



รายงานสัตว์ป่วย: มะเร็งฮีสติโอไซติกซาร์โคมาในสุนัข

จิตารีย์ เลahrtรัตนันทร^{1, #} ศศิประภา ชาลรัตน์¹ พุทธิพงศ์ เตมทอง¹ และหัสตินทร์ บุญศรีโรจน์²

¹โรงพยาบาลเพื่อการสอนด้านสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร; ²ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร หนองจอก กรุงเทพมหานคร 10530 ประเทศไทย

บทคัดย่อ: สุนัขพันธุ์ไทยผสม เพศผู้ยังไม่ทำหมัน อายุ 8 ปี ตรวจพบก้อนเนื้อบริเวณผิวหนังกระจายทั่วร่างกายได้แก่ บริเวณหลัง ทรวงอก ฟันท้อง และขาทั้งสี่ข้าง เป็นมาระยะเวลา 2 เดือน ร่วมกับการพบตาข้างขวาโปน (exophthalmos) ตรวจร่างกายเบื้องต้นไม่พบความผิดปกติ นอกจากอาการซึม อาเจียน พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาพับหลังข้างขวาโต (right popliteal lymph node) ผลตรวจค่าทางโลหิตวิทยาพบภาวะโลหิตจางในระดับปานกลาง และพบค่าเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น จากภาพถ่ายรังสีช่องอก ไม่พบก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปยังปอด ผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงช่องท้องพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณมีเดียไอลีแอ็ก (medial iliac lymph node) และต่อมน้ำเหลืองที่ตับ (hepatic lymph node) โตขึ้น และพบเนื้องอกบริเวณหลังลูกตาทางด้านขวา (retro-bulbar area) การเก็บตัวอย่างเซลล์ด้วยวิธี fine needle aspiration ที่ตำแหน่งก้อนเนื้องอกบริเวณผิวหนังและเนื้องอกหลังลูกตาทางด้านขวาพบเซลล์มะเร็งรูปร่างกลม ด้วยเหตุนี้จึงเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Biopsy เพื่อวินิจฉัยยืนยันผลทางจุลพยาธิวิทยา ผลตรวจพบเซลล์มะเร็งรูปร่างกลมขนาดปานกลางจำนวนมากจัดเรียงตัวกันเป็นผืน จากผลการวินิจฉัยโดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) ให้ผลบวกต่อ vimentin, CD204 และ E-cadherin และให้ผลลบต่อ CD3 จากผลทางจุลพยาธิวิทยาและการย้อมพิเศษวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีวินิจฉัยพบว่าสัตว์ป่วยเป็นมะเร็งฮีสติโอไซติกซาร์โคมาในสุนัข

คำสำคัญ: วิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี มะเร็งฮีสติโอไซติกซาร์โคมา สุนัข

[#]ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2566. 18(2): 191-200.

E-mail address: titaree3mut@gmail.com

A Case Report of Canine Histiocytic Sarcoma

Titaree Laoharatchatathanin^{1,#}, Sasiprapha Chareerat¹, Puttipong Thermtong¹, and
Hassadin Boonsriroj²

¹Small Animal Teaching Hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Mahanakorn University of Technology;

²Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Mahanakorn University of Technology, Nongchok,
Bangkok, 10530 Thailand

Abstract: An 8-year-old intact male mixed-breed dog present with a 2 month history of multiple subcutaneous nodules located on the dorsum, lateral thorax, ventral abdomen, and all four limbs and progressive exophthalmos of the right eye. Overall results from the general physical examination were normal unless depress vomit and right popliteal lymph node enlargement. Hematology revealed moderate non-regenerative anemia and leukocytosis. Thoracic radiology was unremarkable. Abdominal ultrasonography revealed marked enlargement of medial iliac and hepatic lymph nodes and found mass at retro-bulbar area. Fine-needle aspiration cytology of the skin mass and mass at retro-bulbar area revealed atypical cells of suspected malignant round cell tumor origin. Therefore, to confirm that type of cancer should be biopsy is performed for histopathological. Histopathological features of affected tissues composed of pleomorphic round cells arranged in closely packed sheets. The tumor cells were immunopositive for vimentin, CD204, and E-cadherin and negative for CD3. Based on the histopathological and immunohistochemical findings this case was diagnosed as canine histiocytic sarcoma.

Keywords: Immunohistochemistry, Canine histiocytic sarcoma, Dog

#Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2023 18(2): 191-200.

