

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลก ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดเซลล์บีของม้าม (update in WHO 2022 classification of splenic B-cell lymphoma and leukemia)

ณิชิริดา ตั้งนันทชัย

บทนำ

Splenic B-cell lymphoma เป็นโรคที่พบน้อย คนไข้จะมาด้วยม้ามโตมากกว่า 500 กรัม การวินิจฉัยจะต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย ผลเลือดและไขกระดูก บางครั้งอาจแยกได้ยากทำให้จำเป็นต้องทำ splenectomy มาเพื่อดูการเรียงตัวของเซลล์ประกอบการวินิจฉัย สิ่งสำคัญที่จะต้องแยกโรคคือ secondary involvement ของ small B-cells lymphoma อื่นๆที่สามารถมี splenic involvement ได้บ่อย ใน WHO edition ปัจจุบันได้แบ่ง splenic B-cell lymphoma เป็น 4 โรค⁽¹⁾ ได้แก่ hairy cell leukemia (HCL), splenic marginal zone lymphoma (SMZL), splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) และ splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN) ซึ่งโรคสุดท้ายเป็นโรคที่เพิ่งนิยามใน edition นี้ ตั้งสรุปในตารางที่ 1⁽²⁾



ตารางที่ 1. แสดงชื่อโรคเปรียบเทียบของ WHO classification fourth revised edition และ fifth edition⁽²⁾

WHO Classification, fifth edition	WHO Classification, fourth edition
Hairy cell leukemia (HCL)	(same)
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)	(same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL)	(same)
Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN)	Not previously included (originally under “extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue”)

นอกจากนี้ B-prolymphocytic leukemia (B-PLL)⁽²⁾ ซึ่งคนไข้มักมี splenomegaly เช่นกัน ได้ถูกนำออกจาก WHO edition ปัจจุบัน เนื่องจากการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่เป็น mantle cell lymphoma, blastoid subtype ที่มามี prominent leukemic component หรือ progression จาก chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) และส่วนน้อยจัดอยู่ในกลุ่ม SBPLN จึงทำให้ B-PLL ถูกนำออกจาก WHO เล่มนี้

การแยกโรคทั้งสี่นี้ สามารถทำได้โดยการประเมินหลาย ๆ องค์ประกอบ เช่น ไขกระดูก, peripheral blood, flow cytometry โดยไม่จำเป็นต้องทำ splenectomy แต่การทำ splenectomy จะช่วยให้ผลการวินิจฉัยที่จำเพาะมากขึ้น โดยประเมินตำแหน่งของเซลล์มะเร็งและหน้าตาของเซลล์ เช่น ถ้าอยู่บริเวณ white pulp จะคิดถึง SMZL มากกว่าโรคอื่นที่จะมี atrophic white pulp เป็นต้น การวินิจฉัยแยกโรคได้สรุปได้ดังตารางที่ 2⁽¹⁾

ตารางที่ 2. การวินิจฉัยแยกโรคของ primary splenic B-cell lymphoma and leukemia⁽¹⁾

	HCL	SMZL	SDRPL	SBPLN
Spleen pattern	Diffuse red pulp, atrophic white pulp	Predominantly macronodular in white pulp	Diffuse red pulp, atrophic white pulp	Diffuse red pulp, atrophic white pulp
Bone marrow pattern	Interstitial, diffuse, reticulin fibrosis	Nodular, mixed, interstitial, intrasinusoidal,	Predominantly intrasinusoidal, interstitial, nodular, mixed	Intrasinusoidal
Morphology/cytology	Monomorphous	Small cell, marginal-zone cells, isolated large cells	Monomorphous	Monomorphous with visible to prominent nucleoli
Peripheral blood	Monomorphous: hairy cells (oval and indented nucleus, dispersed chromatin, abundant and pale cytoplasm with circumference projections)	Polymorphous: small lymphocytes (round nucleus, condensed in small irregular clumps chromatin, villous projection) admixed with lymphoplasmocytic cells	Monomorphous: villous lymphocytes (round and regular nucleus, clumped chromatin, small or not visible nucleolus basophilic cytoplasm with polar well-visible projections)	Monomorphous: intermediate between prolymphocytes and hairy cells, and distinct to villous lymphocytes by prominent nucleolus
CyclinD1	+	-	-	-
Annexin A1	+	-	-	-
CD200/CD180 MFI ratio on flow cytometry	>0.5	>0.5	<0.5	>0.5

HCL: hairy cell leukemia, SMZL: splenic marginal zone lymphoma, SDRPL: splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma, SBPLN: splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli

Hairy cell leukemia (HCL)^(1, 2) (รูปที่ 1-4)

