

บทความพิเศษ

Histological Transformation in Lymphoma

สัญญา สุขพนิชนันท์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

คำว่า “Transformation” ตาม Dorland’s Illustrated Medical Dictionary, 32nd edition, 2012 แปลว่า “[trans- + formation] 1. change of form or structure; conversion from one form to another. 2. in oncology, the change that a normal cell undergoes as it becomes malignant. 3. in eukaryocytes, the conversion of normal cells to malignant cells in cell culture. 4. bacterial transformation.” และยังปรากฏคำว่า “blast transformation หรือ lymphocyte transformation” ซึ่งน่าจะใกล้เคียงกับเรื่องที่จะกล่าวต่อไป โดยให้ความหมายว่า “the morphologic changes accompanying lymphocyte activation, in which small, resting lymphocytes are transformed into large, active lymphocytes (lymphoblasts)”¹ แต่ถ้าค้นหาคำว่า “blast transformation หรือ lymphocyte transformation” ในตำราวิทยามิคุ้มกันในปัจจุบันจะไม่พบเลย ยกเว้นว่าจะกลับไปค้นในตำราวิทยามิคุ้มกันเมื่อสมัย 30 ปีที่แล้วเป็นอย่างน้อย หรือถ้าลองค้นหาคำว่า “lymphocyte transformation” ดูในอดีตจะพบว่ามีการใช้สาร phytohemagglutinins กระตุ้นลิมโฟไซต์ให้เปลี่ยนแปลงรูปร่างและแบ่งเซลล์ได้เมื่อปี พ.ศ. 2503² แต่ในปัจจุบัน การศึกษาวิจัยทางวิทยามิคุ้มกันพิจารณาถึงในเรื่องการทำงานของเซลล์และปัจจัยเกี่ยวข้องต่างๆ ที่ได้จากการศึกษาด้วยเทคนิคใหม่ๆ โดยไม่ได้ให้ความสนใจในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของลิมโฟไซต์เมื่อถูกกระตุ้น ดังนั้นจะใช้คำว่า “lymphocyte activation” แทน³

Histologic transformation ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีความสำคัญโดยเฉพาะกับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ซึ่งพยาธิแพทย์ควรมีความรู้เกี่ยวกับเรื่องนี้เพื่อสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้อย่างถูกต้อง

Histologic transformation in lymphoma เป็นเรื่องของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่สังเกตได้เมื่อทำการตรวจเนื้อเยื่อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดหนึ่งซึ่งก่อนหน้านี้เคยมีรูปร่างหน้าตาของเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบบหนึ่ง แต่การตรวจครั้งล่าสุดพบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองเปลี่ยนรูปร่างหน้าตาไปจากเดิม ซึ่งอาจจำแนกได้เป็น 3 แบบคือ

1. เปลี่ยนเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ขึ้น เรียกว่า “large cell transformation” ซึ่งยังสามารถแบ่งออกไปเป็นอีก 2 ชนิด คือ Hodgkin transformation กับ large cell transformation
2. เปลี่ยนเป็นเซลล์ที่ดื้ออ่อนวัย (immature) ที่เรียกว่า “blast” ซึ่งจะมีชื่อเรียกต่างๆ เช่น “blast transformation” “blastoid transformation” หรือ “prolymphocytoid transformation”
3. เปลี่ยนเป็นเซลล์สายพันธุ์อื่นที่ไม่ใช่เซลล์ลิมโฟไซต์ เช่น histiocytic transformation

ทั้งนี้ “histologic transformation” ไม่เกี่ยวข้องกับ “leukemic transformation” ซึ่งมีผู้ใช้อยู่บ้าง แต่โดยทั่วไปแล้ว ในกรณีของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบว่ามีเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด มักเรียกว่า “leukemic phase” มากกว่า