E-mail address: titaree3mut@gmail.com

บทนำ

Malignant histiocytosis จัดเป็นเนื้องอกในกลุ่มเซลล์รูปร่างกลม โดยเนื้องอกกลุ่มนี้ ประกอบไปด้วย เนื้องอกมาสต์เซลล์ (mast cell tumor) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เนื้องอกพลาสมาเซลล์ (plasma cell tumor) เนื้องอกระบบสืบพันธุ์ติดต่อ (transmissible venereal tumor) และ มะเร็งชนิด ฮิสทีโอไซต์ (histiocytes) ซึ่ง histiocyte เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาว ที่มี

การแบ่งตัวมาจากเต็มเซลล์ของไขกระดูก โดยพัฒนาออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเซลล์มาโครฟาจ (macrophage) มีหน้าที่ทำลายเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย โดยผ่านกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) เป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) และอีกกลุ่มคือเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) เป็นกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (dendritic antigen

presenting cells) ให้กับลิมโฟไซต์ชนิดเซลล์ที (T-cell lymphocyte) โดยเป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (acquire immune system) ซึ่ง dendritic cell สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อย ได้แก่ เซลล์เดนไดรติกที่เจริญไม่เต็มที่ (immature dendritic cell) หรือ Langerhans cell โดยจะพบเซลล์นี้ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ระบบขับถ่ายปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร และระบบทางเดินหายใจ และเซลล์อีกชนิดคือ เซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้ว (mature cell) หรือ Interstitial dendritic cell เป็นเซลล์เดนไดรติกที่โตเต็มที่ สามารถพบเซลล์นี้ในอวัยวะทั่วร่างกายรวมถึงผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) (Thongtharb, 2018)

กลุ่มเซลล์ Histiocytes ในสุนัข สามารถจำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่หนึ่ง กลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็ง (nonmalignant-non-neoplastic) เรียกว่า canine reactive histiocytosis เป็นความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่ส่งผลต่อผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง มีรายงานพบว่า 44% ของสุนัขที่เป็นโรคนี้มีประวัติเป็นโรคผิวหนังมาก่อน โดยสาเหตุที่พบบ่อยส่วนใหญ่มาจากภาวะผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic dermatitis) (Palmeiro *et al.*, 2007) ซึ่งความผิดปกตินี้สามารถแบ่งออกเป็น histiocytes แบบเกิดขึ้นที่ผิวหนัง (cutaneous histiocytosis) และ แบบที่เกิดการกระจายทั่วร่างกาย (systemic histiocytosis) ซึ่งจะพบก่อนขึ้นตามร่างกาย เช่น ปอด ตับ ม้าม ผิวหนัง เป็นต้น ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 4-7 ปี และพบในเพศผู้มากกว่าเพศเมีย การรักษาที่แนะนำโดยการผ่าตัดเอาก้อนออก ร่วมกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน การพยากรณ์โรคในกลุ่มนี้ค่อนข้างแย่ มีโอกาสเสียชีวิตสูงเนื่องมาจากเป็นความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Alastair and Julius, 2008) กลุ่มที่สองกลุ่มเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง (non-malignant neoplastic) เรียกว่า Histiocytoma เป็นกลุ่มเนื้องอกที่พบได้บริเวณผิวหนัง ใบหู คอ และขา ลักษณะเป็นก้อนนูน โตเร็ว มีขนาดประมาณ 2-3 เซนติเมตร ส่วนใหญ่พบในสุนัขอายุ

น้อยกว่า 3 ปี สายพันธุ์ที่พบบ่อยได้แก่ เกรทเดน อิงลิชบูลด็อก และ บอกเซอร์ เป็นต้น การรักษาโดยการผ่าตัดเนื้องอกออก เนื้องอกกลุ่มนี้ไม่อันตราย การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี และกลุ่มที่สามกลุ่มเนื้องอกชนิดร้ายแรง (malignant neoplastic) พบในสุนัขอายุ 6-11 ปี สายพันธุ์ที่พบได้บ่อยได้แก่ ร็อตไวเลอร์ เบอร์นีสแมาน์เทนต์ด็อก และกลุ่มรีทรีฟเวอร์ เป็นกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีความรุนแรงมาก สัตว์ป่วยมักเสียชีวิตภายในระยะเวลา 2-4 เดือน (Baker and Lumsden, 2000; Dervisis *et al.*, 2017; Takahashi *et al.*, 2014) เมื่อศึกษารูปแบบการกระจายตัวของมะเร็งฮิสติโอไซติกซาร์โคมาในสุนัข (canine histiocytic sarcoma; CHS) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ (localized histiocytic sarcoma) มักพบเป็นก้อนเดี่ยว ตำแหน่งของผิวหนังที่พบได้บ่อย คือ ปลายรยางค์ โดยมะเร็งกลุ่มนี้สามารถลุกลามเข้าสู่ชั้นใต้ผิวหนัง และสามารถแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงได้ (sentinel lymph node) ม้าม ปอด อวัยวะอื่น และไขสันหลัง และ CHS แบบกระจายทั่วร่างกาย (disseminated histiocytic sarcoma) สามารถพบก่อนเนื้องอกประเภทนี้กระจายภายในอวัยวะต่างๆ เช่น ม้าม ปอด ไชกระดูก ตับ สมอง และไขสันหลัง มะเร็งประเภทนี้มีความรุนแรงมาก การพยากรณ์โรคไม่ดี สัตว์ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูง (Thongtharb, 2018)