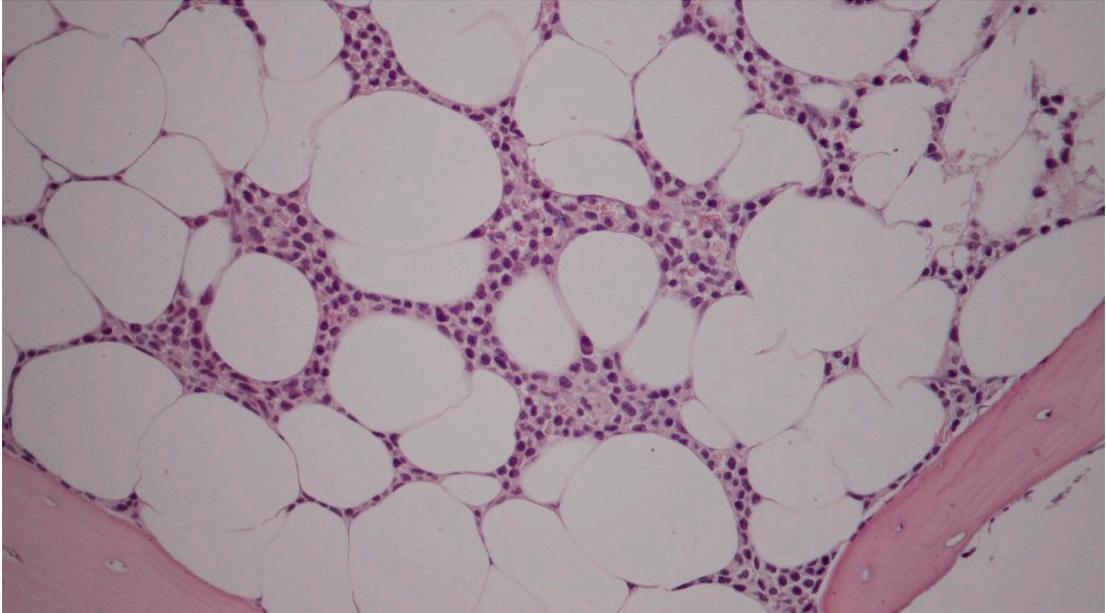
Hairy cell leukemia เป็น mature B cell neoplasm ที่การดำเนินโรคช้า ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่มี cytoplasm เยอะ และมี hairy projections ที่เป็นลักษณะจำเพาะของโรคนี้ มักจะพบที่ไขกระดูก peripheral blood และม้าม โดยจะพบ *BRAF* p.V600E somatic mutation มากกว่าร้อยละ 95 การวินิจฉัยนั้นไม่ได้แตกต่างจาก WHO เล่มก่อน HCL จัดว่าเป็นโรคที่พบน้อย ประมาณร้อยละ 2 ของ leukemia พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงประมาณ 4: 1 และอายุกลางที่พบโรคประมาณ 60 ปี พบน้อยมากในเด็กและผู้ใหญ่ตอนต้น

คนไข้จะมาด้วย pancytopenia รวมไปถึง monocytopenia, ม้ามโต และตรวจพบ low-level circulating leukemic cell อาจพบตับโตด้วยได้ แต่มักไม่พบต่อมเหลืองโต รวมไปถึงการพบเซลล์มะเร็งแทรกในอวัยวะอื่น เช่น ผิวหนัง กระดูก หรือสมอง พบน้อย อาการอื่น ๆ เช่น เหนื่อยง่าย ไข้ เลือดออก ปวดท้อง เหงื่อออกตอนกลางคืน หรือการติดเชื้อ จะพบหลากหลายขึ้นกับขอบเขตของตัวโรค ระยะเวลา และระดับ cytopenia สำหรับ paraneoplastic syndrome, autoimmune symptoms พบน้อยมาก

กลไกการเกิดโรคเกิดจาก activating *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation นำไปสู่การกระตุ้นผ่าน MEK-ERK pathway และเกิดเป็นเซลล์ที่มีลักษณะจำเพาะ โดยจะเกิดและเพิ่มจำนวนใน hematopoietic stem และ B-lymphoid progenitor cell รวมไปถึงพบ clonal immunoglobulin gene rearrangement ทำให้ transcription signation เหมือนกับ post-germinal center memory B cell ลักษณะดังกล่าวร่วมกับ somatic hypermutation ใน clonotypic immunoglobulin heavy และ/หรือ light variable genes ทำให้คิดว่าเกิดจาก antigen-experienced B-cell ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ farming ยาฆ่าแมลงและเบนซีน ใน macroscopic appearance นั้นจะพบม้ามโตมาก หน้าตัดสีแดงจาก diffuse expansion ของ red pulp อาจพบ splenic infarction ได้ ส่วนใน microscopic finding จะแบ่งตามอวัยวะที่พบ ได้แก่

ก. Peripheral blood, marrow smear: พบเซลล์มะเร็งขนาด small to medium รีหรือมี kidney-shaped nuclei, bland ground-glass chromatin ที่ดูเข้มน้อยกว่า normal lymphocytes, nucleoli ไม่เด่น cytoplasm เยอะสีฟ้าจาง และมี fine villous (hairy) projections เด่นโดยรอบ

