจ็บพลัน, B = เรื้อรัง)

## ตับอักเสบจากไวรัสบีชนิดเรื้อรัง

เมื่อผู้ป่วยตับอักเสบบีเฉียบพลันมีอาการและการตรวจสมรรถภาพตับผิดปกติอยู่นานเกิน 6 เดือน อีกทั้ง HBs Ag, HB e Ag และ HBV DNA ยังปรากฏผลบวกอยู่ แสดงว่าผู้ป่วยเข้าสู่การเป็นตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังแล้ว ซึ่งผลการตรวจสมรรถภาพตับจะยังคงมีระดับของ aminotransferase อยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง 80-200 U/L albumin และ globulin อาจจะยังคงปกติ แต่ยิ่งนานขึ้น globulin จะค่อยๆสูงขึ้น อาการอาจมีอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร เป็นพักๆ ( ดังรูป 3 B )

ในบางรายจะมีค่าของการตรวจสมรรถภาพตับปกติ แต่ HBs Ag และ anti HBc ให้ผลบวก anti HBs ให้ผลลบ และผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด ในกรณีนี้เราเรียกว่าเป็น asymptomatic หรือ healthy carrier ผู้ป่วยเหล่านี้อาจมี viral load อยู่มาก และอาจจะมีอาการกลับมาเป็น เป็นตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับอักเสบอย่างรุนแรงได้

กลุ่มเสี่ยงที่อาจจะเกิดภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง ได้แก่

1. ผู้ป่วยเด็กที่รับเชื้อมาตั้งแต่วัยทารกหรือวัยเด็กก่อนอายุ 5 ขวบ โอกาสเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 90 ซึ่งในผู้ใหญ่ เมื่อรับเชื้อจะมีโอกาสเรื้อรังแค่ร้อยละ 10 หรือต่ำกว่า
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสบีได้ ทำให้มีโอกาสเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังสูง
3. ผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากหรือไม่มีอาการในช่วงระยะตับอักเสบบีเฉียบพลัน มีโอกาสเป็นตับอักเสบเรื้อรังได้มาก
4. เชื้อที่ผู้ป่วยได้รับเป็นชนิดไวรัสบีกลายพันธุ์ (mutant HBV )

## ธรรมชาติของโรคตับอักเสบจากไวรัสบี

1. ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยตับอักเสบบีเฉียบพลันจะหายภายใน 3 เดือนหลังเกิดอาการ และสมรรถภาพตามปกติ
2. ถ้ารับเชื้อไวรัสบีตั้งแต่ทารก โอกาสเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 90 ในเด็กร้อยละ 30-40 ผู้ใหญ่ร้อยละ 8-10
3. ผู้ป่วยที่มีอาการและผลการตรวจสมรรถภาพตับบ่งถึงมีการทำลายเซลล์ตับอยู่ตลอดเวลา จะกลายเป็นตับแข็งและมีโอกาสเป็นมะเร็งตับได้ ดังรูปที่ 4 และ 5

จากการติดตามผู้ป่วยในบางรายที่เกิดอาการของตับอักเสบในช่วงเวลาของอายุรุ่นหนุ่มสาว และเมื่อตรวจทางสมรรถภาพตับและทางซีโรวิทยาของไวรัสบ่งบอกถึงความเรื้อรัง โดยอธิบายไม่ได้ว่ารับเชื้อมาโดยวิธีใด แนะนำให้ตรวจทั้งครอบครัว โดยเฉพาะ

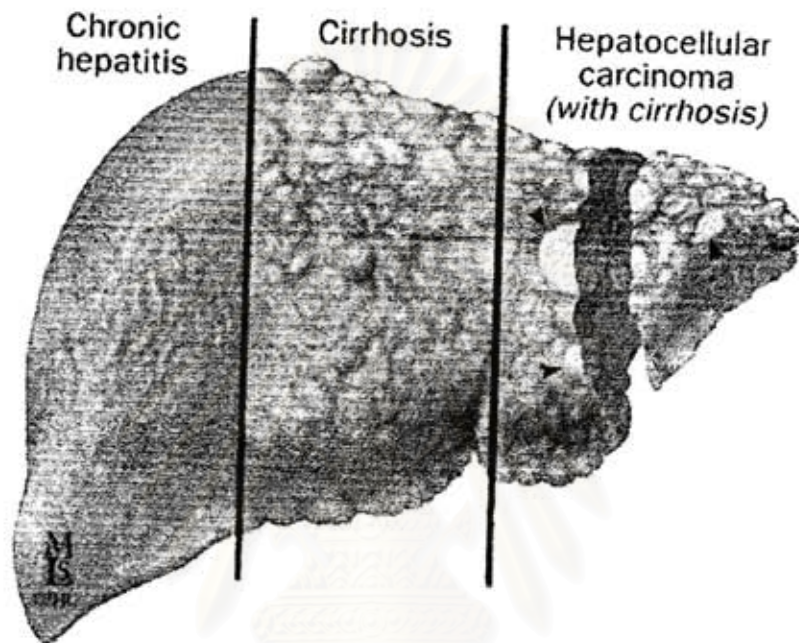
มารดาและพี่น้อง ซึ่งจะพบว่า มี HBV markers ให้ผลบวกในครอบครัว แสดงว่าผู้ป่วย ได้รับเชื้อมาตั้งแต่วัยทารก และไม่แสดงอาการเนื่องจากในวัยทารกภาวะภูมิคุ้มกันไม่ สมบูรณ์ จึงกลายเป็น reservoir ของ HBV ในระยะตั้งแต่รับเชื้อจนกระทั่งตรวจพบหรือ แสดงอาการในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาเป็นระยะ immunotolerance phase ต่อเมื่อภาวะ ภูมิคุ้มกันสมบูรณ์ขึ้นหรือไวรัสกลายพันธุ์มาเรื่อยๆจนมีปริมาณมากพอ จะกระตุ้นภาวะ ภูมิคุ้มกันทำให้เกิดอาการของตับอักเสบขึ้น อาจมี spontaneous seroconversion หาย จากโรคไปได้ก็มี หรืออาจมีอาการเป็นระยะๆโดยเฉพาะเชื้อที่กลายพันธุ์ประเภท pre-core จะเกิดขึ้น ทำให้เกิดความเรื้อรังของตับอักเสบบี ในช่วงอายุ 20-40 ปี จะเรียกช่วง ที่ 2 นี้ว่าเป็นระยะ immunoclearance phase ร่างกายพยายามกำจัดเชื้อไวรัสโดยกลไก ทาง

ภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ต่อมาเกิดเป็นตับแข็งหรือกลายเป็น มะเร็งตับได้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4 การดำเนินโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**A. Normal Liver**

Central vein (tributary to hepatic vein)    Hepatocytes (liver cells)



Portal triad (bile duct, portal vein, hepatic artery)  
(histological section)

**B. Chronic Hepatitis**



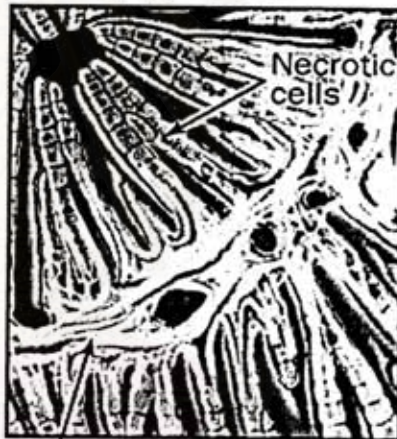
Inflammatory cells (surrounding portal tracts)

