



## บทที่ 2

### โรคมะเร็งเม็ดเลือดในไขกระดูกชนิด Plasma cell (Plasma cell disorders)

โรคความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Plasma-cell proliferative disorder) หมายถึง โรคที่เกิดจากการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวมากผิดปกติ (Proliferation) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Single clone of Plasma cells) ซึ่งทำให้เพิ่มการสร้างเอ็มโปรตีนในเลือดของผู้ป่วย (Monoclonal protein) โดยสามารถแบ่งชนิดของโรคตาม The International Myeloma Working Group [1] ได้ดังตารางที่ 2.1 ดังนี้

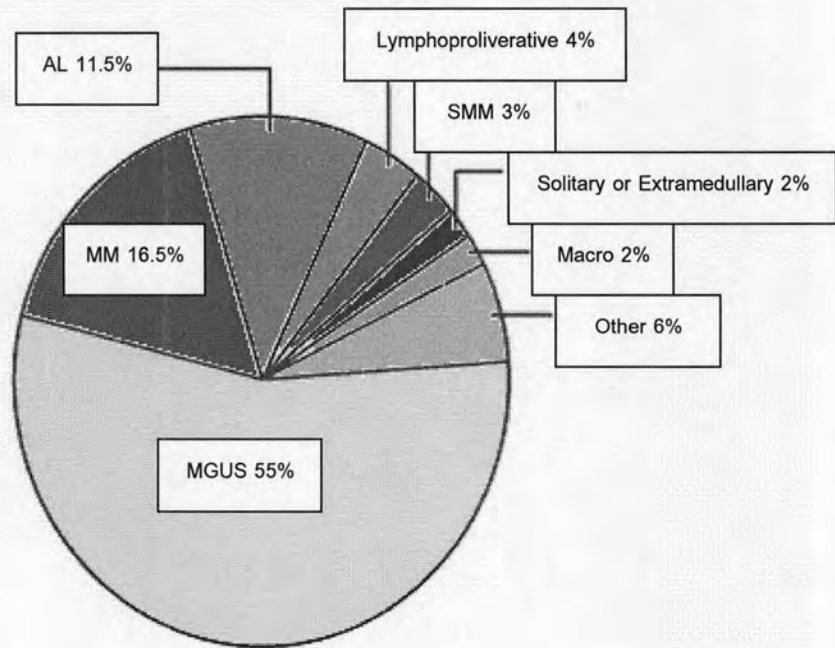
ตารางที่ 2.1 Classification of plasma-cell proliferative disorders. [1, 2]

- I. Monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS)
  - A. Benign (IgG, IgA, IgD, IgM, and, rarely, free light chains)
  - B. Associated neoplasms or other diseases not known to produce monoclonal proteins
  - C. Biclinal and triclinal gammopathies
  - D. Idiopathic Bence Jones proteinuria
- II. Malignant monoclonal gammopathies
  - A. Multiple myeloma (IgG, IgA, IgD, IgE, and free light chains)
    - 1. Symptomatic multiple myeloma
    - 2. Smoldering multiple myeloma
    - 3. Plasma-cell leukemia
    - 4. Non-secretory myeloma
    - 5. IgD myeloma
    - 6. POEMS syndrome: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes (osteosclerotic myeloma)
    - 7. Solitary plasmacytoma of bone
    - 8. Extramedullary plasmacytoma

ตารางที่ 2.1 Classification of plasma-cell proliferative disorders. (Continued) [1, 2]

<p>B. Malignant lymphoproliferative disorders</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Waldenstrom's macroglobulinemia</li> <li>2. Malignant lymphoma</li> <li>3. Chronic lymphocytic leukemia</li> </ol> <p>III. Heavy-chain diseases (HCDs)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. gHCD</li> <li>B. aHCD</li> <li>C. mHCD</li> </ol> <p>IV. Cryoglobulinemia</p> <p>V. Primary amyloidosis (AL)</p>
---