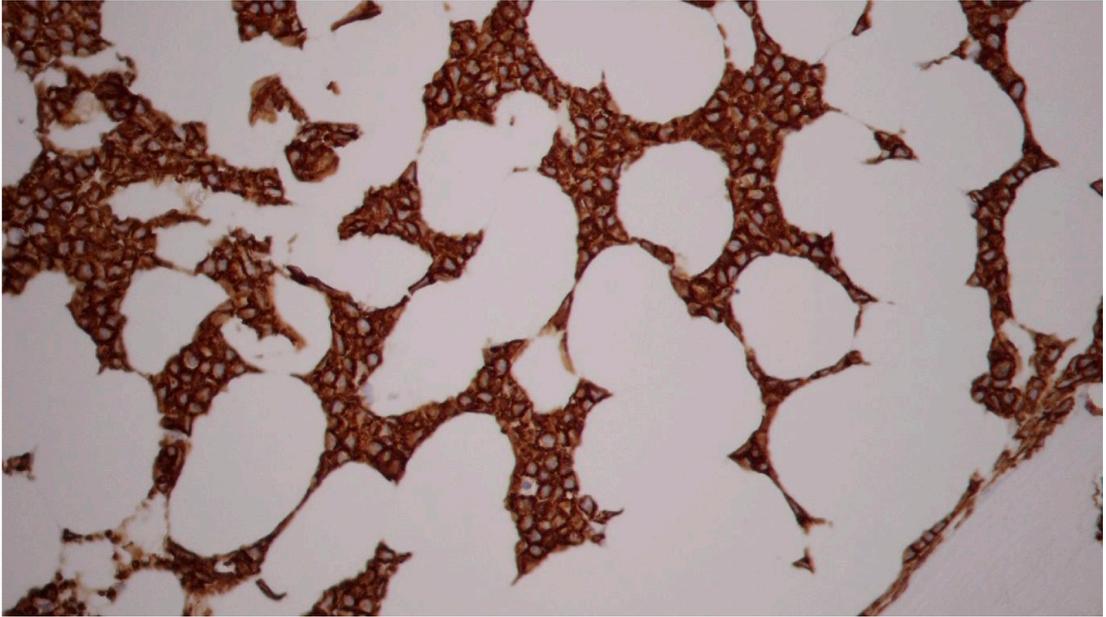
ข. Bone marrow: เป็นสิ่งสำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัย โดยจะพบเซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็น patchy, interstitial pattern หรือ diffuse ถ้าเป็นเยอะ ในกำลังขยายต่ำจะพบเซลล์มีลักษณะ fried-egg appearance จาก cytoplasm เยอะ และนิวเคลียสรีหรือหยัก ร่วมกับขอบเขตเซลล์ชัด mitosis พบน้อยมากหรืออาจไม่พบ นอกจากนี้อาจพบเม็ดเลือดแดงมาล้อมรอบเซลล์มะเร็งได้ หากมีเซลล์มะเร็งน้อยจะสังเกตได้ยากจาก histology อย่างเดียว บางครั้งอาจพบ hypocellular marrow คล้ายกับ aplastic anemia ได้ นอกจากนี้ HCL สามารถกระตุ้น reticulin fibrosis ทำให้ “dry tap” จาก marrow aspirate ได้บ่อย



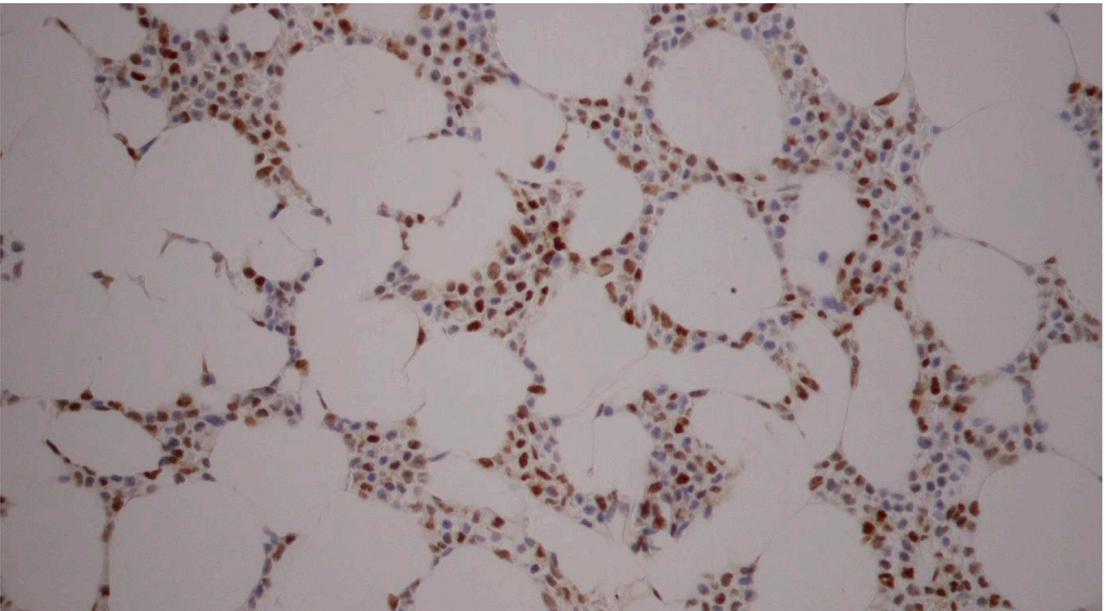
รูปที่ 1. Hairy cell leukemia ในไขกระดูก จะเห็นลักษณะเซลล์รีหรือหยัก cytoplasm เยอะและใส คล้ายกับไข่ดาว (fried-egg appearance)

ค. ม้าม ตับ อวัยวะอื่น ๆ: ในม้าม HCL จะ diffusely involve red pulp และ white pulp atrophy บริเวณ red pulp จะพบเม็ดเลือดแดงล้อมรอบโดย HCL aggregation ทำให้ไปขัดขวางการไหลของเลือด ในม้าม ม้ามจึงมีขนาดใหญ่ขึ้นและอาจขาดเลือดได้ ในตับจะพบ HCL อยู่ใน sinusoid และในต่อมน้ำเหลือง จะพบเซลล์อยู่ที่ interfollicular และ paracortical area