**C. Chronic Hepatitis with Fibrosis**



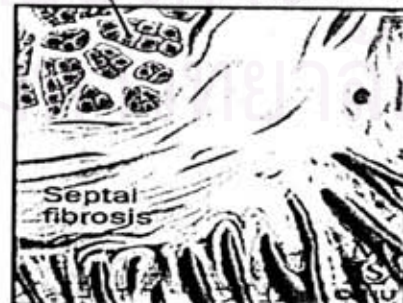
Fibrosis    Inflammatory cells

**D. Bridging Fibrosis**



Septal fibrosis

**E. Cirrhosis with Hepatocellular Carcinoma**



Septal fibrosis

รูปที่ 5 ธรรมชาติการดำเนินโรคการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากตับปกติกลายเป็นตับแข็งและมะเร็งตับในที่สุด

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Matched case-control study

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

##### 1. ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

###### ประชากรเป้าหมาย

ประชากรไทยที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ยังไม่ได้รับการรักษา

###### ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มารับการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม พ.ศ.2544

###### กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา

-ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's lymphoma

###### เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

-ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดมาก่อนการศึกษาเนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้น

-ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเนื่องจากต้องการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์เฉพาะเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจึงต้องการตัดปัจจัยกวนที่จะเข้ามาเกี่ยวข้อง

-ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์เนื่องจากต้องการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจึงต้องการตัดปัจจัยกวนและผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้น

-ผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้น

###### กลุ่มควบคุม

-ผู้ป่วยที่มาบริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทย และจับคู่กับกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในด้านอายุและเพศ



### การคำนวณขนาดตัวอย่างประชากร

-กำหนด Type I error =5%, Type II error = 10%

-ความชุกของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรปกติ = 6%

สูตรที่ใช้คำนวณคือ

$$n/\text{group} = [ Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_0Q_0} ]^2 / (P_1 - P_0)^2$$

$$Z_{\alpha} = 1.645$$

$$Z_{\beta} = 0.84$$

$$P_0 = 0.06$$

$$R^{\circ} = 6$$

$$P_1 = P_0R / 1 + P_0(R-1) = 0.06 \times 6 / 1 + 0.06(5) = 0.2769$$

$$P = (P_1 + P_0) / 2 = 0.1684$$

$$Q = 1 - 0.1684 = 0.8316$$

$$Q_1 = 1 - 0.2769 = 0.7231$$

$$Q_0 = 1 - 0.06 = 0.94$$

$$N/\text{group} = 49$$

ต้องการผู้ป่วยที่ต้องศึกษาต่อกลุ่มเท่ากับ 49 คน

### วิธีการดำเนินงานวิจัย

ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง วินิจฉัยจากผลทางพยาธิวิทยา จะได้รับการเจาะเลือดตรวจ HBs Ag , HB e Ag เช่นเดียวกับผู้มาบริจาคโลหิต โดยวิธี Cobas core II EIA นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะ anti-HCV และ anti-HIV ถ้าเป็นผลบวกจะตัดออกจากการศึกษา

การแยกประเภทของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ใช้วิธีนำชิ้นเนื้อ fixed ด้วย formalin และย้อมด้วย hematoxylin และ eosin วินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์ทางโลหิตวิทยา นอกจากนี้ยังศึกษาทาง immunophenotype โดย paraffin section-immunoperoxidase แบ่งเป็น B-cell และ T-cell lymphoma ผลจากการย้อม immunophenotype และ histology แบ่งประเภทของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Revised European American classification of Lymphoid neoplasms ( REAL classification)

ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบ่งตาม Ann Arbor classification การตรวจพื้นฐานที่ต้องทำได้แก่ chest X-ray , computerized tomography หรือ ultrasound ของช่องท้อง การทำ bone marrow aspiration หรือ biopsy

### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement )

เก็บรวบรวมรายชื่อ, ข้อมูลผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปฏิบัติการดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐาน, ชื่อ, เพศ, อายุ, Hospital number
2. การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากประวัติ , ตรวจร่างกาย และผลทางพยาธิวิทยา ตำแหน่งของโรคที่มาในระยะเริ่มแรกที่มีอาการ
3. ประวัติปัจจัยเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ ประวัติการได้รับเลือด ประวัติใช้เข็มฉีดยา
4. การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการตรวจเลือดหา HBsAg

### การวิเคราะห์ข้อมูล ( Data analysis )

การสรุปข้อมูลเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ( quantitative data ) วัดผลเป็นร้อยละของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และหาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยใช้ Chi-square โดยใช้ผู้ที่มาบริจาคโลหิตที่ สภากาชาดไทยเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

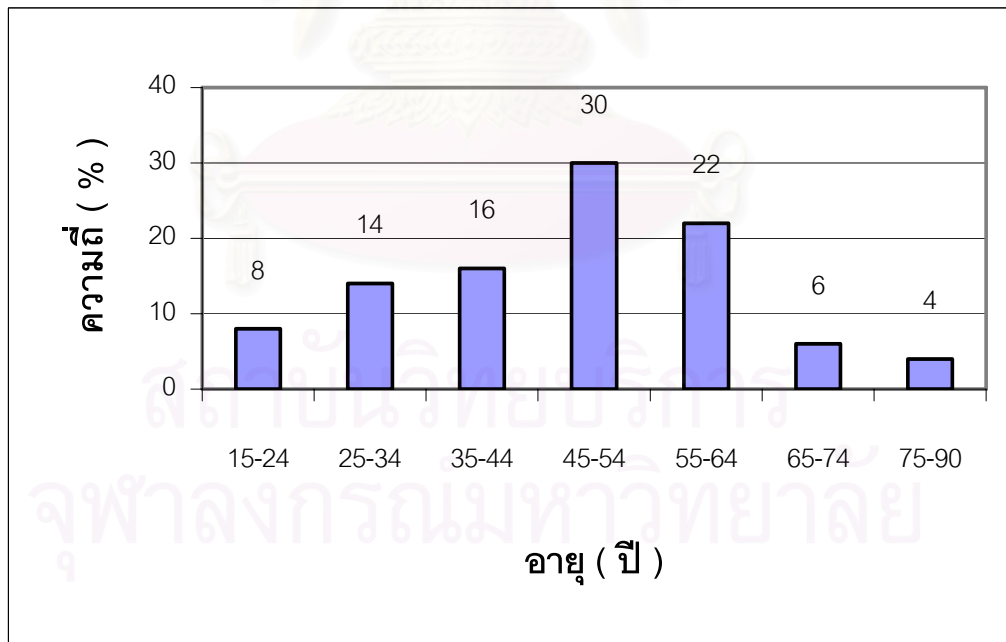
## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### อายุและเพศ

การกระจายของอายุของผู้ป่วยที่นำเข้ามาในการศึกษา ดังแผนภูมิที่ 1 ค่าอายุเฉลี่ยเท่ากับ 48 ปี ( 19 ถึง 89 ปี ) ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 45-54 ปี คิดเป็น 30 % ของผู้ป่วยทั้งหมด อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1:1.1

แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายตัวของอายุของผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษา



## Histologic Distribution

แบ่ง subtype ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Revised European American Lymphoma ( REAL ) Classification ดังตารางที่ 5 Follicular lymphoma พบ 6 % และ diffuse lymphoma พบ 74 % ของผู้ป่วยทั้งหมด subtype ที่พบบ่อยที่สุดคือ diffuse large B-cell คิดเป็น 70% ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วน low grade lymphoma ที่พบคิดเป็น 12% ซึ่งส่วนใหญ่เป็น high grade MALT lymphoma