การตรวจวินิจฉัยมะเร็งฮิสติโอไซติกซาร์โคมาในสุนัขนอกจากอาศัยข้อมูลเกี่ยวกับสัตว์ป่วย ประวัติการป่วย ผลการตรวจร่างกายเบื้องต้น และตำแหน่งของก้อนเนื้องอก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มักพบความผิดปกติของค่าโลหิตวิทยา และชีวเคมีโลหิต ได้แก่ โลหิตจางแบบที่มีการตอบสนองของไขกระดูก (regenerative anemia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ภาวะอัลบูมินในกระแสเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) และ คอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ (hypcholesterolemia) การตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) จะพบภาวะ

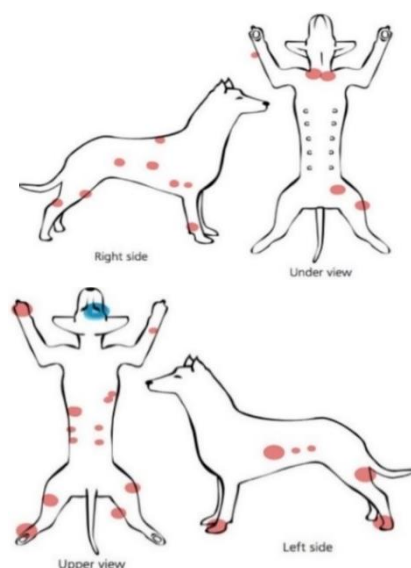
ไฟบริโนเจนในเลือดสูง (hyperfibrinogenemia) และภาวะเฟอร์ริตินในเลือดสูง (hyperferritinemia) การตรวจทางทัศนวินิจฉัยของช่องอก และช่องท้อง เพื่อดูการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ ร่วมกับการเก็บตัวอย่างทางเซลล์วิทยา (diagnostic cytology) หรือตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ (biopsy) เพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) (Raskin and Meyer, 2010) การตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาและจุลพยาธิวิทยาเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการยืนยันมะเร็งชนิดนี้ แต่บางกรณีลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเซลล์อาจมีความคล้ายคลึงกับมะเร็งชนิดอื่น จึงมีการใช้วิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) เข้ามาช่วยในการตรวจวินิจฉัยเพื่อแยกชนิดของมะเร็ง โดยใช้แอนติบอดี (antibody) ที่จำเพาะต่อการตรวจหาแอนติเจน (antigen) ที่อยู่บนผิวเซลล์ ไซโตพลาสซึม และนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง โดยแอนติบอดีที่จำเพาะกับมะเร็งชนิดนี้คือ E-cadherin, CD204, CD18, MHC Class II, CD163, iba-1, Vimentin, CD11c, CD1a และ CD45 เป็นต้น (Thongtharb, 2018; Kennedy *et al.*, 2016; Withrow *et al.*, 2013) แต่วิธีการดังกล่าวไม่สามารถแยกชนิดมะเร็ง localized histiocytic sarcoma ออกจาก disseminated histiocytic sarcoma ได้ แต่จากการศึกษาของ Boerkamp และคณะ ในปี 2014 ได้นำวิธีทางอณูชีววิทยา (molecular biology) มาใช้เพื่อแยกชนิดของมะเร็ง localized histiocytic sarcoma ออกจาก disseminated histiocytic sarcoma โดยวิเคราะห์การแสดงออกที่ผิดปกติของยีน C6, CLEC12A และ CCL5 ซึ่งพบว่าหากเป็นมะเร็ง disseminated histiocytic sarcoma จะพบการแสดงออกของยีน C6 เพิ่มขึ้น และพบการแสดงออกของยีน CLEC12A และ CCL5 ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับ localized histiocytic sarcoma อย่างมีนัยสำคัญ

รายงานสัตว์ป่วยฉบับนี้จะช่วยเพิ่มเติมข้อมูลด้านการตรวจวินิจฉัยยืนยันผลตรวจมะเร็งฮิสติโอไซติก

ซาร์โคมาในสุนัขโดยการย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมี ตลอดจนแนวทางการรักษาแก๊สตัวป่วยใหม่ชีวิตที่ยาวนานขึ้น

ประวัติสัตว์ป่วย

สุนัขพันธุ์ไทยผสม เพศผู้ ยังไม่ทำหมัน อายุ 8 ปี น้ำหนัก 7.1 กิโลกรัม เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเพื่อการสอนด้านสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร เนื่องจากเจ้าของสัตว์ป่วยสังเกตพบก้อนผิดปกติบนผิวหนัง ลักษณะเป็นก้อนนูน ทรงกลม ผิวเรียบ เนื้อแน่น เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-4.5 เซนติเมตร กระจายทั่วร่างกาย (ภาพที่ 1) โดยพบก้อนเนื้องอกดังกล่าวเป็นระยะเวลาประมาณ 2 เดือน และพบตาขาวโปนมาประมาณ 1 สัปดาห์ (ภาพที่ 2) จากการซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าสุนัขมีอาการซึม เบื่ออาหาร และอาเจียน การขับถ่ายอุจจาระและปัสสาวะปกติ การตรวจร่างกายเบื้องต้น (general physical examination) ไม่พบความผิดปกติอื่น นอกจากตรวจพบก้อนเนื้องอกบริเวณใต้ลิ้น 2 ก้อน ขนาดประมาณ 1x1 เซนติเมตร และพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหลังพับทางด้านขวาโต (right popliteal lymph node) ขนาดประมาณ 2x2 เซนติเมตร