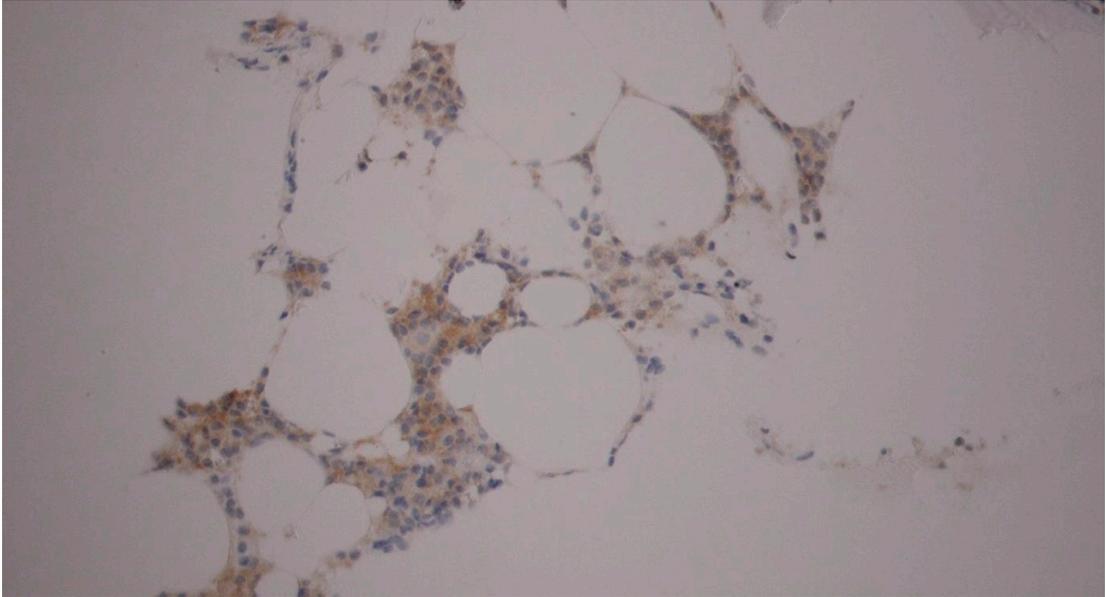
Immunophenotype พบ bright surface immunoglobulin, CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123, TBX21/T-Bet, Annexin-A1 (specific ที่สุด) FMC7, CD200 และ cyclin D1 (จางและอาจ focal) หากย้อม BRAF p.V600E (NP_004324.2) mutant protein โดยใช้ mutant-specific VE1 antibody clone จะช่วยในการหาเซลล์มะเร็งได้



รูปที่ 2. Hairy cell leukemia ย้อมติด CD20 ทั่ว ๆ



รูปที่ 3. Hairy cell leukemia ย้อม cyclinD1 จะติดจางและสีไม่สม่ำเสมอได้



รูปที่ 4. Hairy cell leukemia ย้อม BRAF p.V600E ให้ผลบวกลักษณะ cytoplasmic staining

การแยกโรค นอกจาก B-cell lymphoma อื่น ๆ ที่พบในม้ามแล้วซึ่งจะกล่าวต่อไป จะต้องแยกจาก myelodysplastic syndrome, megaloblastic anemia เนื่องจาก จะพบ dyserythropoiesis (hyperplastic pro-erythroblasts และ basophilic erythroblasts) ได้ ทำให้อาจมองข้าม HCL ที่มีปริมาณน้อย ๆ ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. เซลล์ที่มีลักษณะจำเพาะ ในเลือด/marrow smear และ/หรือไขกระดูก โดยในเลือด/smear จะพบ small-to-medium-sized cells นิวเคลียสรีหรือหยัก cytoplasm เยอะสีจาง และ fine villous cytoplasmic projections โดยรอบ ส่วนในไขกระดูกจะพบ fried-egg appearance นิวเคลียสรีหรือหยัก cytoplasm เยอะ ขอบเขตเซลล์ชัด

2. ให้ผลบวกต่อ CD20 และ annexin A1 เข้มโดย immunohistochemistry หรือ coexpression ของ CD20/CD11c/CD103/CD25 โดย flow cytometry และ/หรือ immunohistochemistry

เกณฑ์เสริม

1. Clonal *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation

2. พบร่วมกันของ CD123, bright CD22, bright CD200, bright surface immunoglobulins, cyclin-D1, TBX21/T-Bet

การดำเนินโรคและการรักษา จะขึ้นกับระดับ cytopenia และ disease-related symptoms การให้ chemotherapy with purine analogs (cladribine, pentostatin) ตอบสนองดี โดยจะใช้เป็น front-line treatment สำหรับ HCL หากตรวจพบ Clonal *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation และ

bright CD22 expression จะตอบสนองดีต่อ BRAF inhibitors (ให้เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ rituximab ก็ได้) และ anti-CD22 immunotoxin therapy ในคนไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อ chemotherapy หรือเป็นซ้ำ การเกิดซ้ำจะเกิดเร็วขึ้น ถ้าตรวจพบ minimal/measurable residual disease หลังจากได้ chemotherapy หรือ targeted drugs

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)^(1, 2) (รูปที่ 5-7)

