

โรค HODGKIN ซึ่งมีอาการแสดงต่างจากปกติ เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด REED-STERNBERG เซลล์

นางนช พัฒนพงศ์พานิช*
ม.ล. ดารัตน์ สวัสดิ์กุล*

มะเร็งเม็ดโลหิตขาวซึ่งเกิดร่วมกับโรค Hodgkin พบได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด Acute lymphoblastic หรือ leuko-lymphosarcoma ซึ่งพบบ่อยในระยะสุดท้ายของโรค non-Hodgkin lymphoma²³ มะเร็งเม็ดโลหิตขาว ซึ่งพบร่วมกับโรค Hodgkin ระยะสุดท้ายเท่าที่มีรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1930 ถึงปี ค.ศ. 1973 รวบรวมได้ทั้งหมด 36 ราย** ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้ รายงานในระยะ 4 ปีที่ผ่านมา อาการแสดงในลักษณะมะเร็งเม็ดโลหิตขาวของโรค Hodgkin ในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจแยกออกได้เป็น 2 พวก

1. มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด Reed-Sternberg เซลล์

โรค Hodgkin ซึ่งเปลี่ยนแปลงให้อาการแสดงเป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดนี้พบได้ยาก จากรายงานผู้ป่วย 36 รายที่กล่าวมาแล้ว พบว่ามีเพียง 5 รายเท่านั้น

2. มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดอื่น ซึ่งอาจจะไม่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของโรค Hodgkin โดยตรง ชนิดที่พบบ่อยคือ มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด myeloid และ variants และที่พบน้อยคือ มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด lymphoblastic ผู้ป่วยซึ่งเสนอในรายงานนี้เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด Reed-Sternberg เซลล์ ซึ่งเป็นอาการแสดงของโรค Hodgkin ที่พบได้ยากแตกต่างไปจากปกติ นับเป็นรายที่ 6 ซึ่งมีรายงานในวารสารต่างประเทศ

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 26 ปี รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยอาการสำคัญคือ ปวดท้องทางด้านซ้าย และคลำก้อนในท้องได้มา 4 วัน มีประวัติว่าเมื่อประมาณ 1 เดือนที่แล้ว มีอาเจียนบ่อยและน้ำหนักตัวลดลง 7 วันก่อนมาโรงพยาบาลได้ซื้อยาถ่ายพยาธิกินแล้วท้องเดิน ถ่ายอุจจาระ 7-8 ครั้ง หลังจากนั้นมีอาการแน่นและปวดท้อง ไม่ถ่ายอุจจาระ

* หน่วยโลหิตวิทยา แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** เอกสารอ้างอิง 2-5, 7, 9-14, 18-21, 26, 27, 30-32

ตรวจร่างกายแรกรับพบอุณหภูมิ 37.5 °C. ชีพจร 80 ครั้ง/นาที หายใจ 20 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 110/มม.ปรอท ลักษณะทั่วไปผอมมาก ซีด ชอบนอนตัวงอ หัวใจและปอดปกติ หน้าท้องโป่งเล็กน้อยคลำได้ก้อนขนาดประมาณ 4 × 8 ซม. บริเวณ lumbar ซ้าย ก้อนแข็ง ชรุขระ เคลื่อนไหวได้ ไม่เจ็บ ตับและม้ามคลำไม่ได้ เสียงลำไส้บีบตัวมากกว่าปกติ ต่อมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้าซ้ายคลำได้ 6-7 ต่อมน้ำ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1-3 ซม. บริเวณเดียวกันทางด้านขวาคลำได้ 3 ต่อมน้ำ ขนาดประมาณ 1 × 2 ซม. เคลื่อนไหวไปมาได้ ไม่แข็งมาก ไม่เจ็บ ตรวจระบบประสาทไม่พบสิ่งผิดปกติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hemoglobin ร้อยละ 8 กรัม เม็ดโลหิตขาว 6200 เซลล์/ลบ.มม. เป็น neutrophil ร้อยละ 74 eosinophil ร้อยละ 1 lymphocyte ร้อยละ 25 platelet ปกติ BUN 7 มก./100 มล. creatinine 0.8 มก./100 มล. FBS 135 มก./100 มล. uric acid 2.7 มก./100 มล. แคลเซียม 8.3 มก./100 มล. ฟอสฟอรัส 3.6 มก./100 มล. total bilirubin 0.4 มก./100 มล. direct bilirubin 0.1 มก./100 มล. BSP retention ร้อยละ 4 ในเวลา 45 นาที albumin 3.8 ก./100 มล. globulin 3.7 ก./100 มล. IgG 1410 มก./