นอกจากนี้แล้ว ยังมีประเด็นที่อาจจะต้องแยก histologic transformation ออกจากเนื้องอกชนิดที่ 2 (second neoplasm) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยคนเดียวกัน สำหรับในกรณีนี้ มักไม่ค่อยมีผู้กล่าวไว้ให้ชัดเจน แต่ดูเหมือนว่าถ้าสามารถพิสูจน์ได้ว่า histologic transformation ที่เกิดขึ้นนั้นเจริญมาจากเซลล์มะเร็งเดียวกันเพียงแต่เปลี่ยนแปลงรูปร่างหน้าตาของเซลล์ไป ก็ยอมรับกันได้ หรือบางครั้งมีส่วนของมะเร็งชนิดแรกให้ตรวจพบร่วมอยู่ด้วยก็อนุโลมเรียกได้ อย่างไรก็ตาม ถ้าสามารถตรวจอย่างละเอียดแล้ว อาจพบว่าในบางรายนั้น แท้จริงแล้วควรเรียก histologic transformation ที่เกิดขึ้นว่าเป็นเนื้องอกชนิดที่ 2 มากกว่า ซึ่งแนวความคิดนี้จะเห็นได้ใน WHO classification (2008) ซึ่งแนะนำ

ได้รับต้นฉบับ 12 พฤษภาคม 2558 รับลงตีพิมพ์ 16 มิถุนายน 2558

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.นพ.สัญญา สุขพนิชนันท์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 Email: sanya.suk@mahidol.ac.th

ให้เรียก diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with accompanying follicular lymphoma บ้าง หรือ DLBCL with accompanying extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue บ้าง หรือ DLBCL ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) ซึ่งมักมี EBV+ B-cell หรือ B immunoblastic proliferation ให้ตรวจพบได้⁴ นอกจากนี้แล้ว การวินิจฉัย Histologic transformation ที่ตรวจพบได้ตั้งแต่การตรวจทางพยาธิวิทยาครั้งแรกเลย อาจจะแยกจาก composite lymphoma ได้ยาก ซึ่งในกรณีนี้หมายถึงการตรวจพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจครั้งเดียว

Histologic Transformation in Lymphoma

1. Large cell transformation

ตามที่ได้แจ้งไว้ข้างต้น สามารถแบ่งออกไปเป็นอีก 2 ชนิด คือ Hodgkin transformation กับ large cell transformation โดย “Hodgkin transformation” มักเป็นรายงานในผู้ป่วย small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL) โดยตรวจพบ Reed-Sternberg cells ที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนไฟโนทัยป์ (immunophenotype) เหมือนที่บรรยายไว้ใน classical Hodgkin lymphoma ทุกประการ⁴ ส่วน “large cell transformation” อาจพบรายงานในผู้ป่วยต่อไปนี SLL/CLL (นิยมเรียกว่า “Richter transformation”) หรือ indolent lymphoma ซึ่งมักมีเซลล์มะเร็งขนาดเล็ก โดยเฉพาะ follicular lymphoma ซึ่งพบมากในชนชาวตะวันตก และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดกับผิวหนัง โดยเฉพาะ mycosis fungoides (MF) สำหรับ large cell transformation ที่มีรายงานนั้น อาจเป็นชนิด centroblastic ชนิด immunoblastic ชนิด plasmablastic ชนิด anaplastic large cell หรือ ชนิด polymorphous ก็ได้

Richter transformation ในผู้ป่วย SLL/CLL อันที่จริงแล้ว รายงานต่างๆ มักเป็นผู้ป่วย CLL แต่เนื่องจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและอิมมูโนไฟโนทัยป์ของ SLL และ CLL นั้นเหมือนกัน พยาธิแพทย์ไม่สามารถแยก SLL กับ CLL ออกจากกันได้ถ้าไม่ได้ประวัติทางคลินิก ดังนั้นในทางปฏิบัติ พยาธิแพทย์ต้องคำนึงถึงเรื่องนี้ไว้เสมอ

Richter transformation พบได้ประมาณร้อยละ 2-15 ของผู้ป่วย CLL โดยจะเกิดในผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งในช่วงเวลา 2-4 ปี ส่วนใหญ่จะเป็น diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