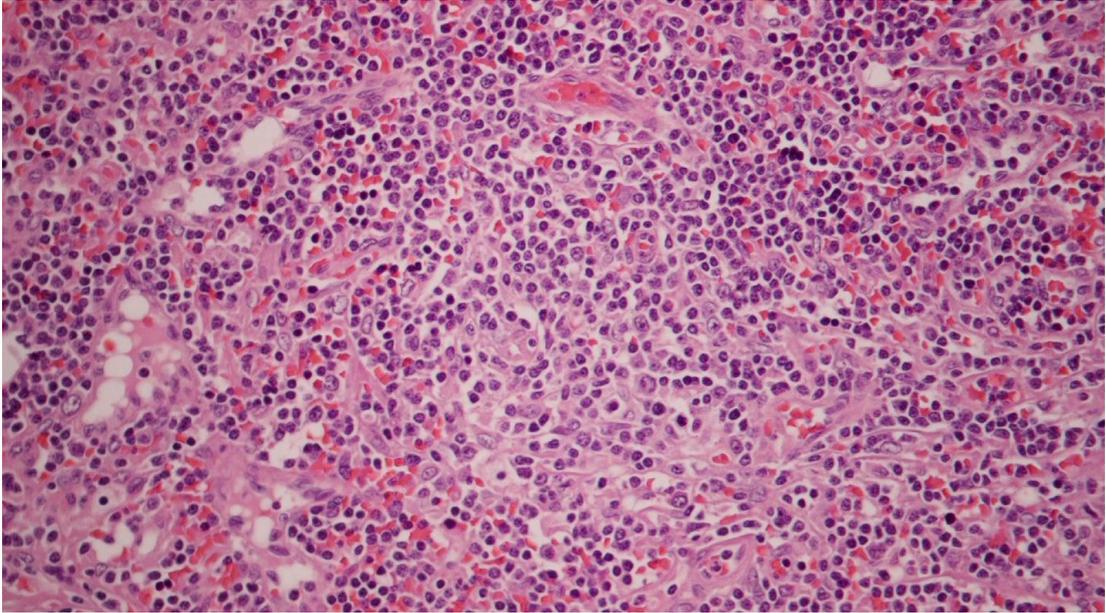
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) เป็น mature B cell neoplasm ที่การดำเนินโรคช้า ที่คนไข้มาด้วยอาการที่ม้ามเป็นหลัก โดยจะพบ white pulp involvement และมักจะพบ villous lymphocytes ใน peripheral blood และ/หรือต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วม้าม การวินิจฉัยนั้นไม่ได้แตกต่างจาก WHO เล่มก่อน SMZL มักจะพบในผู้ใหญ่วัยกลางคนหรือสูงอายุ อายุเฉลี่ยประมาณ 60-70 ปี พบประมาณ 1.7 รายในหนึ่งล้านราย โดยจะพบเยอะขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย

คนไข้จะมาด้วยตรวจเจอ lymphocytosis หรือม้ามโต และมักพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วม้ามโต มี involvement ของไขกระดูก และ peripheral blood และอาจพบ microscopic hepatic involvement มักจะไม่พบที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ บางรายอาจมาด้วย cytopenia ได้หากม้ามโตมาก อาการอื่น ๆ เช่น ไข้ เหงื่อออกกลางคืน มักจะพบน้อย แต่ถ้าพบต้องระวังการกลายเป็น aggressive lymphoma ประมาณร้อยละ 30 จะพบ low-level paraprotein และไม่พบ hyper viscosity นอกจากนี้ร้อยละ 20 ของคนไข้จะมาด้วย autoimmune ได้ เช่น acquired angioedema จาก C1-esterase inhibitor deficiency, cold agglutinin disease, warm antibody autoimmune hemolytic anemia และ mixed cryoglobulinemia

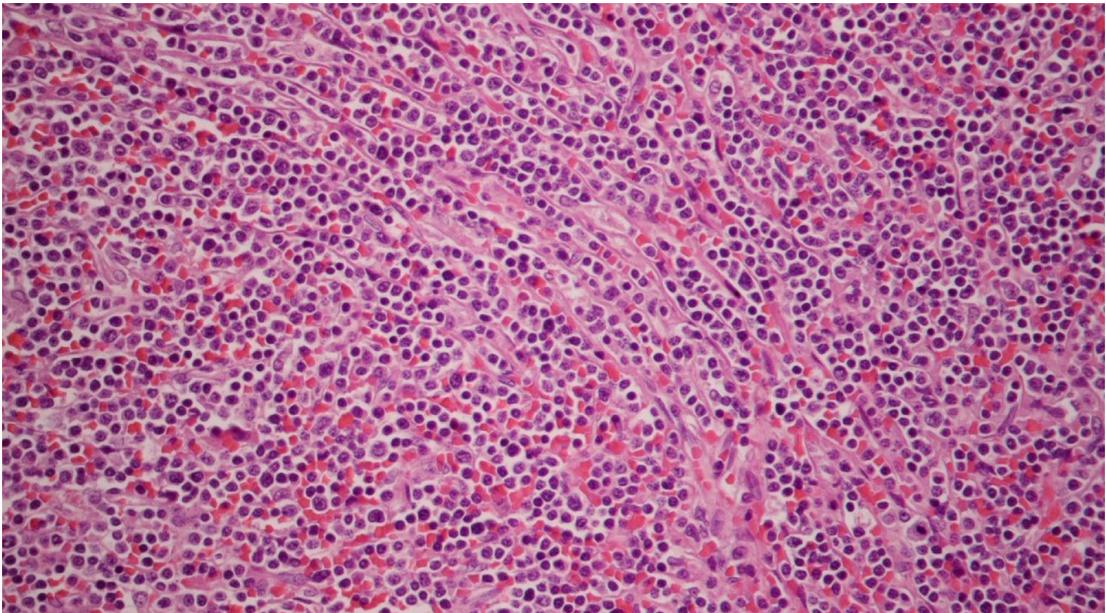
สาเหตุของโรค ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่าประวัติครอบครัวการเป็น lymphoma หรือเคยเป็น autoimmune มีความสัมพันธ์กับ SMZL นอกจากนี้ยังพบว่า hepatitis C virus (HCV) ทำให้เกิด SMZL ได้ในบางเคส โดยเฉพาะในบริเวณที่มี HCV ชุกชุม และมีภาวะแทรกซ้อนของ cryoglobulinemia หากรักษา HCV จะลดโอกาสการเป็น lymphoma ได้ในคนที่ sustained virologic response โดยเฉพาะได้รับการรักษาด้วย interferon ซึ่งอาจนำไปสู่การลดลงของโรค SMZL ได้ในคนไข้ที่เป็นโรคแล้ว