ภาพที่ 1 แสดงตำแหน่งที่พบก้อนเนื้องอกที่ผิวหนังส่วนต่างๆ ของร่างกาย



ภาพที่ 2 แสดงดวงตาด้านขวาที่มีลักษณะโปน (exophthalmos)

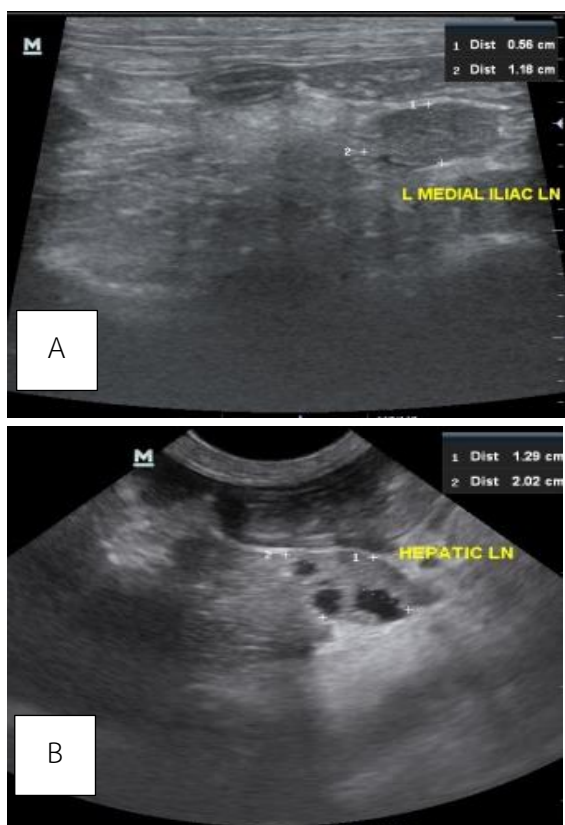
ผลการตรวจวินิจฉัย

จากการตรวจทางจักษุวิทยา พบเยื่อตาขาว ด้านขวาอักเสบ (conjunctivitis) ทำการย้อมสีตาทั้งสองข้าง (fluorescein stain) ไม่พบการติดสีบ่งบอกว่าไม่มีแผลหลุมที่กระจกตา และพิจารณาการตอบสนองต่อสิ่งเร้าของตาทั้งสองข้างได้แก่ การตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เป็นวัตถุ (menace response) การตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เป็นแสง (dazzle reflex) และการตอบสนองของรูม่านตาต่อสิ่งเร้าที่เป็นแสง (pupillary light reflex) พบว่าตาทางด้านซ้าย ให้ผลการตอบสนองเป็นบวกทั้งหมด ส่วนตาทางด้านขวาให้ผลการตอบสนองเป็นลบ ซึ่งบ่งบอกถึงตาทางด้านขวามีการสูญเสียการมองเห็น (Blindness)

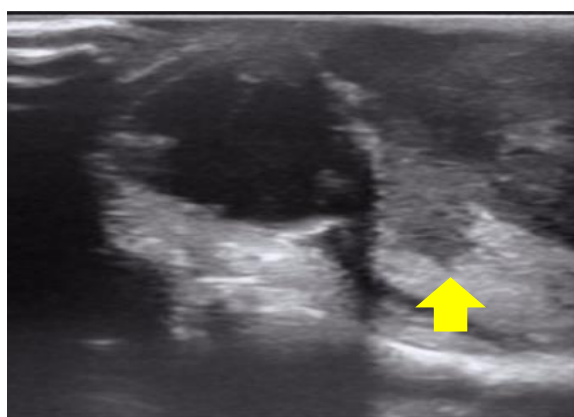
ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาและชีวเคมีโลหิตเพื่อประเมินสุขภาพของสุนัขป่วย พบค่าเม็ดเลือดขาวสูง 22,800 เซลล์ต่อมิลลิลิตรารางเมตร (ค่าปกติอยู่ที่ 6000–17,000 เซลล์ต่อมิลลิลิตรารางเมตร) เป็นลักษณะของภาวะ Chronic Inflammation leukogram pattern บ่งบอกถึงการอักเสบ หรือมีการติดเชื้อเรื้อรังในร่างกาย พบภาวะโลหิตจางระดับปานกลางประเภทที่ไม่มีการตอบสนองของไขกระดูก (non-regenerative