ประมาณร้อยละ 90 ที่เหลือจะเป็น Hodgkin lymphoma ซึ่งส่วนใหญ่มักปรากฏในรูปของรายงานผู้ป่วย⁵⁻⁷ สำหรับ DLBCL ที่เกิดขึ้นนั้นมักเป็นชนิด activated B-cell phenotype และส่วนใหญ่มักจะพิสูจน์ได้ว่าน่าจะเจริญมาจากเซลล์มะเร็งของ CLL ขณะที่ Hodgkin lymphoma มักเป็นชนิด mixed cellularity ซึ่งพิสูจน์ว่ามาจากเซลล์มะเร็งของ CLL ได้เพียงครึ่งหนึ่งของรายงานเท่านั้น ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย CLL ที่มี Richter transformation ชนิด DLBCL จะมีชีวิตอยู่ได้ 8-12 เดือน และชนิด Hodgkin lymphoma จะมีชีวิตอยู่ได้ 20 เดือน⁶ การศึกษาทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มี Richter transformation ชนิด DLBCL จะมีความผิดปกติในการควบคุม cell cycle โดยมักเป็นร่องรอยของ inactivation ของยีน TP53 และ CDKN2A ขณะที่อีกประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจะเกี่ยวข้องกับ trisomy 12⁷

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัย Richter transformation นั้นมักตรงไปตรงมาคือ ตรวจพบบริเวณที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของ DLBCL หรือ Hodgkin lymphoma ที่ชัดเจน สำหรับในกรณีของ DLBCL นั้น proliferation index โดยการย้อมดู Ki-67 มักจะสูง (มากกว่าร้อยละ 70) และมี activated B-cell หรือ non-germinal center cell phenotype โดยที่ IRF4/MUM1 ให้ผลบวก ส่วน CD10 และ BCL6 มักให้ผลลบ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจตรวจพบเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่ยังคงแสดง CD5+ CD23+ เหมือนเดิม⁷ ดังนั้น ปัญหาจึงอยู่ที่มีการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจหรือไม่เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วย CLL นั้นอาจจะมี Richter transformation ซึ่งก็จะมีอาการทางคลินิกเหมือน large cell transformation ใน indolent lymphoma อย่างไรก็ตาม ปัญหาในการวินิจฉัย Richter transformation อาจจะมีได้เพราะ WHO classification หรือแม้แต่ตำราอ้างอิงอย่าง hematopathology ไม่ได้กำหนดไว้ชัดเจน^{4,8} เหตุที่มีปัญหาได้นั้นเป็นเพราะใน SLL/CLL สามารถตรวจพบ proliferation center ซึ่งเกิดจากการรวมกันเป็นกลุ่มของเซลล์มะเร็งที่มีขนาดใหญ่ขึ้นที่เรียกว่า polyclonal lymphocyte และ paraimmunoblast โดยมากแล้วมักจะอยู่กระจายเป็นหย่อมสีจางขนาดเล็กเมื่อดูด้วยกล้องขยายต่ำ อย่างไรก็ตาม ไม่มีการกำหนดขนาดของ proliferation center หรือจำนวนของ paraimmunoblast หรือแม้แต่เซลล์มะเร็งขนาดใหญ่อย่าง centroblast หรือ immunoblast ไว้ มีการศึกษาเรื่องนี้ที่แสดงว่าเรื่องของ proliferation center ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค⁹ แต่ใน WHO classification เองเขียนไว้กว้างๆ ว่าจะตรวจพบการรวมกันของ proliferation center ที่อยู่ใกล้เคียงกัน (confluence) เมื่อเวลาผ่านไปและผู้ป่วยจะมีอาการมากขึ้น⁴

Large cell transformation ในผู้ป่วย follicular lymphoma (FL)