ใน Macroscopic appearance พบม้ามโต และมี white yellow nodules กระจายอยู่ซึ่งเป็นบริเวณ white pulp ที่ขยายขนาดขึ้น ส่วน Microscopic finding นั้นการวินิจฉัยจะใช้ peripheral blood และไขกระดูกเป็นหลัก มักจะไม่จำเป็นต้องตัดม้าม โดยลักษณะที่พบแยกตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: เห็น involvement ทั้ง white pulp และ red pulp โดยจะพบ white pulp expansion โดย small lymphoid cells รอบ ๆ reactive germinal centers ลักษณะเซลล์จะพบ cytoplasm เยอะและใส กลมหรือรี นิวเคลียสหยักเล็กน้อย อาจพบเซลล์ที่มีขนาดใหญ่และ nucleolus เด่นได้แต่น้อย และพบ plasmacytoid differentiation ได้ นอกจากนี้ยังพบ follicular colonization หรือเซลล์มะเร็งแทรกใน germinal center ทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้น บริเวณ red pulp จะพบการแทรกใน sinus, cord และอาจกระจุกเป็นกลุ่มได้ อาจพบ epithelioid histiocytes ได้ ซึ่งดูคล้าย non-necrotizing granuloma



รูปที่ 5. SMZL ที่แทรกเข้าและทำลาย germinal center หรือ follicular colonization บางเซลล์มีลักษณะคล้าย plasma cells (plasmacytic differentiation)



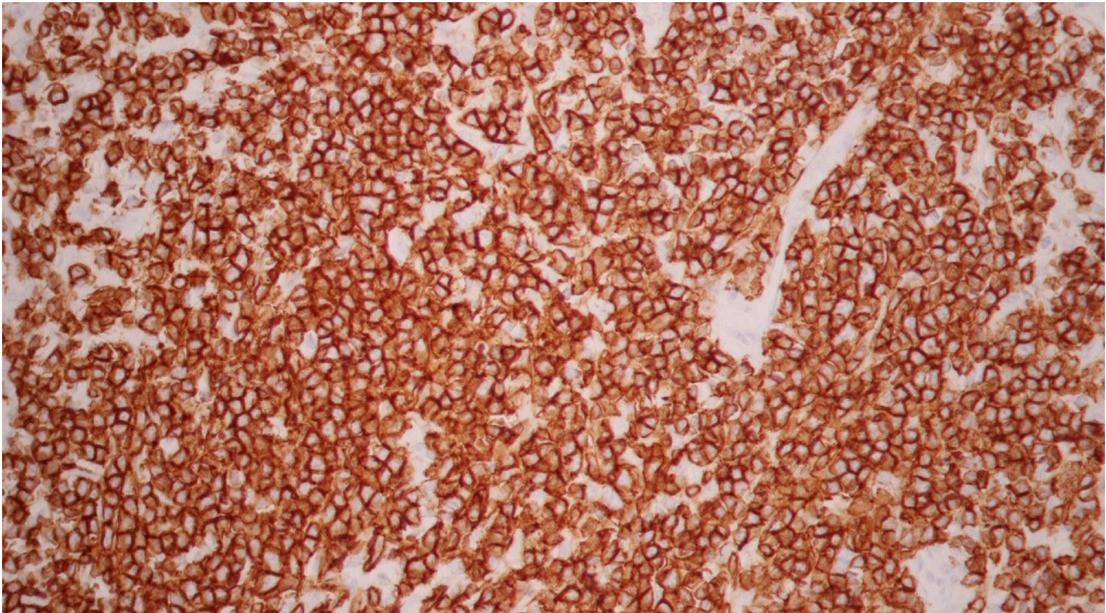
รูปที่ 6. SMZL แทรกตาม red pulp sinusoids

- ข. ต่อมมน้ำเหลืองที่ขั้วม้าม: พบเซลล์มะเร็งเรียงอยู่รอบ ๆ marginal zones หรืออาจอยู่ใน dilated sinuses
- ค. ไช้กระดูก: ขึ้นกับปริมาณ involvement โดยส่วนใหญ่จะพบ nodular intertrabecular involvement ร่วมกัน interstitial และ intrasinusoidal infiltration ของ small lymphocytes ที่มี

cytoplasm ใส บางครั้งอาจพบ involvement ทั่วทั้งไขกระดูกได้ การใช้ CD20 จะมีประโยชน์มาก ในการหา intrasinusoidal infiltration ส่วน normal hematopoietic elements จะพบมากขึ้นเพื่อชดเชย กับ hypersplenism

ง. Peripheral blood: พบ lymphocytosis โดยจะมี mature small to medium-sized lymphoid cells เยอะขึ้น ลักษณะกลม, chromatin เข้ม, basophilic cytoplasm และมี short villi กระจายอยู่ แบบไม่สม่ำเสมอ หรืออาจมีเพียงข้างเดียวของเซลล์ นอกจากนี้ก็ยังพบ heterogeneity ได้บ่อย ซึ่งจะพบ lymphoplasmacytoid cells, lymphocytes ที่มี nuclear clefts หรือ medium-sized cells ที่มี cytoplasm เยอะและใส

Immunophenotype จะให้ผลบวกต่อ CD20, CD79a, PAX5, FMC7, CD27, CD38 (dim), IgM, IgD, BCL2 และให้ผลลบต่อ BCL6, annexin A1, CD103, cyclin D1, SOX11, LEF1 ในบางเคสอาจ ให้ผลบวกต่อ CD11c, CD123, CD5 (อาจ), CD43 หาก SMZL เรียงตัวเป็น nodules จะพบ follicular dendritic cells meshworks ที่เห็นจาก CD21 หากเซลล์มี plasmacytic differentiation จะพบ light chain restriction ได้ หากย้อม Ki67 จะพบ Ki67 สูงขึ้นบริเวณวงด้านนอกซึ่งเป็นตำแหน่งของ marginal zone cells ทำให้ ดูคล้ายกับเป่าธนู ที่ตรงกลางเป็น normal germinal center และขอบด้านนอกเป็นบริเวณของ SMZL