100 มล. IgA 169.5 มก./100 มล. IgM 315 มก./100 มล. Tuberculin test ให้ผลลบ HAA ให้ผลบวก อูจจาระและบัสสาวะปกติ

ตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กทางรังสีพบว่าที่ duodenum ส่วนที่ 3 และ 4 มีการอุดตันบางส่วน ซึ่งเกิดจากการถูกกดโดยก้อนที่อยู่ภายนอกลำไส้ และมีพยาธิสภาพลุกลามเข้ามาภายในช่องลำไส้ด้วย การตรวจไตทางรังสีโดยฉีดสารทึบรังสี พบก้อนในส่วนกลางช่องท้อง ไตทำงานเป็นปกติ กระดูกเชิงกรานมีพยาธิสภาพชนิด osteoblastic ทั่วไป ซึ่งเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็ง

ได้ทำ exploratory laparotomy ตัดชิ้นเนื้อจากตับและต่อมน้ำเหลืองที่ mesentery มาตรวจตัดม้ามออก และต่อกระเพาะอาหารกับ jejunum เข้าด้วยกัน

การวิเคราะห์ชิ้นเนื้อซึ่งตัดออกมา พบว่าต่อมน้ำเหลืองเป็นโรค Hodgkin ชนิดซึ่งมีเซลล์หลายชนิดปนกัน (mixed cellularity) และโรคนี้อาจแพร่กระจายไปยังม้าม และไขกระดูก ส่วนเนื้อตับมีลักษณะเป็นโรคตับแข็ง

ให้การวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นโรค Hodgkin ระยะ 4B

ได้ให้การรักษาโดยวิธีใช้ยาสารเคมีหลายชนิดร่วมกันคือ Vinblastine, cyclophospha-

mide, 6-Mercaptopurine และ Prednisone*
ระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาเหล่านี้ ก่อนในท้องยุบ
ลงประมาณ 2 ใน 3 แต่ระหว่างหยุดให้ยา
1 อาทิตย์ ก่อนโตขึ้นอีก เริ่มมีไข้ ท้องเดิน
ในระยะสุดท้ายก่อนถึงแก่กรรม ผู้ป่วยชดลง

รวดเร็วมาก ดังจะเห็นได้ในระยะเวลา 3 วัน
ก่อนถึงแก่กรรม มีการเปลี่ยนแปลงทางเลือด
มาก ดังแสดงในตารางที่ 1 และรูป 1-4 รวม
เวลาซึ่งผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลจนถึงแก่กรรม
46 วัน

ตารางที่ 1 ผลการเปลี่ยนแปลงทางเลือด

	1 เดือนก่อนถึงแก่กรรม	3 วันก่อนถึงแก่กรรม	วันถึงแก่กรรม
Hematocrit ร้อยละ (ปริมาตร)	39	28.0	19
Reticulocyte ร้อยละ	0.2	2.8	—
Platelet เซลล์/ลบ.มม.	adq	adq	21,000
เม็ดเลือดขาว เซลล์/ลบ.ซม.	12,000	19,500	72,000
Neutrophil ร้อยละ	86	68	35
Reed-Sternberg เซลล์ ร้อยละ	0	4	35
Undifferentiated blast ร้อยละ	0	8	11
Eosinophil ร้อยละ	2	—	—
Lymphocyte ร้อยละ	8	2	0
Monocyte ร้อยละ	4	18	19

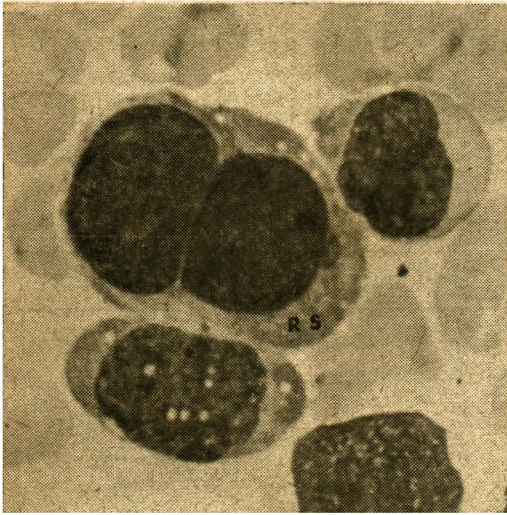
ตารางที่ 2 มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยโรค Hodgkin