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยกลุ่ม Mayo Clinic ในปี ค.ศ. 2006 พบว่าในผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์จำนวน 1,684 คน สามารถให้การวินิจฉัยเป็นภาวะมีเอ็มโปรตีนในเลือดโดยที่ยังไม่ทราบความสำคัญ (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) จำนวน 921 คนหรือร้อยละ 55, โรค Multiple myeloma (MM) จำนวน 276 คนหรือร้อยละ 16.5, โรค Primary amyloidosis จำนวน 194 คนหรือร้อยละ 11.5, โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาชนิด lymphoproliferative disorders จำนวน 62 คนหรือร้อยละ 4, โรค Smoldering multiple myeloma (SMM) จำนวน 57 คนหรือร้อยละ 3, โรค Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) จำนวน 36 คนหรือร้อยละ 2, โรค solitary หรือ extramedullary plasmacytoma จำนวน 35 คนหรือร้อยละ 2 และอื่น ๆ อีกจำนวน 103 คนหรือร้อยละ 6 ดังรูปที่ 2.1 [2]



รูปที่ 2.1 ชนิดของผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Plasma-cell proliferative disorder) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

### ภาวะมีเอ็มโปรตีนในเลือดโดยที่ยังไม่ทราบความสำคัญ [1]

(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS)

ภาวะมีเอ็มโปรตีนในเลือดโดยที่ยังไม่ทราบความสำคัญ (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) คือ ภาวะที่ตรวจพบเอ็มโปรตีนในเลือด (Monoclonal protein) ในปริมาณน้อยกว่า 30 g/dl โดยที่ไม่มีหลักฐานของการเกิดโรคมะเร็งของเม็ดเลือดชนิดมัลติโลมา (Multiple myeloma), โรค amyloidosis, โรค Waldenstrom's macroglobulinemia หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ โดยภาวะมีเอ็มโปรตีนในเลือดโดยที่ยังไม่ทราบความสำคัญ (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) ถือเป็นกลุ่มโรคที่มีจำนวนมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Plasma-cell proliferative disorder) โดยสามารถวินิจฉัยโดยอาศัยตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ International Myeloma Working Group ได้ ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) [1]

ผู้ป่วยต้องสามารถเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

- ปริมาณเอ็มโปรตีน (Monoclonal protein) ในซีรัมน้อยกว่า 30 g/L
- ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Plasma cell) ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 10
- ไม่พบอาการอื่น ๆ ของ Multiple myeloma (End organ damage) เช่น ภาวะซีด, ภาวะไตวาย, ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและ Lytic bone lesion เป็นต้น

กลไกการเกิดโรค *Multiple myeloma* หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในประชากรที่มีภาวะ *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)* [3, 4]

ภาวะ MGUS มีความสำคัญเนื่องจากสามารถพัฒนากลายเป็นโรค *Multiple myeloma* หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ ได้ประมาณร้อยละ 1 ต่อปี [4] โดยกลไกของการเกิดโรคนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามลักษณะทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประชากรที่มีภาวะ MGUS คือ IgH (14q32) translocation พบประมาณร้อยละ 46 [5] โดยส่วนมากของประชากรที่มีภาวะ MGUS จะพบเป็น t(14;16)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32) และ t(14;16)(q13;q23) ซึ่ง IgH (14q32) translocation เหล่านี้ทำให้เกิดความผิดปกติในการแสดงออกของ oncogene ต่าง ๆ เช่น cyclin D1 (11q13), c-maf (16q23), FGFR3/MMSET (fibroblastic growth factor receptor 3/MM SET domain) (4p16.3) และ cyclin D3 (6p21) นอกจากนี้แล้วยังสามารถพบความผิดปกติชนิด deletion of chromosome 13, K-RAS และ N-RAS mutation ได้อีกด้วย

ในประชากรที่มีภาวะ MGUS พบว่ามีความผิดปกติของ Toll-like receptors (TLR) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกลไกที่ B lymphocyte ใช้ในการ recognize เชื้อโรคและใช้ในกลไก pathogen-associated molecular patterns (PAMP) เพื่อเริ่มต้นกระบวนการ host-defense response นอกจากนี้ยังพบว่า TLR-specific ligands ยังเป็นสาเหตุให้ Myeloma cell เจริญเติบโต และยังคงตรวจพบความผิดปกติของ interleukine-6 ซึ่งเป็น growth factor หลักของ plasma cell และมี overexpression ของ CD126 (Interleukin-6 receptor alpha-chain) ในประชากรที่มีภาวะ MGUS

การเกิดโรค *Multiple myeloma* ในประชากรที่มีภาวะ MGUS นั้นจำเป็นต้องเกิดการกระตุ้นการทำงาน osteoclast และการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ osteoblast เพื่อให้เกิดรอยโรคที่กระดูก (bone

lesion) ซึ่งการกระตุ้นการทำงานของ osteoclast นี้เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ cytokine ต่าง ๆ เช่น receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) และ macrophage inflammatory protein 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )

การเกิดโรค Multiple myeloma ในประชากรที่มีภาวะ MGUS จะเกิดเนื่องจากการสูญเสีย endogenous angiogenesis inhibitor จากการศึกษาของ Kumar S. และคณะ [6] พบว่า serum ของประชากรที่มีภาวะ MGUS ร้อยละ 63 ตรวจพบการยับยั้ง angiogenesis ซึ่งในประชากรโรค Multiple myeloma สามารถตรวจพบได้เพียงร้อยละ 4 และในประชากรโรค Smouldering multiple myeloma สามารถตรวจพบได้เพียงร้อยละ 43

ปัจจัยที่เป็น Predictor ของการเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในประชากรที่มีภาวะ Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) [3, 7]

ปริมาณของเอ็มโปรตีน (Monoclonal protein)

โอกาสเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในประชากรที่มีภาวะ MGUS ซึ่งมีระดับปริมาณของเอ็มโปรตีนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 g/L เป็น 2 เท่าของประชากรที่มีภาวะ MGUS ที่มีระดับปริมาณของเอ็มโปรตีนในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 g/L ในกรณีที่มีระดับปริมาณของเอ็มโปรตีนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 g/L จะมีอัตราเสี่ยงสูงเป็น 4.6 เท่าของประชากรที่มีภาวะ MGUS ที่มีระดับปริมาณของเอ็มโปรตีนในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 g/dL

ชนิดของ immunoglobulin

ประชากรที่มีภาวะ MGUS ซึ่งมีชนิดของเอ็มโปรตีน (Monoclonal protein) ที่ไม่ใช่ IgG จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามากกว่าผู้ที่มีเอ็มโปรตีนชนิด IgG

จำนวนของเซลล์พลาสมาในไขกระดูก

ประชากรที่มีภาวะ MGUS ซึ่งมีปริมาณเซลล์พลาสมาในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 10 มีโอกาสที่จะเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณร้อยละ 6.6 ในขณะที่ประชากรที่



มีภาวะ MGUS ซึ่งมีปริมาณเซลล์พลาสมาในไขกระดูกร้อยละ 10 - 30 มีโอกาสที่จะเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณร้อยละ 37

Abnormal Serum free light chain ratio (Serum FLC ratio)

ในประชากรที่มีภาวะ MGUS ซึ่งตรวจพบความผิดปกติของ Serum FLC ratio มีโอกาสที่จะเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา มากกว่าในกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของ Serum FLC ratio โดย Hazard ratio เท่ากับ 3.5 ( $P < 0.001$ )

อายุขัยเฉลี่ยของประชากรที่มีภาวะ *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)*

จากการศึกษาของ Robert A. Kyle และคณะ [8] ซึ่งได้ทำการศึกษาดูตามประชากรที่มีภาวะ MGUS 241 คนเทียบกับประชากรปกติที่มีเพศและอายุเท่ากับ (Age and sex-adjusted) แล้วพบว่าค่ามัธยฐานของอายุขัยในประชากรที่มีภาวะ MGUS เท่ากับ 13.7 ปีเทียบกับประชากรปกติเท่ากับ 15.5 ปี

**การรักษา [3]**

ประชากรที่มี MGUS ควรได้รับการตรวจ Serum protein electrophoresis ซ้ำภายในระยะเวลา 3-6 เดือน ถ้าผลการตรวจยังคงปกติและผู้ป่วยไม่มีอาการของโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ และมีเอ็มโปรตีนในเลือดน้อยกว่า 1.5 g/dL เป็นชนิด IgG และผลการตรวจ Serum FLC ratio ปกติ ควรได้รับการตรวจติดตามโดยวิธี Serum protein electrophoresis ทุก 2-3 ปี

ส่วนผู้ป่วยมี Monoclonal protein มากกว่า 15 g/L หรือมี Monoclonal protein ชนิด IgA หรือ IgM หรือมีความผิดปกติของ Serum FLC ratio ควรได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อดูปริมาณเซลล์พลาสมาและตรวจโครโมโซมในไขกระดูก ในกรณีที่เป็น IgM monoclonal protein ควรได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT-scan) บริเวณช่องท้องเพื่อตรวจหาต่อมน้ำเหลืองในบริเวณหลังช่องท้องด้วย ถ้าผลการตรวจปกติควรต้องตรวจติดตามผู้ป่วยด้วย Serum protein electrophoresis ซ้ำทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ครั้งและหลังจากนั้นให้ตรวจติดตามโดย Serum protein electrophoresis ทุกปี