รูปที่ 7. SMZL ติด CD20 ใน tumor cells ทั้งหมด

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Small B-cell lymphoma ที่ involve ไขกระดูก และ/หรือ peripheral blood โดยจะพบ small lymphoid cells ที่มี villous process

2. ให้ผลบวกต่อ pan B-cell markers, IgM, IgD และผลลบต่อ BCL6, Annexin A1, CD103, CyclinD1, SOX11 และ LEF1

3. แยกโรคจาก splenic, nodal B-cell lymphoma อื่น ๆ แล้ว

4. ตรวจร่างกายหรือทางรังสีวิทยาพบม้ามโต

เกณฑ์เสริม

ให้ผลลบต่อ CD5 และ CD10

การดำเนินโรคช้า median survival >10 ปี โดยปัจจัยหลักที่มีผลต่อการดำเนินโรค คือ early progression หลังจากการรักษา ถ้าพบใน <2 ปีจะมี median survival เหลือเพียง 3-5 ปี ซึ่งพบได้ร้อยละ 20 ของโรค แต่ถ้าไม่มี early progression จะมี survival เหมือนคนปกติ ปัจจัยอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ transformation to aggressive lymphoma, HPLL score (low Hemoglobin, low platelet count, high lactate dehydrogenase, มี extrahilar lymphadenopathy), *NOTCH2* mutations, *KLF2* mutations และ NNK molecular genotype

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL)^(1, 2)

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) เป็น small B-cell lymphoma ที่ involve ม้าม ไชกระดูก และ peripheral blood โดยจะพบ diffuse infiltration of the splenic red pulp และเซลล์มีลักษณะ monomorphic lymphoid population ร่วมกับ circulating tumor cells ที่มี cytoplasmic projections โดยเป็นโรคที่พบน้อยมาก <ร้อยละ 1 ของ non-Hodgkin lymphomas, 10% of lymphomas ที่วินิจฉัยจากม้าม และร้อยละ 0.5 ของ chronic lymphoid malignancies ที่มี peripheral blood involvement คนไข้ส่วนใหญ่จะอายุเฉลี่ยน้อยกว่า 75 ปี

คนไข้จะมาด้วยม้ามโตมากและมี lymphocytosis มักจะพบ involvement ของ splenic hilar lymph node และไม่พบที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น พบที่ตับได้น้อย มักไม่พบ B-symptoms คนไข้จะมาด้วย pancytopenia ได้ จากม้ามที่โตมาก ใน macroscopic appearance จะพบม้ามโต และหน้าตัดสีแดง (diffuse congested pattern) ไม่พบ micronodular appearance ส่วน microscopic finding จะมีการแยกตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: กำลังขยายต่ำจะพบ red pulp expansion หรืออาจมี destruction ได้จากเซลล์มะเร็งที่แทรกอยู่ โดยจะพบ intrasinusoidal pattern เด่นที่สุด เซลล์จะพบลักษณะกลม hyperchromatic nucleus, clumped chromatin, basophilic cytoplasm และอาจมี plasmacytoid appearance ได้ บริเวณ white pulp ฝอลงหรือไม่เห็น

ข. Peripheral blood: พบ small to medium-sized cells ที่มีนิวเคลียสกลมหรือรี clumped chromatin, cytoplasm สี basophilic พบ cytoplasmic หรือ villous projections โดยจะเห็นชัดเจนกว้าง และกระจายตัวอย่างไม่สม่ำเสมอ มักจะมี polar distribution (1-4 poles), nucleolus เล็ก เห็นไม่ชัด เป็นส่วนใหญ่

ค. ไช้กระดูก: มักเป็น intrasinusoidal และ/หรือ interstitial involvement มากกว่า nodular pattern และมักมี mild fibrosis

Immunophenotype ให้ผลบวกต่อ B-cell markers (CD20, CD19, CD79a), DBA44, IgG แต่ให้ผลลบกับ CD5, CD23, CD43, cyclin D1, CD21, CD10, CD25, CD38, annexin A1 พบ cyclin D3 ให้ผลบวกได้ร้อยละ 70 หากย้อม p53 จะให้ผลบวกได้บ่อยกว่า SMZL และเมื่อย้อม Ki67 จะพบว่าต่ำ การทำ flow cytometry มีประโยชน์อย่างมาก โดยเฉพาะ CD180 จะ sensitivity และ specificity สูงต่อโรคนี้อาจจะดีขึ้นหากเทียบกับ CD200 expression โดยใช้ CD200 median fluorescence (MFI)/CD180 MFI ratio หากสัดส่วนนี้น้อยกว่า 0.5 จะคิดถึง SDRPL มากกว่า HCL, SMZL, หรือ splenic B cell lymphoma/leukemia with hairy cell features ใน peripheral blood immunophenotyping การพบ monoclonal B cell lymphocytosis ที่เข้าได้กับ marginal zone derivation จะเข้าได้กับ early stage ของ SDRPL หรือ SMZL อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถตรวจ flow cytometry หรือวิธีอื่น ๆ รวมทั้ง splenectomy อาจให้การวินิจฉัยเป็น splenic B cell leukemia/lymphoma NOS ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Diffuse infiltration โดย monomorphic small B-cells ใน red pulp และ atrophic white pulp

2. Peripheral blood พบ circulating small cells ที่มี cytoplasm เยอะ villous projection เด่น ฐานกว้าง และกระจายอย่างไม่สม่ำเสมอ nucleolus ไม่เด่น