moderate anemia) โดยมีค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (PCV) 29 เปอร์เซ็นต์ (ค่าปกติอยู่ที่ 37–55 เปอร์เซ็นต์) พบค่าเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ 285,000 เซลล์ต่อมิลลิลิตรารางเมตร (ค่าปกติอยู่ที่ 200,00–500,000 เซลล์ต่อมิลลิลิตรารางเมตร) ค่าโปรตีนรวมในกระแสเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ 6.7 กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าปกติอยู่ที่ 5.2–7.9 กรัมต่อเดซิลิตร) ไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง และพยาธิในเม็ดเลือดจากการตรวจดูแผ่นฟิล์มเลือดในกล้องจุลทรรศน์ และจากชุดตรวจ SNAP 4Dx® ให้ผลลบต่อการตรวจหาเชื้อพยาธิเม็ดเลือดด้วยวิธีการ Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ส่วนค่าทางชีวเคมีโลหิต อันได้แก่ ยูเรียไนโตรเจนในเลือด (Blood Urea Nitrogen: BUN) ค่าครีเอทีนีน (Creatinine) Alanine aminotransferase (ALT) และ Alkaline phosphatase (ALP) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจจากภาพถ่ายรังสีของช่องอก (thoracic radiography) ทำนอนตะแคงขวา (right lateral view) ทำนอนตะแคงซ้าย (left lateral view) ทำนอนหงาย (ventro-dorsal view) และช่องท้อง (abdominal radiography) ไม่พบความผิดปกติและไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งสู่ปอด (pulmonary metastasis) และอวัยวะในช่องท้อง ผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของอวัยวะในช่องท้อง (abdominal ultrasonography) และดวงตา พบต่อมน้ำเหลืองมีเดียไอลียแอก (medial iliac lymph node) และต่อมน้ำเหลืองที่ตับ (hepatic lymph node) มีขนาดใหญ่ (ภาพที่ 3) และพบเนื้องอกบริเวณหลังลูกตา (retrobulbar area) ทางด้านขวา (orbital neoplasia) (ภาพที่ 4) การเก็บตัวอย่างทางเซลล์วิทยาด้วยวิธีเจาะดูดโดยใช้เข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration) จากก้อนเนื้อใต้ผิวหนังบริเวณขาหนีบทางด้านซ้ายขนาด 4 x 3.3 เซนติเมตร ก้อนบริเวณใต้ลำคอขนาด 4.4 x 4.5 เซนติเมตร เนื้องอกหลังลูกตาด้านขวาและต่อมน้ำเหลือง

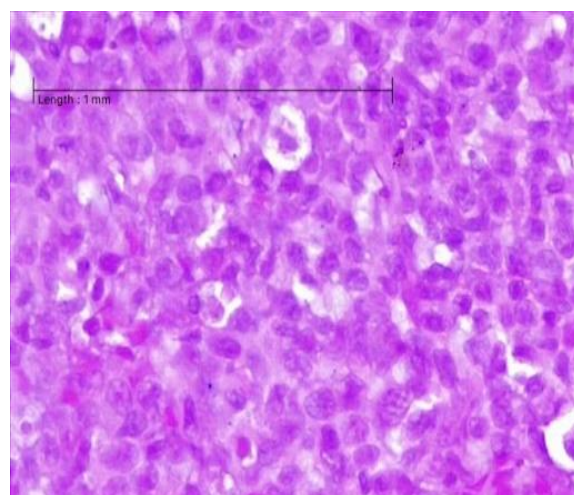


ภาพที่ 3 ภาพ A พบต่อมน้ำเหลือง medial iliac lymph node และภาพ B ต่อมน้ำเหลือง hepatic lymph node มีขนาดโตขึ้น