Acute myelomonocytic leukemia	14	ราย
Acute myeloblastic leukemia	7	ราย
Acute erythro-leukemia	3	ราย
Chronic myeloid leukemia	2	ราย
Acute lymphoblastic leukemia	2	ราย
Acute undifferentiated cell leukemia	3	ราย
Reed-Sternberg cell leukemia	5	ราย

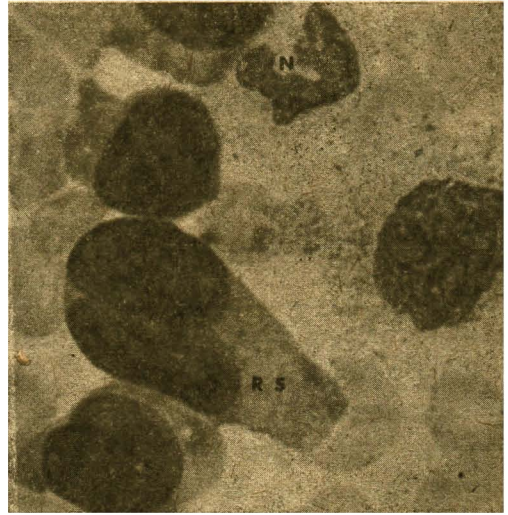
* ยาที่ใช้ใน combination chemotherapy สำหรับ malignant lymphoma ประกอบด้วยยาต่างๆ ทั้งฉีดเข้าหลอดโลหิตดำและกินในระยะเวลา ๑๐ วัน

1. Vinblastine Sulfate ขนาด 0.1 มก/กก. ฉีดเข้าหลอดโลหิตดำในวันที่ 1 และวันที่ 8
2. Cyclophosphamide ขนาด 5-10 มก/กก. ฉีดเข้าหลอดโลหิตดำในวันที่ 1 และวันที่ 8
3. 6-Mercaptopurine ขนาด 2.5 มก/กก. เว้นกิน 10 วัน
4. Prednisolone 1 มก/กก. เว้นกิน 10 วันหลังจากนั้นลดขนาดของยาลงครึ่งหนึ่งทุก 2 วันจนยาหมด

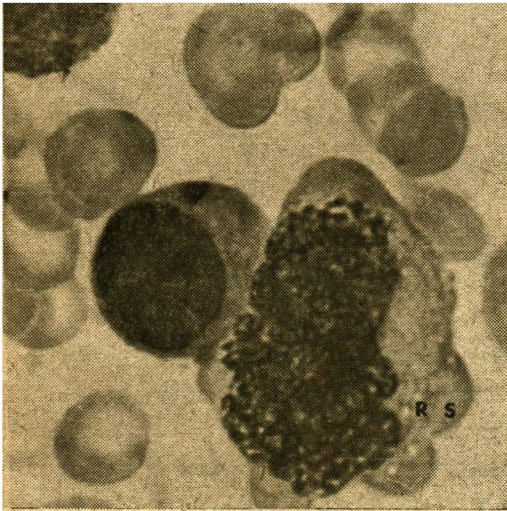
เมื่อให้ยาครบ 10 วัน แล้วเว้นระยะ 1 สัปดาห์ แล้วตั้งกันให้ยาใหม่ตามเดิมหมุนเวียนไปโดยเพิ่มระยะ
เว้นอีก 1 สัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยได้ยาครบ 6 ครั้ง ต่อไปจะเป็นระยะ maintainance ซึ่งจะดำเนินการรักษาโดย
ให้ยาชนิดนี้ 10 วัน ทุก 3 เดือน



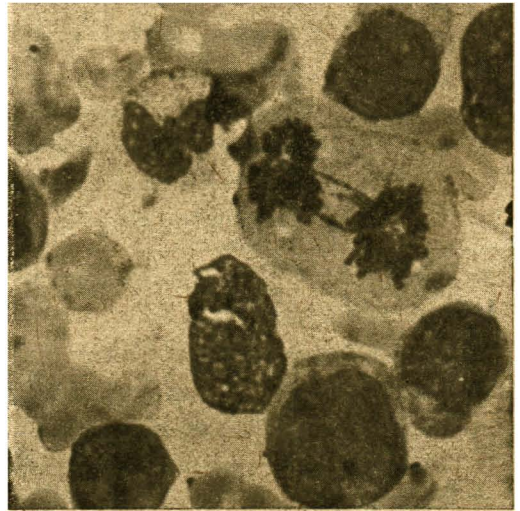
รูปที่ 1 Reed-Sternberg cell (RS) ซึ่งมี 2 nuclei



