

บทความพินิจวิชา

Extranodal Marginal Zone MALT-Lymphoma

ปิยธิดา นพประดิษฐ์ และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบถึงสาเหตุในการเกิด MALT lymphoma จากข้อมูลในการศึกษาต่างๆที่มีผู้รวบรวมไว้ในปัจจุบัน
2. เพื่อให้เข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของ MALT lymphoma โดยละเอียดในระดับชีวโมเลกุล
3. เพื่อให้เข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของ MALT lymphoma และสามารถจำแนกความแตกต่างจาก lymphoma ชนิดอื่นได้
4. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางในการรักษา MALT lymphoma ตลอดถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษา

Marginal zone B cell lymphoma

มีต้นกำเนิดจากเซลล์ภายในต่อมน้ำเหลือง ซึ่งปกติแล้ววิวัฒนาการของ B cell จะประกอบด้วย central lymphoid tissue ซึ่งเป็น precursor cells และ peripheral lymphoid tissue ซึ่งแบ่งเป็น follicular และ extrafollicular area ที่อยู่บริเวณ marginal zone ที่ล้อมรอบ germinal follicle อยู่ ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1. Mucosal associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma : gastric / non gastric MALT
2. Nodal base marginal zone B-cell lymphoma (MZBCL)
Monocytoid B cell lymphoma
Splenic marginal zone B cell lymphoma

ได้รับต้นฉบับ 10 มีนาคม 2546 ให้ลงตีพิมพ์ 11 กรกฎาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล
หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ถ.ราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Mucosal associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma

เป็นขบวนการการเกิดมะเร็งแบบไม่รุนแรง (low grade) ซึ่งเกิดนอกต่อมน้ำเหลือง เช่น ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ต่อมน้ำลาย ตา (ocular adnexa) เต้านม ผิวหนัง ไต ต่อมลูกหมาก กระจกตา ต่อมน้ำลาย ต่อมน้ำนม ต่อมไทรอยด์ ต่อมไขมัน มดลูก และปากมดลูก

สาเหตุของการเกิด MALT lymphoma คาดว่าน่าจะเกิดจากความผิดปกติของการอักเสบแบบเรื้อรังหรือภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งจะทำให้เกิดการสะสมของเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้น ประกอบกับการที่มี ลักษณะทางพันธุกรรมที่ไม่สมดุลย์ และผิดปกติทำให้อ่อนแอต่อมน้ำเหลืองเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น MALT lymphomas ในที่สุด

ประวัติศาสตร์การแบ่งชนิดของโรค

ในปี ค.ศ.1980 Working Formulation Classification of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) ได้ตั้ง

อาการแสดงในระยะแรกจะเป็นเฉพาะที่ (ร้อยละ 66-74 อยู่ในระยะต้น; stage I, II) มีผู้ป่วยน้อยรายที่จะมี MALT lymphoma เกิดในหลายๆ ตำแหน่งพร้อมกัน เนื่องจาก homing property ของ MALT (Mucosal homing receptor ; $\alpha 4\beta 7$ integrin) พบว่ามีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงได้บ่อยแต่มักจะไม่พบว่ามีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองทั่วไป

MALT lymphoma สัมพันธ์ กับภาวะการอักเสบเรื้อรังหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง และเชื่อว่า พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากการที่มีแอนติเจนอย่างเรื้อรังและต่อเนื่อง พบว่า MALT lymphoma ที่ตำแหน่งทางกายภาพต่างๆ มีความสัมพันธ์กับโรคบางชนิดต่อไปนี้

Maltoma ที่ต่อมน้ำลายมีความสัมพันธ์กับ

Sjogren syndrome

Maltoma ที่ไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับ

Hashimoto thyroiditis

Maltoma ที่กระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับ

การติดเชื้อ Helicobacter pylori

พยาธิสภาพ

พบลักษณะผสมระหว่างเซลล์ตัวเล็กและขนาดกลางที่มีนิวเคลียสขรุขระ มีไซโตพลาสซึมมากและกระจายอยู่รอบๆ reactive follicles ใน marginal zone² ซึ่งเซลล์มะเร็งมีลักษณะเป็น monocytoid หรือ centrocyte like cell กระจายทั่วไปในชั้น mucosa ในบริเวณ marginal zone ทำให้เห็นเป็นลักษณะ follicular colonization อาจเห็น large cell (scattered transformed blast) และ plasma cell differentiation กระจายอยู่ใต้ผิว epithelium ได้ แต่บางครั้งอาจมี transformed cell พบใน germinal center ได้ ซึ่งจะแยกจาก follicular lymphoma ได้ยาก

โดยรวมแล้วจะเห็นลักษณะทางพยาธิเป็น germinal centers ที่เด่นชัด (excess of marginal zone) ซึ่งลักษณะที่สำคัญจะต้องเห็น lymphoepithelial ซึ่งลูก

ลามเข้าต่อมแต่ละอัน โดยมีการเกาะกลุ่มของ lymphoma cells ซึ่งจะช่วยแยกจาก benign lymphoid aggregation ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าอาจเกิด histologic transformation เป็น diffuse large cell type ได้ซึ่งกรณีนี้อาจสัมพันธ์กับ t(6;14) หรือ อาจเป็น de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) เอง

ชีวโมเลกุล

กลุ่มที่มีลักษณะของเซลล์คล้ายคลึงกันคือ

1. Nodal marginal zone lymphoma

2. Primary splenic marginal zone lymphoma

3. Extranodal lymphoma of MALT type

ซึ่ง MZL ทั้ง 3 กลุ่มนี้ ประกอบด้วย B cell ซึ่งมี

CD5, CD10, CD23 negative เหมือนกัน และมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมบางประการร่วมกันเช่น partial trisomy 3, partial trisomy 18 และมีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 1 (1q21, 1q34) ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้เคยถูกคิดว่าเป็นพยาธิกำเนิดของ MZL แต่ ในปัจจุบันพบว่า MZL 3 กลุ่มนี้มีพันธุกรรมและชีวโมเลกุลต่างกัน