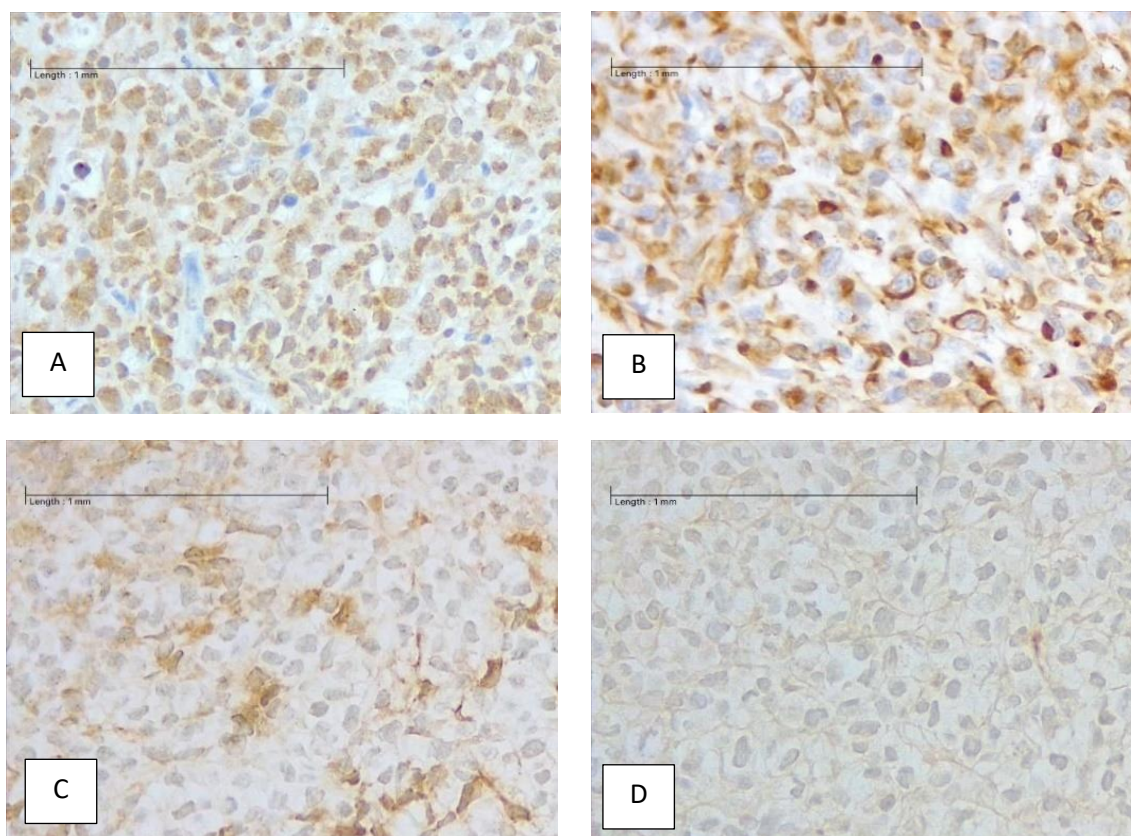
ภาพที่ 4 ตาขวาพบก้อนเนื้อที่มีลักษณะเป็น inhomogeneous echogenic mass บริเวณ retrobulbar area แสดงดังลูกศร

บริเวณขาพับหลังทางด้านขวา พบเซลล์มะเร็งรูปร่างกลม (malignant neoplastic round cell) ร่วมกับพบเซลล์อักเสบชนิด neutrophils, macrophages, และ



ภาพที่ 5 Histopathologic examination of subcutaneous nodules revealed non-encapsulated, densely cellular neoplasm composed of numerous round to oval tumor cells arranged in closely packed sheets. The tumor cells have round to oval nuclei with variable amounts of eosinophilic cytoplasm. Mitotic figures were often seen. Hematoxylin and Eosin, 400X.

plasma cells สันนิษฐานได้ว่าเป็น lymphoma, suppurative inflammation, lymphoma และ reactive lymph node ตามลำดับ จากนั้นยืนยันผลโดยการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อโดยวิธี incisional biopsy ส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา จากก้อนเนื้อบริเวณขาหนีบทางด้านซ้าย ก้อนบริเวณท้องด้านขวา และก้อนที่ใต้ลิ้นรวม 3 ตำแหน่ง พบเซลล์มะเร็งรูปร่างกลมขนาดปานกลางจำนวนมากจัดเรียงตัวกันเป็นผืน (closely packed sheet) เซลล์มะเร็งมีนิวเคลียสกลมหรือรูปรี (round to oval nuclei) ไซโตพลาสซึมสีชมพู ปริมาณปานกลาง ไม่พบแกรนูล พบเซลล์ในระยะแบ่งตัว (mitosis) จำนวนมาก รวมทั้งพบการแบ่งตัวที่ผิดปกติ (atypical mitosis) ซึ่งผลการวินิจฉัยเป็นกลุ่มของ malignant round cell (ภาพที่ 5) โดยไม่สามารถแยกชนิดของเซลล์มะเร็งได้ระหว่าง มะเร็งชนิด T-cell lymphoma และมะเร็งชนิด



ภาพที่ 6 (A-D) Histiocytic sarcoma. The neoplastic cells were strongly immunopositive for CD204 (A), vimentin (B), and moderately immunopositive for E-cadherin (C), but immunonegative for CD3 (D). Immunohistochemistry, 400X.

malignant histiocytic sarcoma ดังนั้นได้ทำการยืนยันผลตรวจโดยการย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) พบว่าเซลล์มะเร็งให้ผลบวกต่อแอนติบอดีชนิด CD204, E-cadherin และ vimentin ที่มีความจำเพาะต่อ malignant histiocytic sarcoma แต่ให้ผลลบต่อ CD3 ซึ่งเป็น T lymphocyte marker (ภาพที่ 6) สรุปผลตรวจวินิจฉัยสุนัขเป็น malignant histiocytic sarcoma และจากผลการตรวจที่พบก่อนเนื้อในหลายตำแหน่งของร่างกาย พบค่าเลือดที่ผิดปกติร่วมกับความผิดปกติทางคลินิกอาจสงสัยได้ว่าสัตว์ป่วยตัวนี้เป็น disseminated histiocytic sarcoma