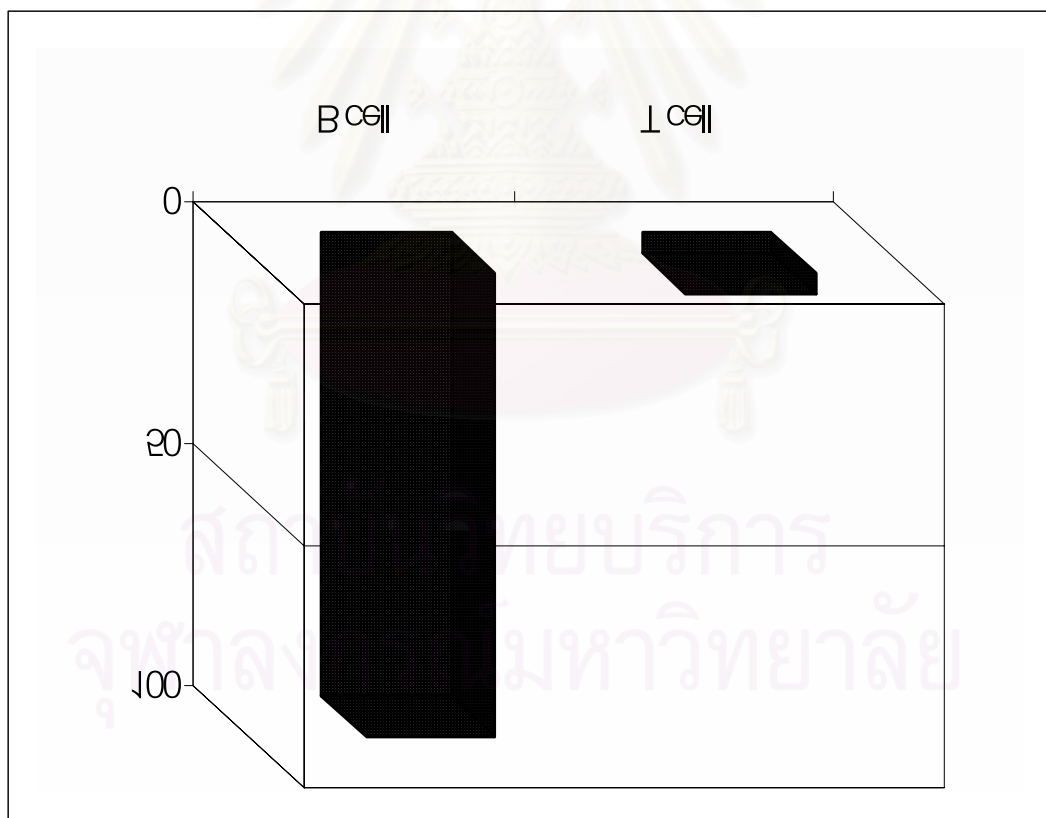
**ตารางที่ 5** แสดง Histologic Subtypes ของผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำมาศึกษา

REAL Classification	จำนวนผู้ป่วย	คิดเป็นร้อยละ
<b>Low grade</b>		
High grade MALT	5	10
Follicular small cleave	1	2
<b>Intermediate grade</b>		
Follicular large	2	4
Mantle	1	2
Diffuse large B-cell	35	70
Diffuse mixed	2	4
Peripheral T-cell , unspecified	2	4
<b>High grade</b>		
Burkitt	2	4

### Immunologic classification

ลักษณะทาง immunologic ของผู้ป่วยทั้ง 50 รายดังแผนภูมิที่ 2 พบเป็น B cell 48 ราย ( 96 % ) T cell 2 ราย ( 4 % ) ในกลุ่ม low grade พบเป็น B cell ทั้งหมด ไม่มีผู้ใดเป็น T-cell lymphoma ส่วนใน intermediate และ high grade พบ B cell lymphoma คิดเป็น 95.2% และ 100% ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มตามลำดับ histologic subtype ของ B-cell lymphoma ที่พบบ่อยที่สุดคือ diffuse large cell type ส่วน T-cell lymphoma 2 รายอยู่ใน intermediate group

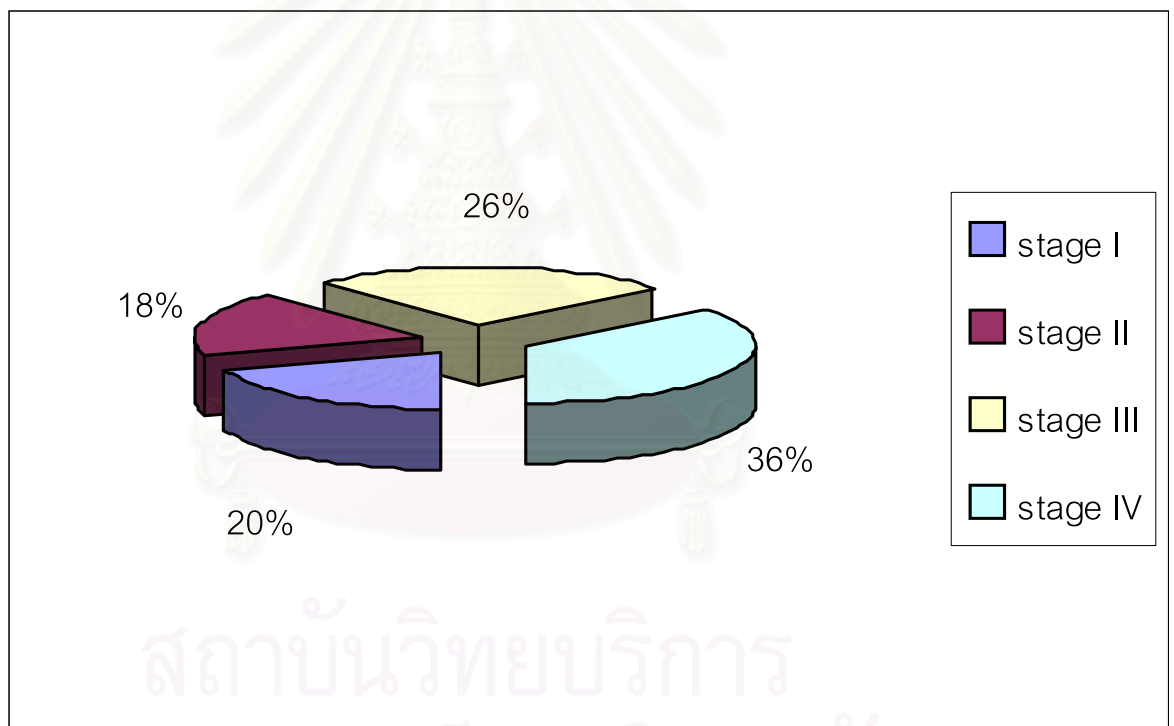
**แผนภูมิที่ 2** แสดงลักษณะทางด้าน immunologic ของผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำมาศึกษา



### ระยะของโรค

ระยะของโรคในผู้ป่วย 50 ราย จำแนกตาม Ann Arbor staging system ได้ดังแผนภูมิที่ 3 พบเป็นระยะที่ 4 มากที่สุดคือ 36 %

แผนภูมิที่ 3 แสดงระยะของโรคผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ที่นำมาศึกษา



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma

หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย primary extranodal lymphoma คือ

1. ผู้ป่วยมาด้วยอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับ extranodal site
2. ต้องได้ชิ้นเนื้อสำหรับการวินิจฉัยที่ extranodal site
3. การรักษาจะต้องมุ่งไปที่รอยโรคที่ว่านี้

จากการศึกษาของผู้ป่วย 50 รายพบว่าเป็น primary extranodal lymphoma 28 ราย เท่ากับร้อยละ 56 ของผู้ป่วยทั้งหมดซึ่งจำแนกได้ตามตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** แสดงตำแหน่งของ primary extranodal lymphoma