พันธุกรรม

ความผิดปกติที่พบร่วมกับ MALT lymphoma บ่อยที่สุดคือ t(11;18)(q21;q21) ซึ่งต่างจาก nodal MZL ซึ่งส่วนใหญ่จะไม่มี balance translocation และต่างจาก splenic MZL ซึ่งมักจะมี del 7q31-32 หรือ trisomy 3

จากการศึกษาในปี 1997 พบว่า หนึ่งในสามของผู้ป่วย MALT lymphoma มี cytogenetic alteration ซึ่งส่วนใหญ่จะพบเป็น t(11;18) และพบ trisomy 3 หรือ trisomy 18 ได้ประมาณร้อยละ 60 แต่ trisomy 3, trisomy 18 นั้นไม่จำเพาะ เพราะพบใน NHL ชนิดอื่นได้

ดังนั้น t(11;18) , t(1;14) จึงเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่น่าจะเป็นจุดสำคัญในการก่อให้เกิด MALT lymphoma³

Molecular genetic

MALT lymphoma เป็น post germinal center B cell ซึ่งมี IgH variable region gene sequence ที่เป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่าเกิดภาวะ somatic hypermutation จาก T cell induce specific isotype switching และมีการเพิ่มจำนวนของ B cell clone ที่เกิดภายหลังถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน (post germinal center B cell stimulation) ซึ่งทำให้เกิด anti apoptotic function ตามมา ด้วยเหตุนี้ MALT lymphoma จึงมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ที่สัมพันธ์กับภาวะการอักเสบเรื้อรังหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง

t(11;18)(q21;q21) เป็นความผิดปกติทางโครงสร้างที่พบบ่อยที่สุดใน MALT lymphoma (30-50%) ซึ่งการเกิด translocation ในตำแหน่งนี้ทำให้เกิด fusion gene (chimeric transcription) ของ API2 บน โครโมโซมที่ 11(11q21) กับ MLT บนโครโมโซมที่ 18 (18q21) เกิดเป็น 5'API2-MLT3' fusion บนโครโมโซมที่ 11 (เรียกอีกอย่างว่า 5'API2-MALT1 fusion transcription)⁴ ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรค เพราะ API2 เป็น inhibitor of apoptosis (IAPs) family ซึ่งจะยับยั้ง activated caspases ซึ่งเป็นเอนไซม์ ที่ควบคุมการเกิด apoptosis โดยผ่าน TRA (TNF associated factors protein) นอกจากนี้ BIR domain (baculovirus inhibitor of apoptosis repeat) ของ API2 จะเกิดปฏิสัมพันธ์กับ MALT1 protein ซึ่งจะทำให้มีภาวะ Ag independent proliferation ต่อไป นอกจากนี้ t(11;18) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารระยะ ลุกลาม และภาวะต่อต้านการรักษาของเชื้อ *H. pylori* (ร้อยละ 75)

t(1;14) (q22: q32) ทำให้เกิด overexpression ของ BCL10 gene (BCL10 เป็น apoptosis regulatory

molecule) ซึ่งจะทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เรียกว่า caspase recruitment domain (CARD) ที่มีผลต่อการสร้างโปรตีน antiapoptotic และโปรตีน pro apoptotic โดยมีกลไกกระตุ้นให้เกิด tumors จากการมี การกลายพันธุ์ของ BCL10 gene (truncated BCL10 mutant) ซึ่งจะทำให้เสียหน้าที่ของ pro apoptotic และการเกิด re-arrangement ใน juxta-position ต่อ coding region ของ BCL10 gene ซึ่งจะทำให้เกิดสัญญาณ anti apoptotic และสัญญาณ proliferation นอกจากนี้ยังพบ BCL10 gene expression ร่วมกับ high grade MALT ได้บ่อย ดังนั้น BCL10 จึงอาจใช้เป็นตัวที่ใช้ออกความรุนแรงของโรค และบอกถึงภาวะของการต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในกรณีของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองต้นกำเนิดที่ทางเดินอาหาร โดยเฉพาะ nuclear BCL10 expression^{5,6}

หน้าที่ของ MALT1 ยังไม่ทราบชัดเจน แต่ได้มีผู้ศึกษาและจำแนก MALT1 ว่าเป็น paracaspase ซึ่งจากการศึกษาของ Uren และคณะ ได้จำแนก MALT1 ว่าเป็น caspase like protease และจะทำหน้าที่คล้าย competitive inhibitor ต่อ caspase ดังนั้น MALT1 จึงเป็นโปรตีน anti apoptotic ที่อาจเป็นพยาธิกำเนิดส่วนหนึ่งของ MALT lymphoma

นอกจากนี้ pro domain ของ MALT1 จะจับกับ BCL10 เป็นการจับที่แน่น ซึ่งจะกระตุ้น ระดับ NF-kappa B (NF-KB) ในเซลล์พลาสมาให้เพิ่มขึ้น ซึ่ง NF-KB นี้เองจะทำให้เกิดการลุกลามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองต่อไป ซึ่ง NF-KB เป็นส่วนหนึ่งของ rel family ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้นยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ภูมิคุ้มกันและ apoptosis โดยปกติ NF-KB จะอยู่ในเซลล์พลาสมา แต่การที่มี APL2-MALT1 fusion protein เพิ่มขึ้นจาก t(11;18) และการมี BCL10 เพิ่มขึ้นจาก t(1;14) ซึ่งจะจับกับ MALT1 สามารถกระตุ้นให้ระดับ NF-KB เพิ่มขึ้น และสามารถเคลื่อนย้ายเข้าสู่นิวเคลียสได้และไปจับกับ promotor จำเพาะที่จะกระตุ้นให้เกิดการลุกลามของ

มะเร็งกระเพาะอาหาร โดยการกระตุ้น transcription และกระตุ้นให้เกิด Ag-independent growth (ในภาวะปกติ NF-KB จะถูกจำกัดให้อยู่เฉพาะในไซโตพลาสซึม โดยการควบคุมของ IKB ubiquitin แต่ในภาวะที่มีการกระตุ้นเซลล์ต่างๆ IKB ubiquitin จะถูกทำลายมากขึ้น ทำให้ NF-KB เคลื่อนย้ายเข้าสู่นิวเคลียสได้)