3. ย้อม immunophenotype เข้าได้

เกณฑ์เสริม

1. ไม่พบ *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation

2. ไม่พบโรคอื่นที่ต่อมน้ำเหลือง นอกจาก splenic hilar lymph node

การดำเนินโรค ข้อมูลมีน้อย พบว่าหากพบ *NOTCH1*, *TP53*, *MAP2K1* genes mutation จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้น

Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN)^(1, 2)

Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN) เป็น B-cell neoplasm ของม้ามที่มีลักษณะและ immunophenotypes คล้ายกับ hairy cell leukemia (HCL) แต่ไม่มี *BRAF* mutation และไม่ตอบสนองต่อ conventional HCL therapy เดิมเรียกว่า hairy cell leukemia variant แต่ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้แล้วเนื่องจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าไม่เกี่ยวข้องกับ HCL ลักษณะเซลล์จะเห็น single large nucleolus นอกจากนี้ SBPLN ยังรวมถึง CD5-negative B-prolymphocytic leukemia (B-PLL) ของ edition ที่แล้วด้วย SBPLN พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 0.4 ของ chronic lymphoid malignancies มี incidence ประมาณ 0.03/100,000 ราย/ปี มักจะเกิดในผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย

71 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย (1.6: 1) ซึ่งน้อยกว่า HCL มาก (5: 1) แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเนื่องจากเป็นโรคที่เพิ่งนิยามใหม่

คนไข้จะมาด้วยม้ามโต lymphocytosis เยอะ และ cytopenia ที่ไม่มี monocytopenia มักจะ involve ไชกระดูกและ peripheral blood (PB) โดยไม่ involve peripheral lymphadenopathy อาจพบตับโตได้แต่น้อยกว่า 1 ใน 3 ของคนไข้ พบ autoimmune phenomena ได้น้อยมาก ใน macroscopic appearance จะพบม้ามโตและมี diffuse homogeneous appearance โดยไม่มี micronodular appearance ส่วน microscopic finding จะมีการแบ่งตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: diffuse involvement of red pulp และ atrophic white pulp โดยจะพบ prominent intrasinusoidal involvement ใน red pulp ลักษณะเซลล์จะพบ medium-sized atypical lymphoid cells ที่มี cytoplasm เยอะ นิวเคลียสกลมและ prominent nucleolus

ข. Peripheral blood: สัดส่วน atypical lymphoid cells ประมาณร้อยละ 20-95 โดยเซลล์จะมีขนาด medium to large, cytoplasm เยอะ สี basophilic หรือซีด, finely/poorly defined projections, nucleolus เด่นและใหญ่ โดยขนาดเซลล์จะเล็กกว่า HCL แต่อาจจะมีเซลล์ใหญ่ที่ bilobed nucleus ได้ ไม่พบ circumferential villous process ซึ่งต่างจาก HCL

ค. ไชกระดูก: normocellular หรือ hypercellular และอาจพบ lymphoid infiltration เล็กน้อย โดยจะเรียงตัวเป็น interstitial และ intrasinusoidal pattern เป็นหลัก แต่อาจพบ nodular ร่วมกับ interstitial pattern ได้ หากเป็นเยอะจะพบ diffuse pattern ได้เช่นกัน ลักษณะเซลล์จะเป็น medium-sized atypical lymphoid cells, cytoplasm เยอะ นิวเคลียสกลม และ prominent nucleolus ร่วมกับ mild fibrosis

Immunophenotype เซลล์มะเร็งจะให้ผลบวกต่อ pan-B cell antigens (CD19, CD20, CD22, DBA-44), CD11c, CD103, FMC7 และ monotypic surface immunoglobulin (มักจะเป็น IgG) และไม่ได้ติด HCL markers ได้แก่ CD25, Annexin A1, TRAP, CD123

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Circulating medium-sized lymphoid cells ที่มี prominent nucleoli หรือ convoluted nuclei อาจมี poorly defined cytoplasmic projections แต่ไม่พบ circumferential fine villous (hairy) projections

2. ให้ผลบวกต่อ B-cell antigens (CD19, CD20, CD79a, PAX5)

3. ไม่มีลักษณะของ HCL ได้แก่ CD25, annexin A1, cyclin D1, TRAP

เกณฑ์เสริม

1. Diffuse involvement ของ splenic red pulp และ atrophic white pulp

2. ไม่พบ BRAF mutation

การดำเนินโรค ค่อนข้างหลากหลายแต่จะรุนแรงกว่า classical HCL โดยครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตจาก

โรคที่ไม่เกี่ยวข้อง ผู้ป่วยมี median survival ประมาณ 9 ปี โดยมีเพียงประมาณร้อยละ 15 เท่านั้นที่จะมีชีวิตรอดมากกว่า 15 ปี ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาและการตอบสนองต่อยายังค่อนข้างน้อยและไม่ดี ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อ IFN-alpha, cladribine ที่ใช้เพียงตัวเดียว ปัจจุบันพบว่าตอบสนองต่อ cladribine ร่วมกับ rituximab หรือ bendamustine บ้าง และอาจเกิด transformation ได้ประมาณร้อยละ 6 ซึ่งมักมี 17p deletion อย่างไรก็ตาม SBLPN นั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป เพื่อค่านิยามที่ถูกต้องเพิ่มเติม

กล่าวโดยสรุปถึงแม้ primary splenic B-cell lymphoma and leukemia เป็นโรคที่พบได้น้อย จำเป็นจะต้องแยกจาก secondary small B-cell lymphoma involvement ก่อน การเข้าใจถึงโรคของ lymphoma มีความสำคัญต่อการรักษาและ prognosis ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาอย่างต่อเนื่องต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 June 15]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.