ข้อมูลในอดีตก่อนการยืนยัน follicular lymphoma ด้วยอิมมูโนโพรโตคอลพบว่า ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยจะมี large cell transformation เกิดขึ้นได้ และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดขึ้นหลังการวินิจฉัย follicular lymphoma ไปแล้ว 5 ปี ไม่พบลักษณะทางคลินิกหรือลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาใดที่จะพยากรณ์การเกิดนี้ได้ เพียงแต่ผู้ป่วยมักมีอาการทางคลินิกมากขึ้นหรือให้การรักษาล่วงก่อนไม่ยุบลงแต่กลับโตขึ้น ซึ่งจำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจอีกครั้ง^{10,11} แต่ข้อมูลปัจจุบันที่น่าสนใจ คือ การติดตามผู้ป่วย follicular lymphoma ในประเทศอังกฤษที่ตัดสินใจไม่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงในการเกิด histologic transformation ในช่วงเวลา 10 ปีเท่ากับร้อยละ 22 โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีหลังเกิด transformation แล้วร้อยละ 71 ดังนั้น ในผู้ป่วย follicular lymphoma แม้จะอยู่ระยะโรคที่แพร่กระจายแล้วก็ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะก็ได้ แนวทางการรักษาที่เรียกว่า watch and wait ยังพิจารณาใช้ได้¹² ขณะที่การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab-based regimen ในประเทศญี่ปุ่นจำนวน 443 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 18 รายที่มี large cell transformation คิดเป็นโอกาสเกิดในช่วงเวลา 5 ปี ร้อยละ 4.5 และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังเกิด transformation แล้วร้อยละ 50¹³ ข้อมูลที่น่าสนใจอีกเรื่อง คือ การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางพันธุกรรมจากการตรวจด้วยเทคนิคใหม่ๆ ทำให้เข้าใจในสิ่งที่เกิดขึ้นในเรื่องนี้มากขึ้นโดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ immune surveillance ที่ถูกรบกวน การกระตุ้นเส้นทางของ nuclear factor-kappaB การควบคุม p53 ได้ลดลง และปัจจัยของ B-cell transcription ต่างๆ นอกจากนี้ยังพบว่า large cell transformation ที่เกิดใน follicular lymphoma นั้นน่าจะเป็น germinal center B-cell phenotype ตามความเข้าใจ แต่ก็อาจพบที่เป็น activated B-cell phenotype จากการตรวจ gene expression profiling (GEP) ได้ประมาณร้อยละ 20 หรือมากกว่า¹⁴

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยว่ามี large cell transformation ใน follicular lymphoma นั้น ในอดีตนิยมที่จะตรวจหาบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่มาอยู่กันเป็นกลุ่มใหญ่ แต่มักไม่กำหนดแน่นอนว่าต้องมีจำนวนอย่างน้อยเท่าใดหรือกินเนื้อที่กว้างขวางเพียงใด ใน WHO classification (2001) เดิมเมื่อปี พ.ศ. 2544 นั้นกำหนดไว้เพียงว่า ถ้ามีเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่มาอยู่กันหนาแน่นเป็นบริเวณที่กระจายทั่วไม่เห็นเป็นก้อน (diffuse area of large cells) ก็ให้รายงานไว้ตอนต้นของการวินิจฉัยพร้อมประมาณเนื้อที่

ไว้ด้วยเป็นร้อยละเพื่อเปรียบเทียบกับ follicular lymphoma ที่พบในชิ้นเนื้อนั้น¹⁵ แต่ใน WHO classification (2008) ได้กำหนดไว้ชัดเจนว่า ต้องให้การวินิจฉัย diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ถ้าตรวจพบเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่อยู่กันหนาแน่นเป็นบริเวณที่กระจายทั่วไม่เห็นเป็นก้อนไม่น้อยกว่า 15 เซลล์ต่อ high power field (hpf) (คล้ายเกณฑ์ที่ให้ cytologic grade 3b/3 ของ follicular lymphoma แต่ต่างกันว่า diffuse area ไม่ใช่ neoplastic follicle) พร้อมประมาณเนื้อที่ของ DLBCL ไว้เทียบกับ follicular lymphoma ตามเดิม⁴