การรักษา

ทำการรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะ Amoxicillin Clavulanic acid 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รับประทาน

ทุก 12 ชั่วโมง ก่อนอาหารเข้า-เย็น เพื่อควบคุมการติดเชื้อ ให้ยาลดการอักเสบ Firocoxib 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รับประทานทุก 24 ชั่วโมง หลังอาหารเย็น ให้ยาบำรุงเลือด Ferrous sulfate 100 มิลลิกรัมต่อตัวต่อวัน รับประทานทุก 24 ชั่วโมง หลังอาหารเย็นและให้ Purified sodium hyaluronate eye drop 0.3% (Hyalid®) หยอด 1-2 หยด ที่ตาทางด้านขวา ทุก 8 ชั่วโมง หลังจากนั้นสุนัขได้เสียชีวิตก่อนทำการรักษา มะเร็งในวันที่ 14 หลังจากเข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาล สัตว์ซึ่งเป็นการเสียชีวิตก่อนผลการวินิจฉัยยืนยันโรคโดยการย้อมพิเศษวิธี immunohistochemistry

สรุปและวิจารณ์

การตรวจทาง Immunohistochemistry เป็นการศึกษาโดยใช้ antibody ที่มีความจำเพาะต่อ

antigen นั้นๆ จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยเพื่อยืนยันชนิดของเซลล์มะเร็ง โดยโปรตีนที่มีความจำเพาะต่อมะเร็ง histiocytic sarcoma มีหลายชนิด จากการศึกษาของ Baines และคณะปี 2008 พบว่ามะเร็ง histiocytic sarcoma ส่วนใหญ่มีต้นกำเนิดจาก Langerhans cells อยู่ในกลุ่มของ dendritic cell ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ในการจับเชื้อโรค แอ็กทีฟของมะเร็งชนิดนี้จะมีการแสดงของ E-cadherin เป็นจำนวนมาก โดย E-cadherin เป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่งที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการยึดจับกันระหว่างเซลล์ (cell-cell adhesion) โดยการแสดงของ E-cadherin นี้จะไม่พบในมะเร็งชนิดอื่น และจากการศึกษาของ Yuki และคณะปี 2014 พบว่า CD204 เป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ของ macrophages ซึ่งจำเพาะเจาะจงต่อมะเร็ง histiocytic sarcoma ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงเลือกใช้ E-cadherin ร่วมกับการใช้ CD204 ในการวินิจฉัยยืนยันมะเร็งชนิดนี้ สำหรับ CD3 มีความจำเพาะต่อมะเร็งต่อมน้ำเหลือง จากผลการวินิจฉัยทาง Immunohistochemistry ให้ผลลบต่อ CD3 และให้ผลบวกต่อ E-cadherin, CD204 และ vimentin บ่งชี้ว่าสัตว์ป่วยดังกล่าวเป็นมะเร็ง histiocytic sarcoma โดยในสัตว์ป่วยตัวนี้ไม่ได้ตรวจวินิจฉัยทาง molecular biology เพื่อยืนยันการเป็นมะเร็งชนิด disseminated histiocytic sarcoma แต่จากผลการตรวจพบก้อนเนื้อในหลายตำแหน่งทั่วร่างกาย พบค่าทางโลหิตวิทยาที่ผิดปกติ ร่วมกับความผิดปกติทางคลินิก ตลอดจนสัตว์ป่วยได้เสียชีวิตหลังเข้ารับการตรวจรักษาเพียง 14 วัน ก่อนจะได้รับ การรักษาทางเคมีบำบัดอาจสงสัยได้ว่าสุนัขป่วยดังกล่าวป่วยเป็น disseminated histiocytic sarcoma

ในการรักษา CHS การศัลยกรรมเป็นวิธีที่แนะนำ โดยเฉพาะแบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ร่วมกับการให้การรักษาเพิ่มเติมได้แก่ รังสีรักษา เคมีบำบัด เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของสัตว์ป่วย ส่วนกรณีที่เป็นแบบกระจายทั่ว