ตำแหน่ง	จำนวนผู้ป่วย
ทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนบน	8
กระเพาะอาหารและลำไส้	7
ผิวหนัง	2
ม้าม	1
เยื่อหุ้มปอด	1
เนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง	2
รังไข่และเต้านม	1
อวัยวะ	1
ก้อนในอุ้งเชิงกราน	1
ก้อนในช่องท้อง	1
สมอง	3

## ลักษณะของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่นำเข้ามาในการศึกษา 50 ราย พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 12 รายซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นชายอายุ 54 ปี มาด้วยอาการปวดท้องและมีต่อมน้ำเหลืองโต ผลการวินิจฉัยพบเป็น diffuse large B-cell ระยะที่ III B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 1011

ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นหญิงอายุ 47 ปี มาด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ผลการตรวจอัลตราซาวด์ในช่องท้องพบต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย ผลการวินิจฉัยพบเป็น diffuse large B-cell ระยะที่ III B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 357

ผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นหญิงอายุ 59 ปี มาด้วยอาการปวดท้องร่วมกับการขับถ่ายผิดปกติ การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่พบ cecal mass ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็น high grade MALT ระยะที่ III B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 528

ผู้ป่วยรายที่ 4 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 21 ปี มาด้วยอาการปวดศีรษะ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบเนื้องอกในสมอง ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็น diffuse large B-cell ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับพบค่า ALT สูงเป็น 3 1/2 ของเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 476

ผู้ป่วยรายที่ 5 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 33 ปี มาด้วยก้อนที่คอโต ผลการวินิจฉัยพบเป็น diffuse large B-cell ระยะที่ IV B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 1000

ผู้ป่วยรายที่ 6 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 52 ปี มาด้วยต่อมทอนซิลโต ผลชิ้นเนื้อเป็น follicular large cell ระยะที่ II A ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับพบค่า ALT สูงเป็น 1 1/2 ของเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 400

ผู้ป่วยรายที่ 7 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 63 ปี มาด้วยก้อนที่คอโตมา 3 เดือน ผลการวินิจฉัยพบเป็น diffuse large B-cell ระยะที่ III B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 465

ผู้ป่วยรายที่ 8 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 33 ปี มาด้วยก้อนที่เต้านมและรังไข่ ผลการวินิจฉัยพบเป็น Burkitt lymphoma ระยะที่ IV B ผลการตรวจเลือดคุณสมบัติของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 1635

ผู้ป่วยรายที่ 9 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 59 ปี มาด้วยเนื้องอกในสมอง ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็น diffuse large B-cell ผลการตรวจเลือดดูสมรรถภาพของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 579

ผู้ป่วยรายที่ 10 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 78 ปี มาด้วยต่อมน้ำเหลืองบริเวณ submandibular area โต ผลการวินิจฉัยพบเป็น diffuse large B-cell ระยะที่ II A ผลการตรวจเลือดดูสมรรถภาพของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 560

ผู้ป่วยรายที่ 11 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 62 ปี มาด้วยอาการแน่นท้อง ผลการตรวจพบม้ามโต ผลชิ้นเนื้อจากม้ามเป็น diffuse large B-cell ผลการตรวจเลือดดูสมรรถภาพของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 597

ผู้ป่วยรายที่ 12 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 64 ปี มาด้วยอาการไข้และปวดท้อง ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนพบเนื้องอกในกระเพาะอาหาร การตรวจชิ้นเนื้อวินิจฉัยเป็น high grade MALT ระยะ IB ผลการตรวจเลือดดูสมรรถภาพของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่า LDH ในเลือดเท่ากับ 297

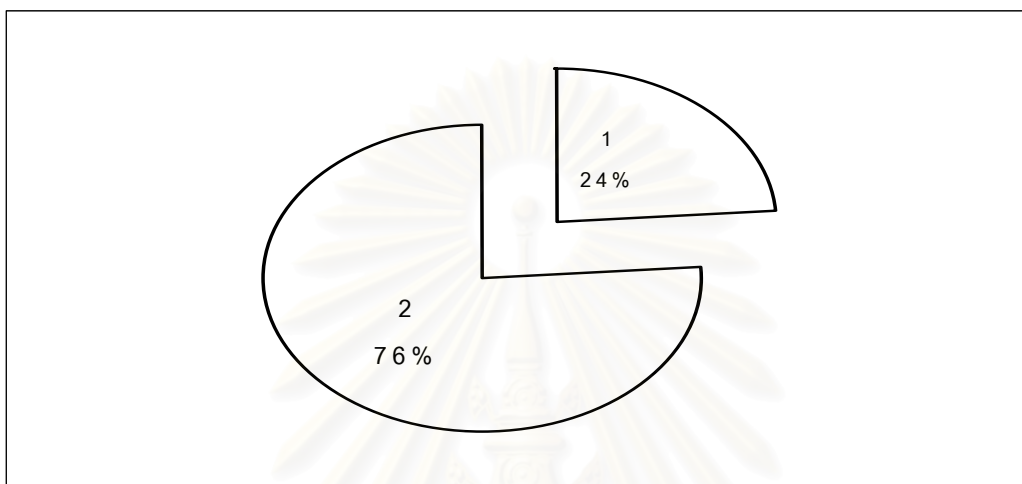
### **ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง**

คิดเป็นร้อยละ 24 ตอบคำถามรองของงานวิจัยในครั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้ที่มาบริจาคโลหิตเป็นครั้งแรก ถือเป็นความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรคนไทยแล้วมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ดังแผนภูมิที่ 4

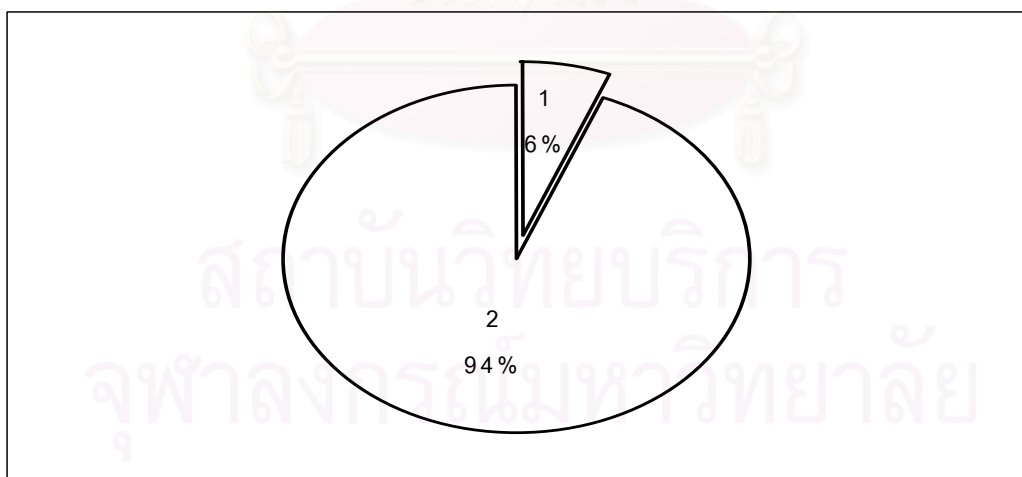
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**แผนภูมิที่ 4** แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง  
เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ( 1= ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 2= ผู้ที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี )

**ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง**



**กลุ่มควบคุม**

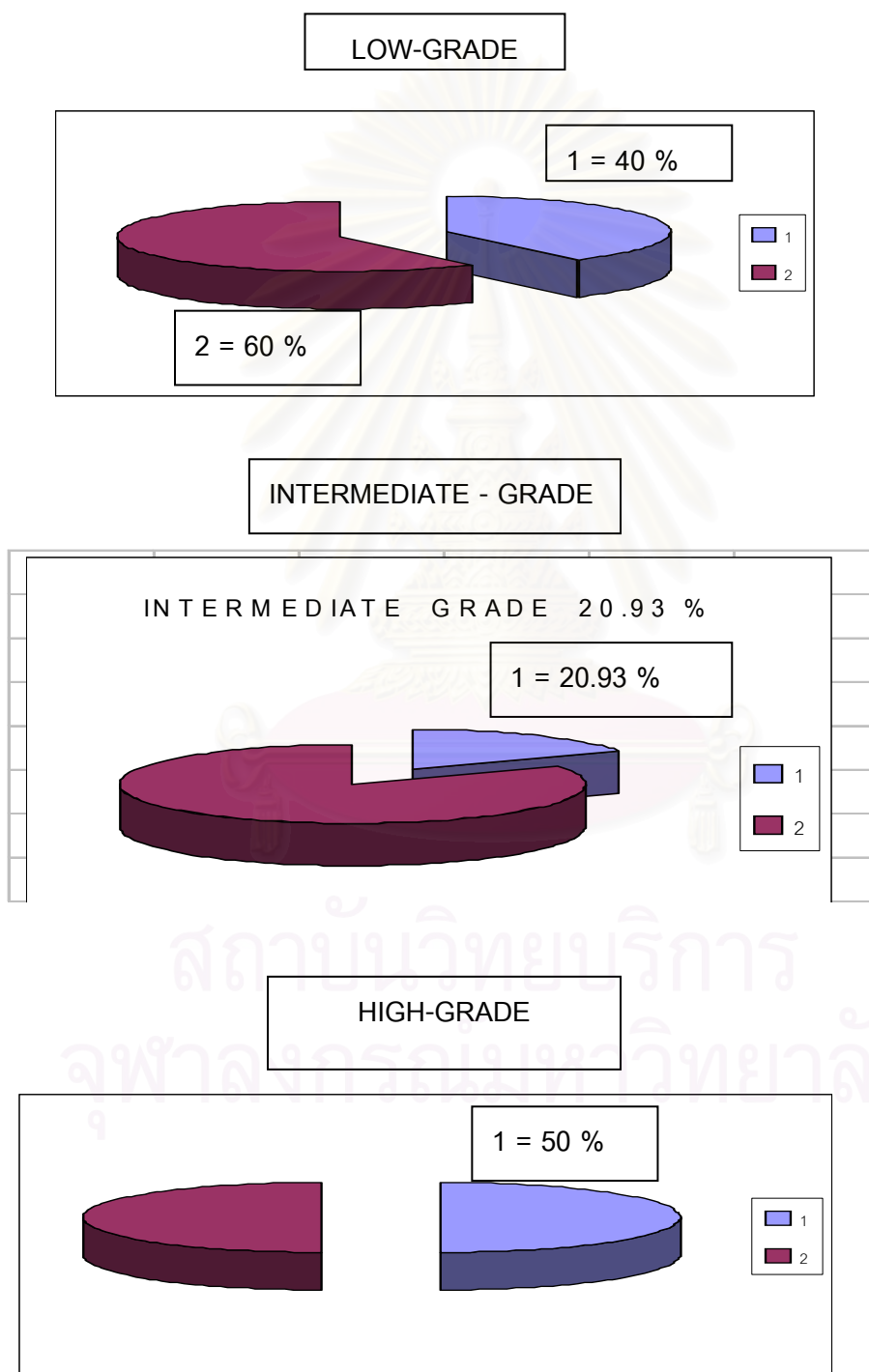


## ความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีในประเภทต่างๆของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

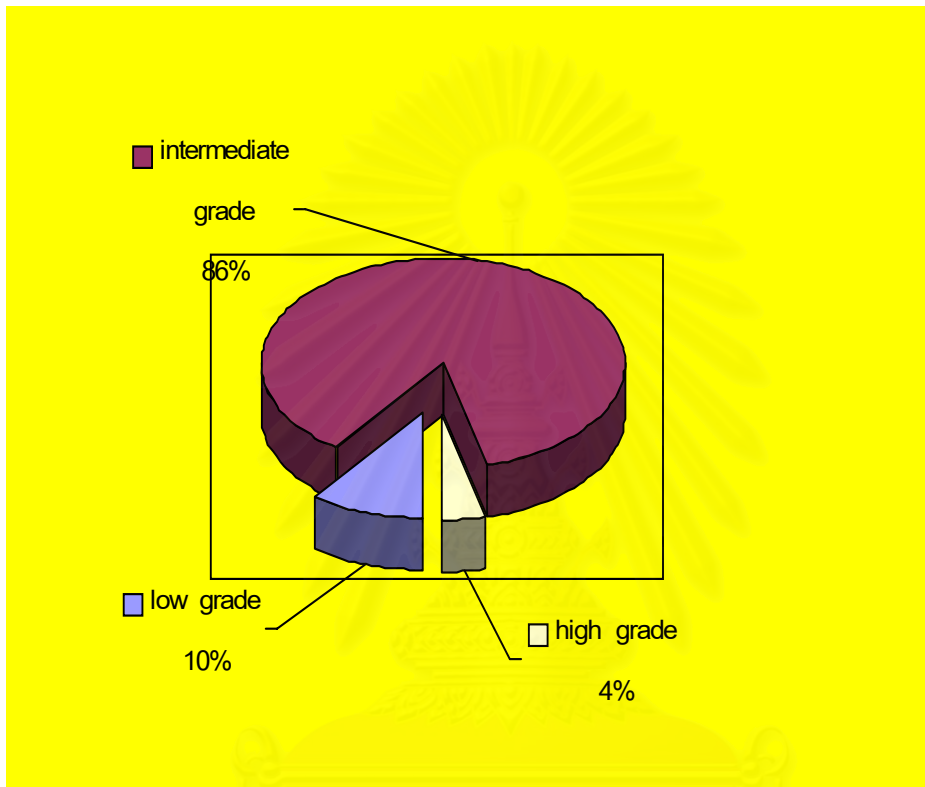
ส่วนใหญ่จะอยู่ใน intermediate grade แต่ผู้ป่วยที่นำเข้ามาในการศึกษาร้อยละ 86 เป็น intermediate grade ดังแผนภูมิที่ 5 เปรียบเทียบกับแผนภูมิที่ 6

**แผนภูมิที่ 5** แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีในประเภทต่างๆของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

( 1 = ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 2 = ผู้ที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี )



แผนภูมิที่ 6 แสดง Histologic distribution ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่นำเข้ามาศึกษาทั้งหมด