Large cell transformation ในผู้ป่วย mycosis fungoides (MF)

ในการทบทวนวรรณกรรม (literature review) ควรระลึกไว้ว่า MF ในช่วงเวลาหนึ่ง นิยมใช้คำว่า cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) พบว่า ไม่สามารถคาดเดาการเกิด large cell transformation ได้จากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ MF หรือ CTCL นอกจากนี้แล้ว ผู้ป่วย MF หรือ CTCL บางรายมาพบแพทย์ด้วย large cell transformation ในการตรวจทางพยาธิวิทยาครั้งแรกก็มี การติดตามผู้ป่วยไประยะเวลาหนึ่งจะพบว่าประมาณร้อยละ 20-50 มี large cell transformation เกิดขึ้น ผู้ป่วยบางรายจะตรวจพบจากตำแหน่งอื่นนอกผิวหนัง เช่นเดียวกับ large cell transformation ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น พยากรณ์โรคมักไม่ค่อยดี โดยมี median survival ประมาณ 12 เดือน ผู้ป่วยที่มี large cell transformation นอกผิวหนัง (extracutaneous) อาจมีการดำเนินโรคที่เร็วกว่าในรายที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง นอกจากนี้แล้ว International Prognostic Index (IPI) ยังคงใช้ในการพยากรณ์โรคได้อยู่ ส่วนลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาอื่นๆ เช่น การตรวจพบ follicular mucin, การตรวจไม่พบ papillary dermal involvement หรือการตรวจไม่พบ fibrosis ในรอยโรคที่ผิวหนัง บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เร็วกว่านั้น ก็มีผู้รายงานไว้¹⁶⁻¹⁸

สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญในกรณีนี้คือ primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma (PCAL) ซึ่งพบว่ามีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า large cell transformation ในผู้ป่วย MF จากการศึกษาและความเห็นของผู้เชี่ยวชาญพบว่า ALK protein ไม่ช่วยแยกโรคทั้งสองนี้ออกจากกัน การใช้จำนวนของ CD30+ lymphoma cell มากกว่าร้อยละ 75 อาจช่วยได้บ้าง โดยจะพบได้ใน PCAL ประมาณร้อยละ 40 ขณะที่ large cell transformation ในผู้ป่วย MF มักจะมีจำนวน CD30+ large cell ปะปนกับเซลล์ขนาดเล็กกว่า ทำให้ตรวจพบ CD30+ large cell ได้น้อยกว่า¹⁹ แน่นอนว่าจะมี

ปัญหาอยู่บ้างในทางปฏิบัติเพราะผู้ป่วย PCAL ประมาณร้อยละ 60 จะไม่ได้มี CD30+ large cell อยู่หนาแน่น แต่ก็จะมีผู้ป่วยบางรายที่ large cell ทุกเซลล์ที่พบว่าต้องย้อมติด CD30 มากกว่าร้อยละ 75 ตามคำจำกัดความที่ WHO classification ให้ไว้ อย่างไรก็ตาม ที่สำคัญกว่านั้นคือใช้ข้อมูลทางคลินิกในการแยกโรคทั้งสองออกจากกัน โดยที่ PCAL จะต้องไม่มีประวัติของ MF มาก่อน⁴ ดังนั้นปัญหาที่จะตกอยู่ที่พยาธิแพทย์ซึ่งไม่ทราบประวัติสำคัญนี้ในขณะที่ตรวจ skin biopsy