### โรค Smouldering multiple myeloma (Asymptomatic myeloma) [1]

โรค smouldering multiple myeloma (asymptomatic myeloma) หมายถึง ผู้ป่วยโรค multiple myeloma ที่ไม่พบอาการต่าง ๆ ของโรค (end organ damage) เช่น ภาวะซีด, ภาวะไตวาย, ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและ lytic bone lesion เป็นต้น แต่สามารถตรวจพบเอ็มโปรตีนในเลือดและมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ International Myeloma Working Group ในตารางที่ 2.3

#### ตารางที่ 2.3 Smouldering multiple myeloma (Asymptomatic myeloma) [1]

ผู้ป่วยต้องสามารถเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

- ปริมาณเอ็มโปรตีน (Monoclonal protein) ในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 30 g/L และ/หรือ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Plasma cell) ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10
- ไม่พบอาการอื่น ๆ ของ Multiple myeloma (End organ damage) เช่น ภาวะซีด, ภาวะไตวาย, ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและ Lytic bone lesion

### โรค Symptomatic multiple myeloma (Multiple myeloma, MM) [1, 9]

โรค Symptomatic multiple myeloma (Multiple myeloma, MM) หมายถึง โรคที่เกิดจากความผิดปกติของการเจริญเติบโตของ Single clone ของเซลล์พลาสมาในไขกระดูก ซึ่งทำให้การผลิตเอ็มโปรตีนในเลือดเพิ่มขึ้นในปริมาณมาก จากความผิดปกติดังที่ได้กล่าวมานี้ทำให้ตรวจพบอาการผิดปกติ (end organ damage) ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ (hypercalcemia), ภาวะไตวาย (renal failure), ภาวะซีด (anemia), พบรอยโรคที่กระดูก (bone lesion) ทั้งชนิด lytic lesion, osteoporosis หรือ compression fracture และอาการอื่น ๆ เช่น ภาวะ hyperviscosity, amyloidosis หรือการติดเชื้อแบคทีเรียมากกว่า 2 ครั้งในเวลา 12 เดือน เป็นต้น นอกจากลักษณะอาการทางคลินิกแล้วยังสามารถตรวจพบความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ดังตารางที่ 2.4 [10]

ตารางที่ 2.4 ลักษณะอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ [10]

ลักษณะอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ [10]	จำนวนผู้ป่วยที่พบความผิดปกติ (%)
Anemia <12 g/100 ml	72
Bone lesions (lytic lesions, pathologic fractures or severe osteopenia)	80
Renal failure (serum creatinine $\geq$ 2 mg/100 ml)	19
Hypercalcemia ( $\geq$ 11 mg/100 ml)	13
Monoclonal protein on serum protein electrophoresis	82
Monoclonal protein on serum protein immunofixation	93
Monoclonal protein on serum plus urine protein immunofixation (or serum immunofixation plus serum free light chain assay)	97
Type of M protein	
IgG	52
IgA	21
Light chain only	16
Increased $\geq$ 10% clonal bone marrow plasma cells	96

การวินิจฉัยโรค Symptomatic multiple myeloma ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ International Myeloma Working Group ในตารางที่ 2.5



## ตารางที่ 2.5 Symptomatic multiple myeloma [1, 11]

ผู้ป่วยต้องสามารถเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้

- ตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (Clonal plasma cell) ในไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10
- ตรวจพบเอ็มโปรตีน (Monoclonal protein) ในซีรัมและ/หรือในปัสสาวะ (ยกเว้นในผู้ป่วยชนิด Non-secretory multiple myeloma)
- พบอาการอื่น ๆ ของ Multiple myeloma (End organ damage) ดังนี้
  - Hypercalcemia: serum calcium  $\geq$  11.5 mg/100 ml or
  - Renal insufficiency: serum creatinine  $>$ 1.73 mmol/l)
  - Anemia: normochromic, normocytic with a hemoglobin value of  $>$ 2 g/100 ml below the lower limit of normal or a hemoglobin value  $<$ 10 g/100 ml

Bone lesions: lytic lesions, severe osteopenia or pathologic fractures