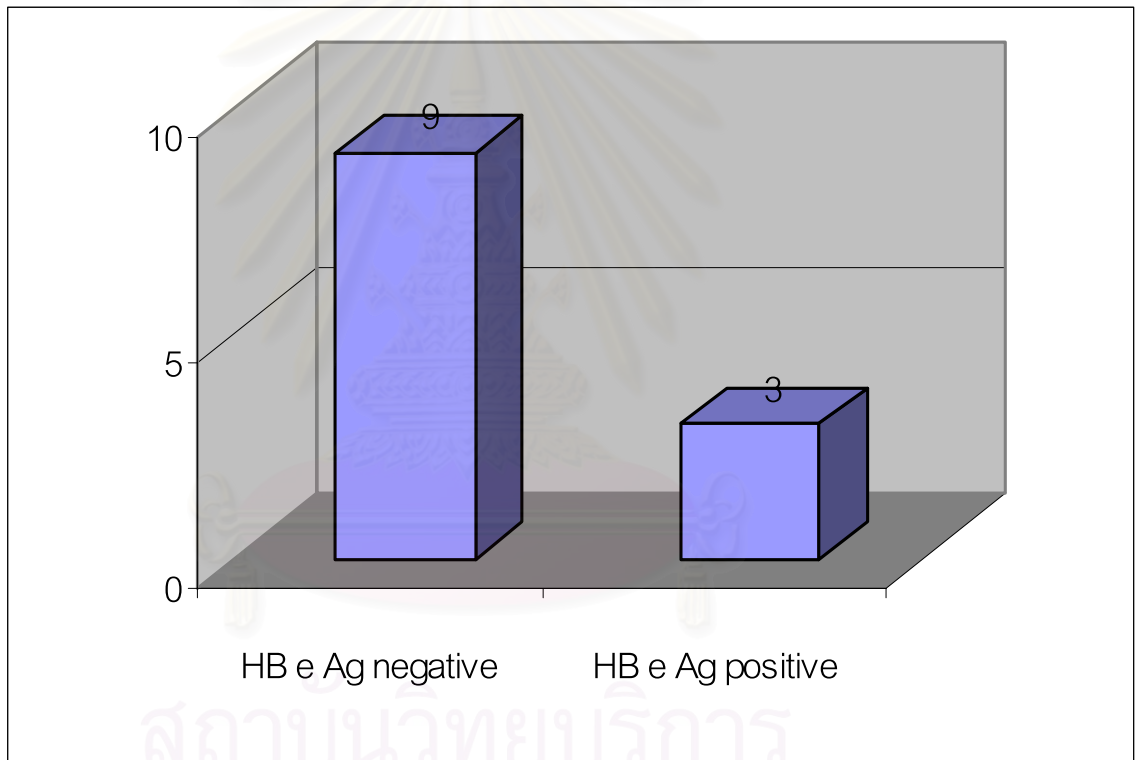
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ผลการตรวจ HB e Ag ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่สามารถสร้าง HB e Ag ได้นั้นเกิดจากมี mutation ของ nucleotide ที่ตำแหน่ง 1896 ทำให้เกิดเป็น translational stop codon TAG เรียกว่า precore mutant HBV ความสำคัญคือพบได้ 7-30 % ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ธรรมชาติการดำเนินโรคมักจะเป็นแบบ chronic persistent และ intermittent flare โอกาสเกิด spontaneous remission น้อยมาก ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon

ในการศึกษานี้พบ HB e Ag negative 9 รายจากทั้งหมด 12 รายดังแสดงในแผนภูมิที่ 7



แผนภูมิที่ 7 แสดงผลการตรวจ HB e Ag ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

### ความสัมพันธ์ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 12 คน

กลุ่มควบคุมคือผู้ที่บริจาคโลหิตที่จับคู่ทางด้านอายุและเพศกับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 3 คน

สามารถหา odds ratio ตามสูตร Marginal Chi-square test ได้เท่ากับ 5.5 ( 95 % confidence interval = 1.22 –24.82 ) ดังตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** แสดงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

	กลุ่มควบคุมที่ไม่มีการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบี	กลุ่มควบคุมที่มีการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบี
ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับ อักเสบบี	36	2
ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	11	1

สรุปว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสัมพันธ์กับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตอบคำถามหลัก  
ของงานวิจัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำครั้งแรกในประเทศไทยในเรื่องของการติดเชื้อไวรัส ตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในด้านเพศและอายุใกล้เคียงกับที่ธานินทร์ อินทรกำธรชัยและคณะ<sup>(3)</sup>เคยศึกษาไว้ในปี พ.ศ.2531-2535 กล่าวคือจากการศึกษานี้ ค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 48 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 45-54 ปี เพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1:1.1 ที่ธานินทร์ อินทรกำธรชัยและคณะ<sup>(3)</sup>เคยศึกษาไว้ค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 56 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 55-64 ปี เพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.8 :1 จากการศึกษานี้เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นผู้หญิงเกือบทั้งหมดเท่ากับ 11 ใน 12 ราย

เมื่อพิจารณาในแง่ของ histology subtype พบว่ามีลักษณะของ diffuse lymphoma เเด่นกว่า follicular lymphoma ( 74 % vs 6 % ) ซึ่งเป็นลักษณะของ non-Hodgkin's lymphoma ในคนแถบเอเชียซึ่งยังไม่มีคำอธิบายชัดเจนว่าเป็นเนื่องมาจากสาเหตุใด นอกจากนี้ที่ธานินทร์ อินทรกำธรชัยและคณะ<sup>(3)</sup>เคยศึกษาไว้พบอุบัติการณ์ของ small lymphocytic lymphoma สูงกว่าชาวตะวันตกแต่เมื่อมาเยี่ยมชมเพิ่มเติมพบว่าส่วนหนึ่งเป็น primary extranodal site suggestive of mucosa-associated lymphoid tissue ( MALT ) type lymphoma ซึ่งไม่มีใน Working Formulation แต่การศึกษานี้ได้แบ่งประเภทของ lymphoma ตาม REAL Classification การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่เป็น small lymphocytic lymphoma เลย อาจจะเป็นไปได้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษาไม่ได้คำนวณเพื่อที่จะหาอุบัติการณ์ของ lymphoma

นอกจากนี้ลักษณะ histologic grade ของผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphoma ที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่เป็น intermediate grade ตรงกับที่ธานินทร์ อินทรกำธรชัยและคณะ<sup>(3)</sup>เคยศึกษาไว้ เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่เมื่อเทียบสัดส่วนแล้วพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เป็น low grade และ high grade มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า

การเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's lymphoma นั้นยังไม่มีสาเหตุที่แน่นอน ผู้เชี่ยวชาญคิดว่าอาจเกิดจากปัจจัย 3 อย่างใหญ่ๆร่วมกัน ได้แก่ กรรมพันธุ์ สิ่งแวดล้อม และการติดเชื้อ เรื่องของกรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อมที่คิดว่าเป็นสาเหตุของโรค

สามารถอ่านได้ในบทปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ส่วนการติดเชื้อไวรัสที่มีคนพิสูจน์ได้แน่นอนคือ Epstein-Barr virus และ Human T leukemia-lymphoma virus 1 สำหรับ HIV คิดว่าเป็นผลจากการที่ไวรัสชนิดนี้ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายอ่อนแอลงไปมากกว่าจะเป็นจากตัวไวรัสเอง ในเรื่องของ

ไวรัสตับอักเสบบีและซีระยะหลังมีผู้ศึกษามากขึ้นและคิดว่ามีความสัมพันธ์กัน เนื่องจาก non-Hodgkin's lymphoma เป็นโรคที่มีความหลากหลายมากในแง่ของอาการ พยาธิวิทยาและการดำเนินโรค ปัจจัยสาเหตุบางอย่างไม่สามารถอธิบายความหลากหลายของโรคได้ทั้งหมด ผู้ป่วยที่อยู่ในแถบเอเชียมีลักษณะของโรคแตกต่างไปจากชาวตะวันตก เช่น พบ follicular lymphoma น้อยกว่า แต่พบ intermediate grade มากกว่า หรือแม้แต่ในแถบเอเชียด้วยกันเอง อุบัติการณ์ของ T-cell lymphoma ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบน้อยกว่าเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ดังนั้นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในแต่ละชนชาติคงมีสาเหตุแตกต่างกันไป

เนื่องจากประเทศไทยจัดว่าเป็นดินแดนที่มีการระบาดของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และพบว่าไวรัสชนิดนี้สามารถแสดงอาการทางด้านอื่นที่นอกเหนือจากตับได้ เช่น ไตอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ เป็นต้น รวมถึงกลไกที่ทำให้เกิดอาการของเชื้อไวรัสชนิดนี้ส่วนใหญ่เป็นกลไกทางด้านภูมิคุ้มกัน จึงได้สันนิษฐานว่าไวรัสตับอักเสบบีเกี่ยวข้องกับ non-Hodgkin's lymphoma ด้วยกลไกต่อไปนี้