2. Blast transformation

มักเป็นประเด็นที่น่าสนใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเกิดขึ้นกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ใช่เซลล์ตัวอ่อนที่เรียกว่า lymphoblastic lymphoma ซึ่งตามที่จำแนกกันในปัจจุบันมะเร็งต่อมน้ำเหลืองส่วนใหญ่ที่ไม่ใช่เซลล์ตัวอ่อนก็จะเป็นเซลล์ที่เทียบได้กับเซลล์ลิมโฟยด์ที่เจริญเต็มวัย (mature lymphoid cell) ดังนั้น blast transformation จึงน่าสนใจเมื่อเกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เป็นชนิด mature lymphoid cell หรือเซลล์ที่อยู่ในเนื้อเยื่อลิมโฟยด์รอบนอก (peripheral lymphoid tissue) ซึ่งเป็นที่อยู่ของ mature lymphoid cell เหล่านี้ ไม่ว่าจะเป็นต่อมน้ำเหลือง ม้าม ทอนซิล และเนื้อเยื่อลิมโฟยด์ต่างๆ ที่อยู่ตามเยื่อและผิวหนัง

ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นเรื่อง “leukemic transformation” หรือที่ใช้ในความหมายของ “leukemic phase” ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้น ต่างจาก “blast transformation” เพราะในกรณีของ leukemic phase นั้น เซลล์มะเร็งไม่ได้เปลี่ยนแปลงรูปร่างแต่อย่างใด เพียงแต่แพร่กระจายให้ตรวจพบได้ในเลือด ทำให้การนับจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงขึ้น แต่เมื่อตรวจดูลักษณะของเซลล์แล้ว จะพบว่าไม่ใช่เซลล์ตัวอ่อนที่เรียกว่า “lymphoblast” แต่เป็นเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เป็นอยู่เดิม

ชนิดที่มีการรายงานบ่อยกว่าชนิดอื่น ได้แก่ follicular lymphoma และ SLL/CLL โดยในกรณีของ follicular lymphoma นิยมเรียกว่า “lymphoblast หรือ blast transformation” ส่วนในกรณีของ SLL/CLL นิยมเรียกว่า “prolymphocytoid transformation”^{4,10} ในกรณีที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษาแล้ว เมื่อเกิด blast transformation ขึ้น ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก secondary leukemia แต่ส่วนใหญ่แล้ว secondary leukemia ที่เกิดขึ้นหลังการรักษามะเร็งชนิดหนึ่งมักจะเป็น myeloblast หรือ myeloid phenotype มากกว่า lymphoblast^{4,10}

3. Histiocytic transformation

อันที่จริงแล้ว มีรายงานน้อยมาก แต่น่าสนใจที่แสดงหลักฐานให้เห็นว่า เซลล์ต้นกำเนิดหรือสเต็มเซลล์ (stem cell) ของเซลล์มะเร็งอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่แตกต่างไปจากเดิมกลายเป็นเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ลิมโฟยด์อีกต่อไป มีการใช้ศัพท์ “de-differentiation” คล้ายกับที่ใช้ใน soft tissue sarcoma สำหรับในกรณีนี้⁴ ความยากของการวินิจฉัยกรณีนี้คือ การแยกจากมะเร็งที่เกิดขึ้นภายหลังโดยไม่ได้เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แต่แรกๆ ที่เรียกว่า “second neoplasm”

ชนิดของ histiocyte ที่เกิดขึ้นใน histiocytic transformation นั้นมีรายงานที่เป็นชนิด Langerhans cell histiocyte หรือชนิด non-Langerhans cell การวินิจฉัยแยกโรคในกรณีนี้ต้องแยกจาก hemophagocytic syndrome ที่อาจพบร่วมกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ ซึ่งจะต้องพิสูจน์ให้ได้ว่าเซลล์มะเร็งที่พบใหม่นี้แสดงลักษณะของ histiocyte จริง โดยที่อาจจะมี reactive histiocyte เข้ามาปะปนเป็นจำนวนมากในลักษณะของ hemophagocytic syndrome สำหรับรายงานของผู้ป่วยเก่าที่ผ่านมามากเป็น follicular lymphoma หรือ SLL/CLL^{4,20}

สรุป

Histologic transformation ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองยังคงพบได้ในเวชปฏิบัติ ปัญหาในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาน่าจะเกิดน้อยถ้าพยาธิแพทย์ทราบข้อมูลทั้งหมดเกี่ยวกับชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ผู้ป่วยเป็นอยู่เดิม แต่ถ้า histologic transformation เกิดขึ้นในการตรวจทางพยาธิวิทยาครั้งแรกเลย ก็อาจต้องแยกโรคจาก composite lymphoma ซึ่งบางครั้งทำได้ยากด้วยเหตุที่พยากรณ์โรคในผู้ป่วยมักจะแยลงเมื่อเกิด histologic transformation ขึ้น จึงเป็นเรื่องสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงกรณีนี้ในการตรวจผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่เลวลง การตรวจทางพยาธิวิทยายังคงมีความสำคัญต่อการวินิจฉัยนี้

หมายเหตุ: บทความพินิจนี้ใช้ในการบรรยายพิเศษเรื่อง “Histologic transformation in lymphoma” ในการประชุมวิชาการ 9th Lymphoma Education Conference “New Frontiers in Lymphoma” จัดโดยชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทยภายใต้สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย วันที่ 12 กันยายน 2558 ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์ กรุงเทพมหานคร

เอกสารอ้างอิง

1. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 32nd ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2012.
2. Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res* 1960;20:462-6.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 8th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2015.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris HL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon (France): IARC; 2008.
5. Strati P, Abruzzo LV, Wierda WG, O'Brien S, Ferrajoli A, Keating MJ. Second cancers and Richter transformation are the leading causes of death in patients with trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:420-7.
6. Jamrozik K, Tadmor T, Robak T, Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk Lymphoma* 2015;21:1-10.
7. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, Rossi D, Rancoita PM, Strefford JC, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013;122:2673-82.
8. Viswanatha DS, Montgomery KD, Foucar K. Mature B-cell neoplasms: chronic lymphocytic leukemia-small lymphocytic lymphoma, B-cell prolymphocytic leukemia, and lymphoplasmacytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA, editors. Hematopathology. St. Louis (Missouri, USA): Elsevier Saunders; 2011:221-46.
9. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood* 1989;73:579-87.
10. York JC, Glick AD, Cousar JB, Collins RD. Changes in the appearance of hematopoietic and lymphoid neoplasms: clinical, pathologic, and biologic implications. *Hum Pathol* 1984;15:11-38.
11. Oviatt DL, Cousar JB, Collins RD, Flexner JM, Stein RS. Malignant lymphomas of follicular center cell origin in humans. V. Incidence, clinical features, and prognostic implications of transformation of small cleaved cell nodular lymphoma. *Cancer* 1984;53:1109-14.
12. El-Galaly TC, Bilgrau AE, de Nully Brown P, Mylam KJ, Ahmad SA, Pedersen LM, et al. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. *Br J Haematol* 2015;169:435-44.
13. Hirayama Y, Ishitani K, Ota S, Kurosawa M, Kondo T, Takimoto R, Mori A, et al. Long-term survey of survival time, histological transformation, and secondary malignancies in Japanese patients with advanced-stage follicular lymphoma in the rituximab era: Hokkaido Hematology Study Group. *Int J Hematol* 2014;100:281-9.
14. Bouska A, McKeithan TW, Deffenbacher KE, Lachel C, Wright GW, Iqbal J, et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma. *Blood* 2014;123:1681-90.
15. Jaffe ES, Harris HL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon (France): IARC; 2001.
16. Alberti-Violetti S, Talpur R, Schlichte M, Sui D, Duvic M. Advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: survival and response to treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(6):e105-12.
17. Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, Querfeld C, Connolly B, Li J, et al. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology* 2014;46:610-6.
18. Greer JP, Salhany KE, Cousar JB, Fields JP, King LE, Graber SE, et al. Clinical features associated with transformation of cerebriform T-cell lymphoma to a large cell process. *Hematol Oncol* 1990;8:215-27.
19. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:374-6.
20. Stoecker MM, Wang E. Histiocytic/dendritic cell transformation of B-cell neoplasms: pathologic evidence of lineage conversion in differentiated hematolymphoid malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:865-70.