รูปที่ 2 Reed-Sternberg cell มีขนาดใหญ่มาก เมื่อเทียบกับ neutrophil (N)



รูปที่ 3 แสดงลักษณะของ nucleus ที่มี loose chromatin pattern



รูปที่ 4 แสดงการแบ่งตัวของ cell ใน peripheral blood

วิจารณ์

โรค Hodgkin ซึ่งเป็นรวมกับมะเร็งเม็ดโลหิตขาว พบได้ค่อนข้างยาก ในระยะ 43 ปีที่ผ่านมา มีรายงานไว้เพียง 36 ราย ชนิดของมะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่เกิดร่วมด้วย แยกตามลักษณะเซลล์ได้ดังแสดงในตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่าชนิดที่พบได้บ่อยเป็นพวก myeloid ประเภทต่าง ๆ มะเร็งเม็ดโลหิตขาวในผู้ป่วยเหล่านี้พบหลังจากที่วินิจฉัยว่าเป็นโรค Hodgkin แล้ว ส่วนมากเกิน 5 ปี บางรายเป็นโรค Hodgkin มาแล้วนาน 16 ถึง 18 ปี

ผู้ให้ความคิดเห็นว่ามีมะเร็งเม็ดโลหิตขาวพวกนี้ น่าจะเป็นโรคแทรกซ้อนซึ่งเกิดขึ้นในรายที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นาน³ การรักษาโรค Hodgkin โดยใช้รังสีปริมาณสูงร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมี อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเม็ดโลหิตขาวในผู้ป่วยเหล่านี้ก็ได้^{6, 9, 32} มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด Reed-Sternberg เซลล์ ซึ่งเชื่อกันว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงโดยตรงจากโรค Hodgkin พบได้น้อยมาก จะพบในผู้ป่วยซึ่งอยู่ในระยะสุดท้ายเมื่อโรคลุกลามไปทั่วตัว และผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมในระยะเวลานั้น^{6, 16, 25} ในรายงานของ Rosenberg²² ซึ่งศึกษาโรค Hodgkin 36 ราย และพบโรคนี้ในไขกระดูก ไม่ได้กล่าวว่าพบมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด Reed-Sternberg เซลล์เลย

โดยทั่วไปจะไม่พบ Reed-Sternberg เซลล์ใน peripheral blood smear ของผู้ป่วยโรค Hodgkin มีผู้พยายามตรวจหาโดยวิธีต่าง ๆ กัน เช่น Libansky¹⁵ พบเซลล์ในผู้ป่วย 1 รายและได้ศึกษาโดยทำ smear จากเม็ดโลหิตขาวซึ่งทำให้เข้มข้นเป็นพิเศษ ในผู้ป่วยอีก 10 รายพบ Reed-Sternberg เซลล์เพียงรายเดียว Bouroncle¹ ใช้วิธีเดียวกันศึกษาในผู้ป่วย Hodgkin 890 ราย พบเพียง 2 รายเท่านั้น ที่มีเซลล์และทั้ง 2 รายเป็นโรคอยู่ในระยะซึ่งลุกลามไปทั่วแล้ว Stofeberg²⁸ ศึกษาผู้ป่วย 50 ราย พบแต่ "Atypical reticulum cell" 1 ราย แต่เซลล์ชนิดนี้อาจพบได้ใน buffy coat smear ของคนปกติ⁸

ผู้ป่วยซึ่งรายงานนี้เป็นโรค Hodgkin ระยะ 4 B มีพยาธิสภาพของต่อมน้ำเหลือง ม้าม ไขกระดูกเปลี่ยนแปลงตามลักษณะวิเคราะห์ของ Lukes¹⁷ และ Rosenberg²² การรักษาด้วยยาเคมีหลายชนิดร่วมกัน สามารถยับยั้งการลุกลามของโรคได้ชั่วคราว เมื่อปรากฏ Reed-Sternberg เซลล์ขึ้นในกระแสไหลเวียนโลหิต ผู้ป่วยก็อาจการทรุดลงอย่างรวดเร็วจนถึงแก่กรรมในระยะเวลานั้น ทั้งนี้เพราะเซลล์ชนิดนี้สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็วมาก และมี malignancy สูง

เอกสารอ้างอิง

1. Bouroncle BA : Sternberg-Reed cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease. *Blood* 27 : 544-56, 66
2. Cavallero G, Bo G : Associazione di leucosi acuta indifferenziata e di granulomatosi maligna di Hodgkin in un bambino. *Pathologica* 58 : 111-20, 66
3. Chan BWB, McBride JA : Hodgkin's disease and acute leukemia. *Can. Med Assoc J* 106 : 558-61, 73
4. Cehen H, Rubin S, Eisemann G : Hodgkin's disease (familial) associated with multiple malignant neoplasms. *Cancer* 11 : 1247-54, 58
5. Craver LF : Clinical manifestations and treatment of leukemia. *Am J Cancer* 26 : 124-36, 36
6. Crosby WH : Acute granulocytic leukemia : A complication of therapy in Hodgkin's disease. *Clin. Res* : 13 : 469, 69
7. Durant JR, Tassoni EM : Coexistent De-Guglielmo's leukemia and Hodgkin's disease. *Am J Med Sci* 254 : 824-30, 67
8. Efrati P, Rozenszajn L : Morphology of buffy coat in normal human adults. *Blood* 16 : 1012-9, 66
9. Ezdinli EZ, Sokal JE, Aungst CW, et al : Myeloid leukemia in Hodgkin's disease; chromosomal abnormalities. *Ann Intern Med* 71 : 1097-104, 69
10. Gill AW, McCall AJ : Lymphadenoma and leukemia. *Br Med J* 1 : 284-6, 43
11. Greenberg LH, Cohen M : Histiomonocytic leukemia occurring in patients with Hodgkin's disease. *NY State J Med* 62 : 3817-21, 62
12. Hollard D, Morel P, Revol L : Maladies de Hodgkin terminées on leucose aigue. *Lyon Med* 215 : 1373-7, 66
13. Johnson FD, Jacobs EM, Wood DA : Hodgkin's disease terminating in chronic myeloid leukemia. *Calif Med* 104 : 479-84, 66
14. Lacher MJ, Sussman LN : Leukemia and Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 59 : 369-78, 63
15. Libansky J, Bednar B, Buzek J : Sternberg cells (Reed cells) in peripheral blood in a patient with Hodgkin's disease. *Neoplasm* 9 : 411-23, 62
16. Ludman H, Spear PW : Reed-Sternberg cells in the peripheral blood, a report of case of Hodgkin's disease. *Blood* 12 : 189-92, 57
17. Lukes RJ : Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31 : 1755-67, 71
18. Newman DR, Maldonado JE, Harrison EG Jr, et al : Myelomonocytic leukemia in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 25 : 128-34, 70
19. Osta S, Wells M, Biamonte M, et al : Hodgkin's disease terminating in acute leukemia. *Cancer* 26 : 795 9-70
20. Razis DV, Diamond HD, Craver LF : Hodgkin's disease associated with other malignant tumors and certain non-neoplastic diseases. *Am J Med Sci* 238 : 327-35, 59
21. Roozendaal KL, Schreuder-Van Gelder R en De Vries SI : Ziekte van Hodgkin met terminale acute myelomonocyten lukiemia. *Ned. Tijdschr Geneesk* 38 : 1558-71
22. Rosenberg SA : Hodgkin's disease of the bone marrow. *Cancer Res* 31 : 1733-6, 71
23. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, et al : Lymphosarcoma ; a review of 1269 cases. *Medicine*. 40 : 30-84, 61
24. Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DL, et al : Reed-Sternberg cell leukemia and lactic acidosis. *N Engl J Med* 270 : 274-8, 64
25. Sinks LF, Clein GP : The cytogenetics and cell metabolism of circulating Reed-Sternberg cells. *Br J Haematol* 12 : 447-53, 66
26. Skworoff MA : Lymphogranulomatose mit akuter myeloider leukemie. *Frankfurt Ztschr f Pathol* 40 : 81-96, 30
27. Steinberg MH, Geary CG, Crosby WH : Acute granulocytic leukemia complicating Hodgkin's disease. *Arch Intern Med* 125 : 496-8, 70
28. Stofberg AM : Significance of the leucocyte in the demonstration of tumor cells in the blood. *Acta Haematol* 29 : 65-79, 63
29. Varadi S : Reed-Sternberg cells in the peripheral blood and bone-marrow in Hodgkin's disease. *Br Med J* 1 : 1239-43, 60
30. Watson CJ : Handbook of Hematology, Edited by H. Downey, Paul Hoeber Inc. Vol. IV page 3086, 38
31. Weiden PL, Lerner KG et al : Pancytopenia and leukemia in Hodgkin's disease : Report of three cases. *Blood* : 42 : 571-77, 73
32. Zwaan FE, Speck E : Acute myelomonocytia leukemia in a patient with Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 49 : 291-9, 73