1. การติดเชื้อในร่างกายไปกระตุ้น hematopoietic growth factors ซึ่งไปกระตุ้นเซลล์ให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติขึ้น

2. การติดเชื้อในร่างกายเป็นเวลานานทำให้เกิด local antigenic stimulation ทำให้เกิด immunologic response ที่ผิดปกติไป

จากการศึกษานี้พบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphoma เท่ากับร้อยละ 24 การศึกษาที่เคยทำมาก่อนหน้านี้ได้แก่ Cucuianu และคณะ<sup>(8)</sup> ศึกษาในโรมาเนียได้เท่ากับร้อยละ 30.8 Olatunji และคณะ<sup>(9)</sup> ศึกษาในไนจีเรียเท่ากับร้อยละ 35.6 Pioltelli และคณะ<sup>(58)</sup> ศึกษาในอิตาลีเท่ากับร้อยละ 7.7 Kuniyoshi และคณะ<sup>(59)</sup> ศึกษาในญี่ปุ่นเท่ากับร้อยละ 6.9 และ 65 % เป็น B cell type ร้อยละ 58 เป็น intermediate grade

ผลการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย odds ratio เท่ากับ 5.5 ( 95% CI เท่ากับ 1.22-24.82 ) และพบว่าร้อยละ 75 เป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HB e antigen negative

เมื่อพิจารณาในแง่ของ primary extranodal lymphoma พบว่าในการศึกษานี้พบถึงร้อยละ 56 ซึ่งน่าจะเป็นเพราะว่าเป็นการศึกษาที่ทำในโรงเรียนแพทย์ที่สามารถวินิจฉัยโรคได้เนื่องจากมีพยาธิแพทย์ที่ชำนาญในการอ่านเนื้อเยื่อของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมทั้งมีการส่งต่อผู้ป่วยที่

ไม่ทราบการวินิจฉัยโรคมาจากโรงพยาบาลที่อยู่รอบนอกออกไป ถ้าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบเป็น primary extranodal lymphoma 7 ใน 12 ราย

ข้อนำสังเกตจากงานวิจัยชิ้นนี้คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

1. ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (11 ใน 12 ราย)
2. มีทั้ง low grade ร้อยละ 40 intermediate grade ร้อยละ 20.93 high grade ร้อยละ

50

3. เป็น HB e antigen negative ร้อยละ 75

4. เป็น primary extranodal lymphoma ร้อยละ 58.30

5. histologic subtype ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ diffuse large B-cell ร้อยละ 66.67

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งตับชนิดปลุมนภูมิ 10-200 เท่าของคนปกติ การศึกษานี้ขอเสนอแนวคิดว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงตัวหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทย ซึ่งคงต้องมีการศึกษาต่อไปว่าเพราะเหตุใดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีบางรายจึงกลายเป็นมะเร็งตับ บางรายจึงกลายเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีปัจจัยใดเป็นตัวช่วยทำนาย เช่น เพศชายจะกลายเป็นมะเร็งตับมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ไวต่อฮอร์โมนเพศชาย ส่วนเพศหญิงที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมากกว่าเพศชาย โดยจากการศึกษาของผู้เขียนเองพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำในประเทศไทยในเรื่องของความสัมพันธ์ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผลการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันจริง การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจเป็นปัจจัยตัวหนึ่งในหลายปัจจัยที่เป็นสาเหตุของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทย ผู้ป่วยเพศหญิงที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมากกว่าเพศชาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็น HB e antigen negative และ histologic type ส่วนใหญ่เป็น diffuse large B cell

### ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาต่อไปโดยใช้จำนวนประชากรมากกว่านี้ อาจจะทำเป็น multicenter study

อาจจะต้องตรวจโดยใช้วิธีการย้อมพิเศษเพื่อดู HBs Ag หรือ viral hepatitis DNA ในไขกระดูก, ต่อมน้ำเหลืองรวมทั้งเนื้อเยื่อต่างๆที่ใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองซึ่งต้องใช้งบประมาณค่าใช้จ่ายสูง

ควรมีการศึกษาลงไปถึงระดับโมเลกุล พยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ทำให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองซึ่งอาจต้องใช้สัตว์ทดลอง

การวิจัยถึงสาเหตุของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองว่าถ้าเป็นจากไวรัสตับอักเสบบีจริงอาจนำไปสู่การใช้ยาต้านไวรัส เช่น interferon และ lamivudine มาอยู่ในสูตรของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง



## รายการอ้างอิง

1. Maynard, JE. Hepatitis B. Global importance and need for control. **Vaccine** 1990;8 ( Suppl ) : S 18.
2. Siriraj Cancer Center. **Tumour registry . Statistical report** 1996. Bangkok : Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University 1996.
3. Intragumtornchai T, Wannakraij 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.
4. Sukpanichnant S, Sonakul D, Piankijagum A, Wanachiwanawin W, Veerakul G, Mahasandana C, et al . Malignant lymphoma in Thailand. **Cancer** 1998;83 : 1197-204.
5. Islam A, Glomski C, Henderson ES. Endothelial cells and hematopoiesis : a light microscopic study of fetal, normal, and pathologic human bone marrow in plastic- embedded sections. **Anat Rec** 1992 ; 223 : 440-52.
6. Bagby GC, Heinrich MC Jr. Vascular endothelial cells and hematopoiesis : regulation of gene expression in human vascular endothelial cells. **Hematol Pathol** 1991 ; 5 : 93-9.
7. Galun E, Ilan Y, Livni N. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. **American Journal of Pathology** 1994 ; 147:223-8.
8. Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. **British Journal of Haematology** 1999; 107 : 353-6.
9. Olatunji PO, Okpala IE, Sorunmu MA. Hepatitis B surface antigenaemia in patients with malignant lymphoproliferative disorders. **Tokai J Exp Clin Med** 1991;16:171 –3.
10. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA : Cancer Statistics, 1998. **Cancer** 48:60-9.

11. Thomas JA, Crawford DH, Burke M. Clinicopathologic implication of Epstein-Barr virus related B cell lymphoma in immunocompromised patients. **J Clin Pathol** 1995 ;48: 270-87.
12. Gallo R. The virus-cancer story. **Hospital Practice**. June 1983: 79-89.
13. Cesarman E, Change Y, Moon PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity based Lymphomas. **N Engl J Med** 1995; 332:1186-91.
14. Laurence J, Astrin SM. Human immunodeficiency virus induction of malignant transformation in human B lymphocytes. **Proc Natl Acad Sci : USA** 1991 ;88 :7635-9.
15. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longobardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Br J Haematol**. 1994; 88 :392-4.
16. Udomsakdi C, Auewarakul P, Sukpanichnant S, Muangsup W. Hepatitis C virus Infection in patients with non-Hodgkin lymphoma in Thailand . **Blood**. 2000;95:3640-1.
17. Pu-M, Diss TC, XV-C, Peng H, Isaacson PG, Pan L. Ongoing mutation in MALT lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in the clonal expansion. **Leukemia** 1996 ;10 :1190-7.
18. Roggero E, Zucca E, Pinotti G. Eradication of *H. pylori* infection in primary low grade gastric lymphoma of MALT. **Ann Intern Med** 1995; 122 : 767-9.
19. Levine AM. Lymphoma complicating immunodeficiency disorders. **Ann Oncol**. 1994;5:29-35.
20. Segal GH, Clough ND, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. **Semin Oncol**. 1993;20:611-26.
21. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. **Cancer Res** 1992 ; 52 (Suppl) :5503-9.
22. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system : Atlas of Tumour Pathology. **Armed Forces Institute of Pathology** 1966: 91-206.