จากการศึกษาพบว่าภาวะ t(11;18)(q21;q21) และการปรากฏของ BC10 ในนิวเคลียส มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด กับ MALT lymphomas ระยะลุกลามซึ่งมีพยาธิกำเนิดเป็นดังที่กล่าวไว้เบื้องต้น ดังนั้น t(11;18) และ t(1;14) ซึ่งเป็น unrelated translocation นั้นทำให้เกิดสัญญาณ transduction เดียวกันในขบวนการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง⁷

Immunophenotype

ให้ผลบวก ต่อ CD 19, 20, 22, 79a และ ให้ผลลบ ต่อ CD5, 10, 23 ซึ่ง immunophenotype ต่างๆนี้มีความสำคัญในการใช้วินิจฉัยแยกโรคจาก CLL, SLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, Hairy cell leukemia หรือจาก ภาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง เป็นเพียงแค่ reactive hyperplasia

MALT lymphoma ของกระเพาะอาหาร

ระบาดวิทยา

พบประมาณร้อยละ 5 ของ NHL และพบน้อยกว่าร้อยละ 2 ของมะเร็งเริ่มต้นที่กระเพาะอาหาร แต่เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดของ extra nodal NHL คือพบประมาณร้อยละ 75 โดยตำแหน่ง body ของกระเพาะอาหารพบบ่อยที่สุด อายุของผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 60-70 ปี ซึ่งอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นราว 2 เท่าในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง 2-3 เท่า

พยาธิกำเนิด

พยาธิสภาพส่วนใหญ่เป็นชนิด B cell และมีเจริญ

เติบโตแบบกระจุกกระจาย จะแยกจาก solitary lymphocytic lesion (focal lymphoid hyperplasia) โดยมีลักษณะทางจุลกายวิภาค ซึ่งจะบ่งชี้ ถึงภาวะมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ดังนี้

1. Prominent lymphoepithelial lesions (lymphoid infiltration of glands)
2. Dutcher bodies
3. Moderate cytologic atypia

การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องอาศัย immunohistochemical marker ซึ่งจะแสดงลักษณะ monoclonal ของเซลล์ lymphocyte

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงของผู้ป่วยมักจะมาด้วย ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ซึ่งเป็นการปวดแบบไม่เจาะจง อาจมี คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด บางรายอาจมี pyloric stenosis, เลือดออกในกระเพาะอาหาร หรือกระเพาะอาหารทะลุ อาการของ B symptom พบน้อย การดำเนินโรคจะค่อยเป็นค่อยไป เซลล์มะเร็งจะจำกัดอยู่ในเยื่อบุกระเพาะหรืออาจกระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงได้ พบมีการลุกลามเข้าไขกระดูกได้ ตั้งแต่ร้อยละ 0-15

ตรวจร่างกายพบมีปวดท้องร้อยละ 35 พบก้อนในท้องร้อยละ 20-30 ตับโตร้อยละ 14

การวินิจฉัย

ต้องมีผลการตรวจชิ้นเนื้อจากรอยโรคในกระเพาะอาหาร โดยต้องได้จำนวนตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เพียงพอในการตรวจ จากส่องกล้องตรวจหลอดอาหารและกระเพาะอาหารซึ่งต้องทำการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจหลายๆ ตำแหน่ง และค่อนข้างลึก เพราะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหารนั้นจะกระจายอยู่ที่ชั้น submucosa หรืออาศัย brush cytology และต้องทำการตรวจ immunophenotypes ด้วย ซึ่งจะให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องราวร้อยละ 90 การทำ endoscopic ultrasonography จะทำให้ได้

การวินิจฉัยถูกต้องมากขึ้น เพราะสามารถบอกขอบเขตการลุกลามของเซลล์มะเร็ง และบอกถึงการลุกลามไปยังกลุ่มต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ นอกจากนี้ต้องตรวจหาว่ามีการติดเชื้อ *H. pylori* หรือไม่ด้วยเสมอ

การตรวจค้น ด้วยรังสีวินิจฉัยนั้นไม่มีข้อจำกัดในการแปลผล เช่น การกลืนแป้งเอกซเรย์ เพราะอาจพบเพียง non specific various defect หรือการทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่องท้อง ซึ่งอาจให้ผลลบลวง ทำให้การกำหนดระยะของโรคคลาดเคลื่อนได้

นอกจากนี้ตรวจร่างกายต้องไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตนอกช่องท้อง ไม่มี ตับ/ม้าม โต เพื่อแยกจาก systemic lymphoma ผู้ป่วยบางรายอาจพบว่ามี ระดับ LDH หรือระดับ B2 microglobulin เพิ่มขึ้นได้

การกำหนดระยะโรค

ต้องแยกจาก systemic lymphoma เสมอ และต้องตรวจ indirect laryngoscope เพื่อดูว่ามี การกระจายไปที่ Waldeyer's ring ด้วยหรือไม่ร่วมกับการตรวจเอกซเรย์ปอด, เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง และการตรวจไขกระดูก

พยาธิกำเนิด

จากการศึกษาของ Watherspoon และคณะ พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย MALT lymphoma ที่กระเพาะอาหารมีสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *H. pylori*⁹ ซึ่งจะกระตุ้น T cell ที่อยู่บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม replication error repair (RER) phenotype ดังนั้นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหาร จึงมักจะเป็นเฉพาะที่ เพราะต้องอาศัยการกระตุ้น T cell ที่จำเพาะเจาะจง

ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหารระยะลุกลามที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่วกระเพาะอาหารนั้นคาดว่าต้องมีการเติบโตแพร่กระจายของเนื้อร้ายได้เอง⁹ จากการมีความผิดปกติในระดับพันธุกรรมโดยไม่ต้องอาศัย *H.*

pylori specific T cell

การเปลี่ยนแปลงทางจุลกายวิภาค จาก MALT lymphoma เป็น DLBCL พบว่าสัมพันธ์กับ t(6;14)(q21;q32) ซึ่งทำให้เกิด deregulation ของ cyclin D3 ปัจจุบันคาดว่า DLBCL ใน MALT lymphoma ที่กระเพาะ เป็น de novo DLBCL มากกว่าเกิดจาก transformation

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์ที่ไม่ดีของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหารขึ้นกับ international prognostic score (IPS) เช่นเดียวกับ NHL อื่นๆ แต่นอกจากนั้นยังขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็ง (> 5 cm.) และ การลุกลามของมะเร็งที่ผ่าน serosa และการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง

Azab และคณะ¹⁰ ทำการศึกษา จาก multivariate analysis ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหาร 106 คน พบว่าพยากรณ์โรคที่สำคัญขึ้นกับ

1. ระยะโรคทางคลินิก
2. การผ่าตัดออกได้สมบูรณ์เพียงใด
3. ระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยา

ระยะของโรค (Staging)

การจำแนกระยะของโรค มีหลายระบบ ที่นิยมใช้ดังในตารางที่ 2

การรักษา

Low grade gastric MALT lymphoma

ในกรณี ที่มีติดเชื้อ *H. pylori* การรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อกำจัด *H. pylori* เป็นสิ่งแรกที่ต้องทำการรักษาโดยวิธีอื่นๆ พบว่า ผลการรักษาไม่ต่างกัน จากการศึกษาผู้ป่วย low grade gastric lymphoma 93 รายในประเทศอิตาลีและสวิตเซอร์แลนด์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้าน Overall Survival และ Event Free

ตารางที่ 2

Ann Arbor staging system for primary GIT lymphoma

- IE- confined to the gastrointestinal tract
- IIE- involvement of single lymph node
- IIIE- tumor of GIT + spread above diaphragm
- IVIE- tumor of GIT + liver/marrow involvement

Musshoff modification for stage IIE lesion

- IIE1- involve regional lymph node only
- IIE2- involve extra regional lymph node

Blackledge staging system for primary GIT lymphoma

- IE- confined to the gastrointestinal tract, no serosal penetration, single primary site; multiple non contiguous lesions
- IIE- tumor extending into abdominal from primary site-nodal involvement
 - II 1 : local (gastric/mesenteric)
 - II 2 : distant (paraaortic/paracaval)
- IIIE- penetration of serosa to involve adjacent structures perforation/peritonitis
- IV- disseminated extranodal involvement or a gastro intestinal tract lesion with supradiaphragmatic nodal involvement

Survival ภายหลังการรักษาด้วยวิธีต่างๆ เช่น การให้ยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ *H. pylori* การให้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัด การฉายแสง หรือแม้กระทั่งการผ่าตัดร่วมกับการฉายแสง ปัจจุบันไม่แนะนำให้ทำ gastrectomy ยกเว้นใน

กรณีฉุกเฉินเช่น gastric perforation¹¹

Francesco และคณะ¹² ได้ติดตามผู้ป่วย primary gastric MALT lymphoma stage I ภายหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะต่อ *H. pylori* พบว่าผู้ป่วยน้อยกว่าครึ่งหนึ่งที่จะมี molecular remission โดยได้ติดตามผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเวลา 2 ปี และตรวจพบว่า B cell monoclonality ยังคงอยู่ แสดงว่าการกำจัดเชื้อนั้น อาจเพียงแค่น้อยๆ แต่ไม่สามารถกำจัด lymphoma clone ได้ ซึ่งการที่ยังสามารถตรวจพบ B cell monoclonality โดยวิธี PCR มีความสัมพันธ์กับโอกาสเสี่ยงที่โรคจะกลับเป็นใหม่

จากการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกา¹³ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 34 รายที่เป็น low grade gastric lymphoma (stage I, II) พบว่าการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ *H. pylori* ได้ผลดีที่สุด ในรายที่มีพยาธิสภาพระยะแรกๆ คือลักษณะรอยโรคจำกัดอยู่ที่ mucosa หรือ submucosa เท่านั้น จะได้ CR ประมาณร้อยละ 70 ในขณะที่ถ้ารอยโรคมี locally advanced แล้วการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะต่อ *H. pylori* จะได้ CR เพียงร้อยละ 35 ซึ่งการติดตามผลการรักษานั้นต้องประเมินด้วยการส่องกล้องและการตรวจชิ้นเนื้อประมาณสองเดือนหลังจากกำจัดเชื้อ *H. pylori* แล้ว และหลังจากนั้นต้องติดตามอย่างใกล้ชิดอีกระยะหนึ่งเพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ

Liu H และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองที่กระเพาะระยะแรกเริ่มจำนวน 111 คน ด้วยการให้ยาปฏิชีวนะต่อ *H. pylori* พบว่า 48 รายมี complete remission และ 63 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งจากการวิเคราะห์ชิ้นเนื้อที่กระเพาะด้วย RT-PCR พบว่าผู้ป่วย 42 ใน 63 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการกำจัดเชื้อ *H. pylori* นั้นตรวจพบว่ามี t(11;18):API2-MALT1 transcription ดังนั้นจึงน่าจะสรุปได้ว่า t(11;18)(q21;q21) gastric lymphoma นั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ *H. pylori*

การใช้รังสีรักษา นั้น เคยมีผู้ทำการศึกษาไว้เป็น trial ขนาดเล็ก (Schechter et al)¹⁵ โดยดูผลการรักษาด้วยฉายรังสีในผู้ป่วย 17 คน ที่เป็น gastric MALT lymphoma (ไม่พบการติดเชื้อ *H. pylori*) พบว่ามี CR ร้อยละ 100 โดยยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อและ EFS ร้อยละ 100 (ระยะเวลาการติดตามการรักษาเฉลี่ย 27 เดือน) จึงอาจสรุปได้ว่าการฉายรังสีสามารถใช้รักษา gastric MALT lymphoma ที่เป็นเฉพาะที่ได้ผลดี และสามารถรักษา มะเร็งต่อม้ำเหลืองที่กระเพาะอาหาร ระยะแรกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* ที่ไม่ตอบสนองด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ

กรณีที่เป็นมะเร็งขนาดใหญ่หรือมีพยาธิสภาพตลอดความหนาของกระเพาะ การรักษาด้วยการยาปฏิชีวนะต่อ *H. pylori* อย่างเดียวหรือการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวไม่พอเนื่องจากเนื้องอกขนาดใหญ่จะมี large cell transformation มากขึ้น การรักษาต้องใช้หลายๆ วิธีร่วมกัน เช่น

การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดซึ่งอาจใช้การฉายรังสีร่วมด้วยในกรณีที่ผลทางพยาธิไม่มี free margin

กรณีที่เป็น high grade gastric MALT lymphoma การให้ combined therapy ด้วย ยาเคมีบำบัด และการฉายแสง หรือการผ่าตัดเพื่อเป็นการควบคุมโรคเฉพาะที่จะให้ผลการรักษาดีขึ้น การให้ ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวในการรักษา มะเร็งต่อม้ำเหลืองที่กระเพาะที่มีก้อนขนาดใหญ่หรือมีการลุกลามตลอดผนังของกระเพาะอาหาร เคยมีรายงานการใช้ chlorambucil ในยุคก่อนแต่ยังไม่ มีข้อมูลมากพอที่จะให้ข้อสรุปได้ มี randomized control trial ของ Hammel ในปี 1995 ซึ่งเป็น randomized trial ได้ศึกษาการใช้ alkylating agent เพียงตัวเดียวในการรักษา MALT lymphomas โดยใช้ chlorambucil 6 mg/kg/day หรือ cyclosporine 100 mg/kg/day ศึกษาในผู้ป่วย 24 ราย (17 รายเป็น stage IE, 7 รายเป็น stage IV) ผลการรักษาหลัง 18

เดือนพบว่าได้ CR ร้อยละ 75 ผู้ป่วย 5/24 มีการกลับเป็นใหม่ (2 รายเป็น stage I, 3 รายเป็น stage IV) โดยมีการกลับเป็นใหม่อยู่ในช่วง 12-96 เดือนหลังการรักษา ผู้ป่วย 1/24 รายมี large cell transformation, มีโอกาสรอดชีวิต 5 ปีเป็น ร้อยละ 75 และ EFS ร้อยละ 50

ได้มีการศึกษา ของ IELSG ซึ่งเป็น phase II study ของการใช้ Rituximab รักษา MALT lymphoma พบว่ามีการตอบสนองดีพอควร (ร้อยละ 71) ซึ่งปัจจุบันงานวิจัยนี้กำลังทำการศึกษาต่อโดย Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัดเพื่อติดตามผลการรักษาต่อไป

กล่าวโดยสรุปคือ ผู้ป่วยที่มี low grade GI MALT lymphoma หากได้รับการวินิจฉัย ภายหลังจากทำการผ่าตัดควรให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย หรืออาจให้การฉายแสง ถ้าหากผลชิ้นเนื้อไม่มี free margin เพราะจะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

Intermediate or high grade gastric MALT lymphoma

ควรให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง

หลังผ่าตัดควรให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย (ด้วยการฉายรังสีหาก positive margin) ซึ่งระยะเวลาที่ให้ ยาเคมีบำบัดจะให้หลังการผ่าตัดประมาณ 7 วัน เพื่อรอให้แผลติดดีก่อน แต่ไม่ควรรอนานกว่านี้เพราะจะทำให้มีการกลับเป็นใหม่ของโรคได้

สรุปคือ ในผู้ป่วยที่มี high grade gastric MALT lymphoma ถึงแม้จะเป็นเฉพาะที่ ควรให้ยาเคมีบำบัดแบบผสม การให้ local control ด้วยการฉายแสงหรือการผ่าตัดควรตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด

มะเร็งต่อม้ำเหลืองที่กระเพาะอาหาร และการผ่าตัด

ในยุคก่อน มักจะให้การรักษา มะเร็งต่อม้ำเหลืองที่กระเพาะอาหารโดยการทำ partial หรือ total gastrectomy ตามด้วยการฉายรังสีหรือการให้ยาเคมีบำบัด เพราะพบว่า การผ่าตัดอย่างเดียวให้ผลการรักษาไม่ดี แต่

หากดูจากพยาธิสภาพของ MALT lymphoma ซึ่งเป็น multifocal disease แล้ว การที่จะทำผ่าตัดเพื่อให้ได้ clear excision margin จึงเป็นไปได้ยาก ส่วนการทำ total gastrectomy ไปเลยนั้นจะเพิ่ม cure rate ได้ แต่ก็เพิ่ม morbidity และ mortality ให้ผู้ป่วยเช่นกัน โดยมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดประมาณร้อยละ 2.3-25 ซึ่งจะเพิ่มมากขึ้นในรายที่ทำ palliative procedures

ในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนอยู่น้อยมากที่อ้างว่าการทำผ่าตัด debulging มีประโยชน์ เพราะประโยชน์ที่จะได้จากการผ่าตัด ขึ้นกับว่าสามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังต้องได้รับความเสี่ยงจากการผ่าตัดอีกด้วย

ในแง่ของการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออกก่อนการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดการเกิดภาวะทะเลระหว่าง การให้ยานั้นยังไม่ได้ข้อสรุปแน่ชัดว่าจำเป็นหรือไม่เพราะการเกิดภาวะทะเลระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดพบได้ไม่บ่อย

Maor และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่เป็นเฉพาะที่ที่ระยะ 34 ราย (MD Anderson Hospital) โดยให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (CHOP Bleo) ตามด้วยการฉายแสงเฉพาะที่ (4,000 cGy) ผลของการรักษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะทะเลหรือเลือดออกในกระเพาะในระหว่างการรักษาเลย ดังนั้นจึงสามารถลด morbidity ที่จะเกิดจากการทำผ่าตัดกระเพาะอาหารได้ จึงอาจสรุปได้ว่า การผ่าตัดที่กระเพาะตั้งแต่ระยะแรกอาจเป็นสิ่งที่ไม่จำเป็น

MALT lymphoma ของลำไส้เล็ก

มีชื่อเรียกอีกอย่างว่า IPSID (immunoproliferative small intestine disease) พบมากในแถบ mediterranean basin จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างว่า Mediteranian lymphoma พบในผู้ป่วยช่วงอายุประมาณ 15-40 ปี และสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคทางพยาธิ

วิทยาพบมี lymphocyte และ plasma cell infiltrate อยู่ในชั้น mucosa ของลำไส้เล็ก ในบางรายอาจมีการเปลี่ยนแปลงของ cell เป็น immunoblastic lymphoma หรือ NHL ชนิด diffuse large cell type ได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย AIDS

สาเหตุพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะทางสุขอนามัย และภาวะทุโภชนาการเรื้อรัง ซึ่งจะมี ความชุกของภาวะการติดเชื้อพยาธิและลำไส้อักเสบติดเชื้อได้บ่อย โดยเชื่อว่า ลำไส้อักเสบติดเชื้อและการเพิ่มขึ้นของ bowel flora จะกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของ lymphocyte ที่สร้าง IgA ใน lamina propria ของลำไส้เล็กประกอบกับมีการลดลงของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งจะทำให้การทำหน้าที่ของ phagocytic cell ลดลง และการมีกระตุ้นของ antigen อย่างต่อเนื่อง ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่สร้าง IgA ซึ่งเชื่อว่า IPSID เป็นขบวนการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มแรกซึ่งสามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ ในปัจจุบันยังไม่สามารถจำแนกชนิดของตัวกระตุ้นได้ชัดเจนว่าเป็นเชื้อโรคชนิดใดหรือสารประกอบอาหารชนิดใด ตำแหน่งที่เกิดโรคจะพบในบริเวณ peyer's patch และ mesenteric lymph nodes เป็นส่วนใหญ่

ระยะของโรค (Staging) : IPSID นั้นมี staging system หลายแบบเช่นตัวอย่างในตารางที่ 3

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะที่แนะนำเป็นมาตรฐาน แต่โดยทั่วไปในระยะแรกเช่น Galian stage A หรือ Salem stage 0 มักจะเริ่มต้นรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างเดียว เช่น tetracycline หรือ metronidazole และ ampicillin เป็นเวลา 6 เดือน แต่ถ้าการให้ยาปฏิชีวนะอย่างเดียวไม่ได้ผล อาจให้การรักษาด้วย ยาเคมีบำบัด โดยแนะนำให้ใช้เป็น anthracycline containing regimens ซึ่งจะให้อัตราการตอบสนองสูงสุด

ตารางที่ 3

Galian staging system

Stage	Small intestine	Lymph nodes
A	lymphoplasmacyte infiltration of lamina propria; variable villous atrophy	plasmacyte infiltration; nodal architecture generally preserve
B	atypical lymphoplasmacytes or plasmacyte with immunoblast-like cells with extension to at least submucosa; subtotal villous atrophy	atypical plasmacyte infiltrate with immunoblast-like cell; subtotal or total effacement of nodal architecture
C	frankly malignant invasion through entire intestinal wall	malignant effacement of entire lymph nodes

Salem staging system; (reflect anatomical extent of disease)

Stage	Definition
O	diffuse benign-appearing mucosal cellular infiltrate with a heavy chain protein and no evidence of lymphoma by staging laparotomy
I	malignant lymphoma in either the intestine or in the mesenteric LN but not in both
II	malignant lymphoma in both intestine and mesenteric LN
III	involvement of retroperitoneal or extra-abdominal LN
IV	involvement of non-contiguous tissues

แต่ยกเว้น immunoblastic subtype ของ IPSID ซึ่งจะมี CR ประมาณร้อยละ 50 จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยการฉายแสงนั้นยังไม่มีการศึกษาที่เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ ที่จะบอกถึงผลการรักษาด้วยฉายแสง มีการศึกษาของ Lewin และคณะ ในปี ค.ศ. 1976 ที่เป็น trial ขนาดเล็กซึ่งดูผลการรักษาด้วยการฉายแสงในผู้ป่วย 9 ราย ที่รักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด (sequential single agent หรือการให้ยาร่วมกันระหว่าง cyclophosphamide, nitrogen mustard, vincristine, prednisolone) เปรียบเทียบกับการให้การฉายแสง อย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้ฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัดมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง > 2.75 Gy (เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง < 2.0 Gy) แต่ไม่ได้กล่าวถึง อัตราการตอบสนองหรือ ระยะเวลาในการตอบสนอง

การผ่าตัดมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยในในระยะแรกที่มีการวินิจฉัยยังไม่แน่นอนหรือเพื่อ บอกระยะของโรค เพราะการผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกเพื่อหวังผลการรักษาให้หายขาดนั้นเป็นไปได้เนื่องจากพยากรณ์ภาพของโรคเป็นหลายตำแหน่งตลอดความยาวของลำไส้เล็ก แต่มีบางกลุ่มแนะนำให้ทำ การผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออก กรณีที่เป็น bulky transmural disease ก่อนให้ยาเคมีบำบัด แต่รอยโรคเช่นนี้พบไม่บ่อยใน IPSID

MALT lymphoma ของปอด

พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด และพบประมาณร้อยละ 4 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดนอกต่อมน้ำเหลือง ลักษณะ MALT tissue ในปอด หรือ bronchial associated lymphoid tissue (BALT) มักพบว่ามีเปลี่ยนแปลงมาจากภาวะการติดเชื้อเรื้อรังหรือ connective tissue disease เช่น

rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมักพบผู้ป่วยที่อายุมากโดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย การเกิดโรคไม่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ อาการแสดง อาจจะไม่มีอาการหรือมีอาการทางปอดแต่ไม่มีลักษณะจำเพาะ ส่วนใหญ่มักไม่มี B symptoms ตรวจทางรังสีวินิจฉัยพบ lung nodule ได้ตั้งแต่ 1 ตำแหน่งขึ้นไปในปอดทั้งสองข้าง ตรวจเลือดอาจพบ monoclonal gammopathy (ส่วนใหญ่เป็น Ig M) ได้ ซึ่งภาวะ paraproteinemia นี้ อาจไม่มีอาการแสดงชัดเจนหรืออาจพบมี mixed cryoglobulinemia, vasculitis และ peripheral neuropathy ได้

พยาธิสภาพจะจำกัดอยู่เฉพาะในปอด mediastinum หรือ hilar lymph node จะพบลักษณะทางจุลกายวิภาคเป็นเซลล์ที่มีลักษณะหลากหลายชนิดกระจายเป็นกลุ่มรอบ follicle ประกอบด้วย small lymphocyte, plasma cell, monocytoic cell และ transformed large lymphocytes มี lymphoepithelial lesion ในเยื่อหุหลอดลม อาจพบ Dutcher bodies ซึ่งเป็น intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions ได้ใน lymphocyte และ plasma cell ในบางตำแหน่ง อาจพบเซลล์ที่กำลังมีการแบ่งตัว ปัญหาในการวินิจฉัยอยู่ที่การแยกจากภาวะ reactive process ซึ่งอาจมีลักษณะทางจุลกายวิภาคคล้ายคลึงกันได้ โดยเฉพาะในรายที่ได้ตัวอย่างชิ้นเนื้อซึ่งนำมาตรวจน้อยเกินไป ในกรณีนี้การตรวจโดย flow cytometric immunophenotypic analysis จะช่วยแยกได้เพราะจะตรวจพบลักษณะทาง immunophenotype ที่จำเพาะของ MALT- type lymphoma คือ CD5-, CD10-, CD19+, CD43+/- ซึ่งจะต่างจาก SLL ซึ่งมี CD5+, CD10-, CD19+, CD43+ และต่างจาก follicular lymphoma ที่มี CD5-, CD10+, CD19+, CD43- โดยทั่วไปแล้ว MALT lymphoma ที่ปอดมีพยากรณ์โรคที่ดี มีการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ขึ้นกับ systemic symptoms, ขอบเขตของโรคหรือการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง

การรักษาจะพิจารณาจาก performance status,

อาการแสดง และ ระยะของโรค ในรายที่ไม่มีอาการ อาจเพียงแค่สังเกตอาการและติดตามการดำเนินโรคก็พอ หรือเป็นการติดตามภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด lung nodules ออกในกรณีที่เป็นเฉพาะที่ หรืออาจพิจารณาให้ chlorambucil รับประทานทุกวัน เป็นทางเลือกอย่างหนึ่งในรายที่เป็นเฉพาะที่ แต่ถ้าเป็นก้อนใหญ่ อาจต้องให้เป็น CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) มีรายงานการฉายแสง ในการรักษาแต่ยังมีการศึกษาอยู่น้อย จากการศึกษาพบว่ามีการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 94 และมี การกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

MALT lymphoma ของต่อมไทรอยด์

พบประมาณร้อยละ 3 ของ extra nodal lymphomas อุบัติการณ์จะมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการต่อมไทรอยด์โต ลักษณะเป็นก้อนโตเร็วและสีต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโต อาจมีการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงเช่นหลอดเสียงหรือหลอดอาหารได้โดยพยาธิสภาพมักเป็นเฉพาะที่ จากการศึกษพบว่ามีความสัมพันธ์กับ Hashimoto thyroiditis สำหรับการรักษาแนะนำให้เป็นการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด พบมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 75 ในรายที่เป็น low grade tumors

MALT lymphoma ของต่อมน้ำลาย

อุบัติการณ์พบบ่อยในผู้หญิงที่อายุมากกว่า 50 ปี ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ parotid gland โดยพบราวร้อยละ 80 ส่วนใน submandibular gland พบรองลงมา ผู้ป่วยมักจะมาด้วยมีอาการบวมโตของต่อมน้ำลาย โดยไม่มีอาการอื่นร่วมด้วย จากการศึกษาพบว่า การเกิดโรคสัมพันธ์กับ Sjogren syndrome หรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่นๆ โดยในรายที่เป็น Sjogren syndrome พบว่า MALT lymphoma ของต่อมน้ำลายสัมพันธ์กับ myoepithelial sialadinitis (MESA) ซึ่งเป็น reactive salivary gland lymphoid infiltration และอาจมี

clonal B cell expansion จากการที่เซลล์ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนร่วมกับปัจจัยบางประการซึ่งชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งเช่น trisomy 3 หรือ p53 mutation ซึ่งสัมพันธ์กับการลุกลามของโรคจากการตรวจทางพยาธิของ MALT lymphoma ได้ โดยมักจะเป็น low grade tumor ซึ่งต้องแยกจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดจากต่อมน้ำเหลืองที่ใกล้เคียงกับต่อมน้ำลาย ซึ่งเป็น B cell lymphoma ชนิดอื่น

การรักษาไม่แนะนำให้ใช้เป็นเคมีบำบัดแต่ควรให้รังสีรักษา ซึ่งสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ กรณีโรคไม่ลุกลามมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี รวบรวมอยู่ 70-80 แต่พบว่ามีการกลับเป็นใหม่ในที่อื่นๆ ได้บ่อย

MALT lymphoma ของต่อมน้ำตา

ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการ ต่อมน้ำตาบวมโต และ มีความผิดปกติในการกลอกตาโดยพบว่าเป็นทั้งสองข้างได้ รวบรวมอยู่ 10-15 ส่วนใหญ่จะเป็น low grade disease (stage I, localized disease) การวินิจฉัยอาศัยผลการตรวจชิ้นเนื้อ, เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (MRI, CT) หรือการตรวจอัลตราซาวด์

การรักษาโดยทั่วไปใช้ การฉายแสงเป็น tumor control แต่ถ้าใช้ปริมาณรังสีมากกว่า 40 cGy ขึ้นไปจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cataracts, keratitis, sicca syndrome และมีการทำลาย optic nerve/retina ได้ ในปัจจุบันได้มีการศึกษาและนำ Interferon มาใช้ในการรักษาโดยให้เป็น local IFN ซึ่งในอนาคตอาจถูกใช้เป็น first line therapy

MALT lymphoma ของเต้านม

พบรวบรวมอยู่ 2 ของ NHL โดยพบมากในผู้ป่วยที่อายุ 60 ปี ขึ้นไปจากอุบัติเหตุการ พบบ่อยตรงบริเวณ upper outer quadrant (ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย) การรักษาควรกวาดน้ำไขสันหลังด้วยเสมอโดยเฉพาะใน higher grade tumor เพราะมีการลุกลามเข้าสู่ระบบ

ประสาทส่วนกลางได้บ่อย แนะนำให้ใช้การฉายรังสีเฉพาะที่หรือการผ่าตัดเฉพาะที่ในการรักษา แต่ไม่แนะนำให้ทำ mastectomy

เอกสารอ้างอิง

1. Fung YC. *Atlas of clinical oncology : Malignant lymphomas*, 2002:126-34.
2. Wright HD. *The Non-Hodgkin's Lymphomas: Second Edition*, 1997: 495-511.
3. Franco C, et al. *MALT Lymphomas : Hematology*, 2001:241-53.
4. Dierlamm J, Beans M, Stefanova-Ouzounova M, Hinz K, Wlodarska I, Maes B. *Detection of t(11;18) (q21;q21) by interphase fluorescence in situ hybridization using API2 and MLT specific probes. Blood* 2000;96:2215-8.
5. Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Hamoudi R, Bearzi I. *T(1;18)(q21;21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood* 2001;98:1182-7.
6. Maes B, Demunter A, Peeters B, De Wolf-Peeters C. *BCL10 mutation does not represent an important pathogenetic mechanism in gastric MALT- type lymphoma and the presence of the API2-MALT fusion is associated with aberrant nuclear BCL10 expression. Blood* 2002;99:1398-404.
7. Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G. *Gastric marginal zone B cell lymphoma of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood* 2002;99:3-9.
8. Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, Isaacson PG. *Cytogenetic study of B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer Genet Cytogenet* 1992;58:35-8.
9. Isaacson PG. *Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. Ann Oncol* 1999;10:637-45.
10. Azab MB, Henry-Amaer M, Rougier P, et al. *Prognostic factors in primary gastrointestinal non Hodgkin's lymphoma. Cancer* 1989;64:1208-17.
11. Jason C. *Treatment of gastric lymphoma. P&S Medical Review* 1993;1:1-6.
12. Bertoni F, Conconi A, Capella C, Motta T, Giardini R,

- Ponsoni M. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002;99:2541-4.
13. Weston AP, Benerjee SK, Horvat RT, Zoubine MN, Campbell DR, Cherian R. Prospective long-term endoscopic and histologic follow-up of gastric lymphoproliferative disease of early stage IE low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue type following *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Int J Oncol* 1999;15:899-907.
 14. Liu H, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphoma that will not response to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-94.
 15. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-21.
 16. Zucca E, Roggero E, Traulle C, et al. Early interim report of the LY03 randomised cooperative trial of observation vs chlorambucil after anti *Helicobacter* therapy in low-grade gastric lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 3):25.
 17. Solidoro A, Payet C, Sanchez-Liton J, et al. Gastric lymphom: Chemotherapy as a primary treatment. *Semin Surg Oncol* 1990;6:218-25
 18. Annarita C, Catherine T, Giovani M, Andres F, Liliana D, Fedro P, et al. IELSG phase II study of rituximab in MALT lymphoma: final result abstract in ASCO 2002; No.1067
 19. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, et al. Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Onco* 1990;8:266-71
 20. Salem AP, Jones VD. Treatment of malignant neoplasms of the mucosa-associated lymphoid tissues. *The Non-Hodgkin's lymphomas* 1997;2:1989-95.
 21. Shilpa AR, Prakash PH, Pinky T. Mucosa Associated Lymphoid Tumour (MALT) of the Ileum. *Bombay Hospital Journal* 1999;41:349.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. ข้อใดไม่ใช่ Marginal zone B-cell lymphoma
 - A. gastric MALT lymphoma
 - B. non gastric MALT lymphoma
 - C. splenic marginal zone B-cell lymphoma
 - D. monocytoid B-cell lymphoma
 - E. follicular lymphoma
2. MALT lymphoma พบที่ตำแหน่งใดมากที่สุด
 - A. กระเพาะอาหาร
 - B. ปอด
 - C. ต่อมธัยรอยด์
 - D. ต่อมน้ำลาย
 - E. ต่อมน้ำตา
3. ข้อใดเป็นลักษณะทางจุลกายวิภาคของ MALT lymphoma
 - A. พบ centrocyte like cell อยู่ใน marginal zone
 - B. พบลักษณะ prominent reactive germinal center
 - C. พบ lymphoepithelial lesion
 - D. เห็นลักษณะ follicular colonization ได้
 - E. ถูกทุกข้อ
4. ข้อใดเป็น immunophenotype ของ MALT lymphoma
 - A. positive ต่อ CD19, 20, 22, 79a
 - B. negative ต่อ CD 5, 10, 23
 - C. negative ต่อ CD19, 20, 22, 79a
 - D. positive ต่อ CD 5, 10, 23
 - E. A และ B
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการรักษา gastric MALT lymphoma โดยการให้ antibiotic against *H. pylori*
 - A. สามารถ eradicate lymphoma clone ได้หมด
 - B. ได้ผลการรักษาดีที่สุดในรายที่มี early lesion
 - C. สามารถทำให้เกิด molecular remission ได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่
 - D. มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงถ้าตรวจพบ t(11;18) ด้วย
 - E. ไม่มีข้อใดถูก