ร่างกาย นิยมใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก โลมัสทีน (lomustine หรือ CCNU) เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มแรกที่แนะนำเป็นการใช้เคมีบำบัดเพียงชนิดเดียวในการรักษา (single dose chemotherapy) โดยพบอัตราการตอบสนองร้อยละ 29-46 และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการอยู่รอด (median survival time) ประมาณ 3.5 เดือน โดยใช้ขนาด 60-90 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกายตารางเมตร (mg/m²) (Rassnick *et al.*, 2010) ถึงแม้จะมีการใช้ CCNU เพื่อทำการรักษาอย่างแพร่หลาย แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาโดยใช้ CCNU ร่วมกับ ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) เป็นการให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันในการรักษา (combination chemotherapy) เพื่อหวังผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดโอกาสที่เซลล์มะเร็งดื้อต่อยาเคมีบำบัด แต่กลับพบว่า การให้ CCNU ร่วมกับ ด็อกโซรูบิซิน ให้การตอบสนองที่สูงกว่าเล็กน้อย โดยพบอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 58 และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ 6 เดือน (Cannon *et al.*, 2015) การรักษา CHS ด้วยยาเคมีบำบัดในรูปแบบเมโทรโนมิก (metronomic chemotherapy) เป็นรูปแบบการให้ยาแบบกินในขนาดยาต่ำให้ต่อเนื่องเป็นประจำทุกวัน โดยเจ้าของสามารถให้ด้วยตนเองที่บ้านได้ นอกจากนี้ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการยาเคมีบำบัดในรูปแบบเมโทรโนมิกมักเกิดขึ้นน้อย พบรายงานการให้ CCNU ในขนาด 2.84 mg/m² ให้กินวันละครึ่ง ทุกวัน (Tripp *et al.*, 2011) CHS เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรง พบอัตราการแพร่กระจายสูงถึงร้อยละ 70-90 และมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ประมาณ 2 เดือน (Thongtharb, 2018) การรักษา มะเร็งชนิดนี้ควรใช้หลายวิธีร่วมกัน (multimodal therapy) ทั้งการศัลยกรรมร่วมกับการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการดูแลรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment)

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณสัตวแพทย์โรงพยาบาลเพื่อการ
สอนด้านสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
เทคโนโลยีมหานคร ที่ให้ความช่วยเหลืออันเป็นประโยชน์
ต่อการเขียนรายงานสัตว์ป่วยและทำให้รายงานสัตว์ป่วย
ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

บรรณานุกรม

- Alastair, R. C. , and Julius, M. L. 2008. Canine Histiocytic Disease. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 30(4): 202-215.
- Baines, S.J., McInnes, E.F. and McConnell, I. 2008. E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *Veterinary Record*. 162(16): 509–513.
- Baker, R. and Lumsden, J.H. 2000. Color atlas of cytology of the dog and cat. mosby. p. 43-44
- Boerkamp, K. M. , van steenbeek, F. G. , Penning, L.C., Groot Koerkamp, M.J.A., Leenen, D.V., Vos- loohuis, M. , Grinwis, G. C. M. and Rutteman, G.R. 2014. The two main forms of histiocytic sarcoma in the predisposed flatcoated retriever dog display variation in gene expression. *Plos one*. 9(6): e98258.
- Cannon, C. , Borgatti, A. , Henson, M. and Husbands, B. 2015. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *Journal of small animal practice*. 56(7): 425-429.
- Dervisis, N.G. , Kiupel, M. , Qin, Q. and Cesario, L. 2017. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Veterinary and comparative oncology*. 15(4): 1171–1180.
- Kennedy, K. , Thomas, R. , and Breen, M. 2016. Canine histiocytic malignancies-challenges and opportunities. *Veterinary sciences*. 3(2).
- Palmeiro, B. S. , Morris, D. O. , Goldschmidt, M. H. and Mauldin E. 2007. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. *Veterinary Dermatology*. 18(5): 332–340.
- Raskin, R. E. and Meyer, D. J. 2010. Canine and feline cytology: a color atlas and Interpretation Guide. 2nd Edition, Saunder, Missouri. p. 62-66.
- Rassnick, K. M. , Moore, A. S. , Russell, D. S. , Northrup, N. C. , Kristal, O. , Bailey, D. B. , Flory, A. B. , Kiselow, M. A. and Intile, J. L. 2010. Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma. *Journal of Veterinary internal Medical*. 24(6): 1528–1531.
- Takahashi, M., Tomiyasu, H., Hotta, E., Asada, H., Fukushima, K., Kanemoto, H., Fujino, Y., Ohno, K., Uchida, K., Nakayama, H. and Tsujimoto, H. 2014. Clinical characteristics and prognostic factors in dogs with histiocytic sarcomas in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 76(5): 661-666.

- Thongtharb A. 2018. Histiocytic sarcoma in dogs.
Veterinary Integrative Sciences. 16(2): 19-34. (in Thai)
- Tripp, C.D., Fidel, J., Anderson, C.L., Patrick, M., Pratt, C., Sellon, R., Bryan, J.N., 2011. Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. *J Vet Intern Med*. 25: 278 - 284.
- Withrow, S.J., Vail, D.M. and Page, R.L. 2013. Small animal clinical oncology. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. China. p. 791-797.
- Yuki, K., Risa, F., Akihiro, H., Mami, M., Takashi, M., Koji, M., Tokuma, Y. and Hiroko, S. 2014. Immunocytochemical detection of the class a macrophage scavenger receptor CD204 using air-dried cytologic smears of canine histiocytic sarcoma *Veterinary clinical pathology*. 43(4): 589-93.