23. 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.
24. Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the international lymphoma study group. **Blood** 1994 ; 84:1361-92.
25. Connors JM. Problems in lymphoma management : special sites of presentation. **Oncology** 1998 ; 12 :188.
26. Haber DA, Mayer RJ :Primary gastrointestinal lymphoma. **Semin Oncol** 1988 ;15: 154.
27. Dement SH, Mann RB, Staal SP, Kuhajda FP, Boitnott JK. Primary lymphomas of the liver : report of six cases and review of the literature. **Am J Clin Pathol** 1987;88 : 255.
28. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune disease. **Blood** 1993;81:2475.
29. Armitage J, Weisenburger D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. **J Clin Oncol** 1998;16:2780.
30. Pangalis GA, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. B-chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and lymphoplasmacytic lymphoma, including Waldenstrom's macroglobulinemia : a clinical, morphologic, and biologic spectrum of similar disorders. **Semin Hematol** 1999;36:104.
31. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. **Blood** 1994; 84:3047.
32. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO. Clinical significance of follicular lymphoma with monocytoid B cells. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Hum Pathol** 1999;30:263.

33. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Blood** 1997;89:3909.
34. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma—an entity comes of age. **J Am Soc Hematol** 1996; 87:4483.
35. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. **Semin Hematol** 1999;36: 115.
36. Pugh WC. Is the working formulation adequate for the classification of the low grade lymphoma? **Leukemia and Lymphoma** 1993;10 :1-8.
37. Melo JV, Hegde U, Parreira A. Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes : differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. **J Clin Pathol** 1987;40:642.
38. Thieblemont C, Berger F, Bastion Y. MALT gastrointestinal and non-GI lymphoma: comparison of initial picture and outcome in 108 patients. **Blood** 1996;88(suppl 1): 277a (abs.898).
39. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of MALT a distinctive type of B cell lymphoma. **Cancer** 1983;52:1410-6.
40. Myers JL, Kurtin P, Katzenstein A. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity and relationship to Epstein-Barr virus Infection. **Am J Surg Pathol** 1995;19:1300.
41. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ. Intravascular lymphomatosis: A clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy . **J Clin Oncol** 1994;12:2573.
42. Aisenberg AC. Primary large-cell lymphoma of the mediastinum. **J Clin Oncol** 1993;11:2291-4.
43. Burkitt DP. The discovery of Burkitt's lymphoma. **Cancer** 1983;51:1777.
44. Broder S, Bunn PA Jr. Cutaneous T cell lymphoma. **Semin Oncol** 1980;3:310-29.
45. Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen Y-Y, Weiss LM. Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions . **Am J Surg Pathol** 1992;16:349.

46. Tobiani K, Minato K, Ohtsu T. Clinicopathologic, immunophenotypic and immunogenotypic analyses of immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. **Blood** 1988;72:1000.
47. Tilly H, Gaulard P, Lepage E. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. **Blood** 1997;90:3727.
48. Moormeier J, Williams S, Golomb H. The staging of NHLs. **Sem Onc** 1990;17:43-50.
49. Blumberg BS. Australian antigen and the biology of hepatitis B. **Science** 1977;197:17-25.
50. Robinson WS. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, eds. **Virology** 3rd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven 1996:782-814.
51. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. **Baillieres Clin Gastroenterol** 1996;10:207.
52. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: hepatitis viruses**. 1994;59:45-164.
53. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. **N Engl J Med** 1975; 292:77.
54. Perrille RP. The management of chronic hepatitis B. **Am J Med** 1994;96(1A):34S.
55. Brunetto MR, Steanler M, Bunino F. A new hepatitis B virus strain in patients with severe antiHBe positive chronic hepatitis B. **J Hepatol** 1990;10:258-61.
56. Zuckerman AJ, Harrison TJ, Oon C-J. Mutations in S region of hepatitis B virus (letter) **Lancet** 1994;343:737-8.
57. Leng NWY, Lai CL, Chang TT. Three year lamivudine in chronic HBV. **J Hepatol** 1999; 30:Suppl 1:59.
58. Pioltelli P, Gorgontini L, Cassi E, Sontolevi L, Bellati G. Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma, A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. Lombert Study Group of HCV-Lymphoma. **Am J Hematol** 2000;64(2) :95-100.

59. Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai K, Enjoji M, Kinukawa N. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(2):215-9.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบยินยอมเข้ารับการเจาะเลือด

### 1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจะมีความชุกของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้สูงกว่าคนปกติทั่วไป เนื่องจากการได้รับยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดภาวะตับอักเสบก้ำเรื้อรังจากตัวเชื้อไวรัสเองได้ ซึ่งสามารถป้องกันโดยการฝังระวางหรือให้ยาที่ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส ดังนั้นการที่จะทราบแน่ชัดว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบก้ำเรื้อรังจากเชื้อไวรัสหรือไม่ นั้น มีวิธีวินิจฉัยที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือการเจาะเลือดมาทำการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

### 2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการเจาะเลือดเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

เจ้าหน้าที่พยาบาลหรือเทคนิคการแพทย์จะเจาะเลือดเหมือนกับการเจาะเลือดทั่วไปที่ผู้ป่วยจะต้องตรวจเป็นประจำอยู่แล้ว โดยการใช้น้ำเข็มเบอร์ 18 และไซริงค์ขนาด 10 ซีซี เพื่อดูดเลือดส่วนหนึ่งไปตรวจหาค่าความเข้มข้นของเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวหรือเกร็ดเลือดที่ผู้ป่วยต้องตรวจเป็นประจำอยู่แล้ว อีกส่วนหนึ่งประมาณ 5 ซีซีจะนำมาทำเป็นซีรัมเพื่อตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากการเจาะเลือด เช่น เส้นเลือดฝอยแตกทำให้เห็นเป็นจ้ำเลือดซึ่งสามารถหยุดได้เอง ภาวะปวดบริเวณรอยเข็มที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อย และสามารถให้การแก้ไขได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ แขนบวมหรือยกไม่ขึ้นแทบจะไม่พบเลย อย่างไรก็ตามมีความผิดปกติที่บริเวณรอยเข็มที่เจาะเลือดให้มาพบแพทย์ได้ที่ตึกพร้อมพันธ์ ชั้นล่างทุกวัน ยกเว้นวันหยุดเสาร์อาทิตย์หรือวันนักขัตฤกษ์ให้ไปที่ห้องฉุกเฉิน

### 3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเจาะเลือด

จะได้ทราบว่าตนเองมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ เพื่อที่จะได้ระมัดระวังในช่วงให้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้จะต้องระวังเรื่องของโรคตับแข็งและมะเร็งของตับที่จะตามมาในอนาคตได้

### 4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากการเจาะเลือดเพื่อหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะได้รับการรวบรวมเพื่อนำไปใช้ในการงานวิจัยและศึกษาเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่มาบริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทย ผู้ป่วยมีสิทธิปฏิเสธการเจาะเลือดเพื่อหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

## 5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า.....ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการเจาะเลือดด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่.....

ลงชื่อ.....(ผู้ยินยอม).....

(แพทย์ผู้ทำการรักษา).....

.....(พยาน).....



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายขจรศักดิ์ มีมงคลกุลดิลก สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะ  
แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ.2534 หลังจากนั้นเข้ารับราชการที่แผนก  
ผู้ป่วยนอกและอุบัติเหตุ รพ.เจริญกรุงประชารักษ์ หลังจากนั้นจึงโอนย้ายมาอยู่แผนกอายุรกรรม  
รับราชการในตำแหน่งนายแพทย์ 6 กลุ่มบริการทางการแพทย์ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์  
สำนักงานแพทย์ ปัจจุบันกำลังศึกษาต่อในหลักสูตรวุฒิปัตถุศาสตรสาขารังสีวิทยา สาขาวิชาโรคทางเดิน  
อาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย