

## Case discussion

### ประวัติ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 72 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่อง ขาซ้ายบวมมา 2 สัปดาห์

ประวัติ 2 สัปดาห์ เริ่มมีขาซ้ายบวมตั้งแต่หลังเท้าลามขึ้นมาจนถึงหัวเข่า ไม่มีอาการปวด อาการบวมเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ  
ยังทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ทานอาหารได้ดี ไม่มีน้ำหนักลด ไม่มีไข้ ปฏิเสธโรคประจำตัว

### ตรวจร่างกาย

ECOG performance status II

mild pallor

generalized lymphadenopathy, cervical lymph node – 2 cm in diameter in chain both sides, axillary lymph node – 5 cm in diameter both sides, inguinal lymph node – 5 cm in diameter both sides

hepatomegaly – 2 cm below right costal margin

splenomegaly – 5 cm below left costal margin

unilateral left leg swelling from dorsum of foot up to thigh, pitting edema, no inflammation

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 9.7 g/dl, Hct 31%, MCV 71 fl, MCH 22 pg, MCHC 31 pg/dl, RDW 16%, wbc 7,360 /mm<sup>3</sup>, N 58%,  
plt 265,000 /mm<sup>3</sup>

BUN: 8 mg/dl, Cr: 0.3 mg/dl

LFT: albumin 3.2 g/dl, globulin 2.4 g/dl, ALT 10 U/L, AST 18 U/L, alkaline phosphatase 118 U/L

LDH: 247 U/L (normal 210-425 U/L)

HBsAg: positive

Anti HCV: negative

Anti HIV: non-reactive

Chest film: WNL

### การตรวจพิเศษเพิ่มเติม

Cervical lymph node biopsy: marked expansion of lymphoid tissue with atypical large lymphoid cell, CD 20 - positive, consistent with diffuse large B cell lymphoma

Bone marrow aspiration and biopsy: normocellular trilineage marrow, no lymphoma involvement

Abdominal CT scan: hepatosplenomegaly without space occupying lesions, multiple aortocaval, paraaortic, bilateral common iliac, external iliac and inguinal adenopathy, 10-35 mm in size

Doppler ultrasound of lower extremity: normal flow and waveform of both side of femoral and popliteal vein, no dilatation, compression test – negative

D-dimer: 7,157 ng/ml (normal < 500 ng/ml)

## การวินิจฉัยและการรักษา

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), high International Prognostic Index (IPI) score (4 / 5), hepatitis B (HBV) carrier และ presumptive deep vein thrombosis (DVT) of left leg ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) X 6 ครั้ง ผู้ป่วยได้รับ Lamivudine 100 mg รับประทานวันละครั้ง พร้อมกับการเริ่มเคมีบำบัด และให้ต่อเนื่องทุกวัน หยุด Lamivudine หลังเคมีบำบัดครั้งสุดท้าย 6 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังได้รับ low molecular weight heparin (LMWH) พร้อมกับ Warfarin ใน 1 สัปดาห์แรกหลังให้การวินิจฉัย หลังจากนั้นให้ Warfarin ต่อเนื่องอีก 6 เดือน

## อภิปรายผู้ป่วย

ผู้ป่วย DLBCL ซึ่งพบร่วมกับการติดเชื้อ HBV ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ เป็นผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (NHL) ที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ มีรายงานชนิด meta analysis พบ odd ratio ในการตรวจพบ HBV ในผู้ป่วย NHL มีค่าประมาณ 2.5 เท่า เทียบกับกลุ่มควบคุม หรือจะตรวจพบการติดเชื้อ HBV 1 คน ในทุก 10 คนของผู้ป่วย NHL<sup>1</sup> ซึ่งบ่งถึงความสัมพันธ์ในแง่พยาธิกำเนิดระหว่าง HBV และ NHL ความสำคัญของการตรวจคัดกรอง hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดคือการเฝ้าระวัง HBV reactivation ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีผล HBsAg เป็นบวก โดยเฉพาะการรักษาด้วย Rituximab ซึ่งเชื่อว่าทำให้เกิด HBV reactivation เพิ่มมากขึ้น<sup>2-5</sup> มีการศึกษาประโยชน์ของการใช้ Lamivudine ในการป้องกัน HBV reactivation ในผู้ป่วย NHL และมะเร็งชนิดอื่นที่มีผล HBsAg เป็นบวก<sup>6</sup> ซึ่งจากข้อมูลพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของ HBV reactivation จาก 30-80% ลงเหลือ 0-17%<sup>6,7</sup> ซึ่งต่อมาการใช้ Lamivudine ในสถานการณดังกล่าวถือว่าเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานตาม National Comprehensive Cancer Network Guideline ในปัจจุบัน และต่อมายังมีรายงานที่เสนอการใช้ Entecavir ซึ่งมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัสมากกว่า Lamivudine และมีอัตราการดื้อยาค่า มาใช้ป้องกัน HBV reactivation ใน lymphoma แทน Lamivudine ที่อาจมีปัญหาราคาคือยาในกรณีที่ใช้ในระยะยาว<sup>7</sup>

ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติม พบการเกิด HBV reactivation ในผู้ป่วย B cell NHL ซึ่งมีผล HBsAg เป็นลบ และได้รับ Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด ถึง 4.2%<sup>2</sup> และอีกการศึกษาในผู้ป่วย lymphoma ซึ่งได้รับ Rituximab และมีผล HBsAg เป็นลบ แต่มี Hepatitis B core antibody (HBcAb) เป็นบวก ซึ่งเรียกว่า occult HBV carrier พบ HBV reactivation 4.1%<sup>3</sup> ใกล้เคียงกัน โดยในการศึกษาชิ้นหลังนี้ประสบความสำเร็จในการใช้ Entecavir ในการรักษา ภายหลังจากตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ HBV DNA อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปถึงมาตรฐานการป้องกัน HBV reactivation ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นการเฝ้าระวังด้วยการตรวจติดตาม HBV DNA หรือการป้องกันด้วยยาต้านไวรัส เพียงแต่เน้นความสำคัญของการเกิด HBV reactivation ในผู้ป่วย B cell lymphoma ซึ่งมีผล HBsAg เป็นลบ และได้รับ Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัดเท่านั้น<sup>4,5</sup> ดังนั้นปัจจุบันการให้ Lamivudine เพื่อป้องกัน HBV reactivation ในผู้ป่วย lymphoma ซึ่งมี HBsAg เป็นบวก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ Rituximab จัดเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน โดยในอนาคต Entecavir อาจเข้ามามีบทบาทในสถานการณดังกล่าว ส่วนการให้ยาต้านไวรัส หรือการเฝ้าระวัง HBV reactivation ในผู้ป่วย lymphoma ที่มี HBsAg เป็นลบ แต่มี HBcAb เป็นบวก ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ผู้ป่วย DLBCL รายนี้ ได้รับ Lamivudine ตลอดการรักษาด้วย R-CHOP และไม่พบว่ามี HBV reactivation เกิดขึ้น สามารถให้เคมีบำบัดได้จนครบ 6 ครั้ง

ผู้ป่วย DLBCL รายนี้มีอาการขาซ้ายบวมจนถึงต้นขา สงสัยว่ามี DVT ร่วมด้วย เนื่องจากอาการทางคลินิกเข้าได้ มีความเสี่ยงของ DVT จากตัวโรคมะเร็ง ค่า D-dimer สูง และการที่ proximal DVT มีโอกาสเสี่ยงกับ pulmonary embolism สูงหากไม่รักษา ดังนั้นแม้ว่าการทำ doppler ultrasound จะไม่พบความผิดปกติ แต่แพทย์ผู้ดูแลยังตัดสินใจเริ่มการรักษาตั้งแต่แรกด้วย LMWH ตามอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ มีรายงานการพบอุบัติการณ์ของ thrombosis เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย lymphoma<sup>8</sup> จากการศึกษาของ Mohren และคณะพบอุบัติการณ์ของ venous thromboembolism (VTE) 7.7% ในผู้ป่วย lymphoma โดยพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นใน high grade NHL(10.6%) เมื่อเปรียบเทียบกับ low grade NHL (5.8%) และ Hodgkin lymphoma (7.2%)<sup>9</sup> สำหรับ DLBCL จากการศึกษาของ Komrokji และคณะพบอุบัติการณ์ของ VTE 12.8% โดยในการศึกษาที่พบว่า อายุ IPI score และ VTE เป็นปัจจัยอิสระในการพยากรณ์โรค ผู้ป่วยที่พบ VTE จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยมี median survival 1.0 ปี (95% CI, 0.75 – 1.33 ปี) ในผู้ป่วยที่พบ VTE เปรียบเทียบกับ 5.2 ปี (95% CI, 1.8 – 8.6 ปี) ในผู้ป่วยที่ไม่พบ VTE ร่วมด้วย (p = 0.038)<sup>10</sup> มีความพยายามที่จะศึกษาถึงโอกาสในการเกิด thrombosis ใน lymphoma พบว่าในผู้ป่วย lymphoma ชนิดต่าง ๆ ระดับ fibrin degradation product, D-dimer, leukocyte tissue factor (TF) mRNA และ TF antigen เพิ่มขึ้นตามระยะของโรคที่ดำเนินไป<sup>11</sup> แม้ว่าจะมีข้อมูลการใช้ LMWH ในผู้ป่วย solid tumor ซึ่งพบว่าทำให้ LMWH เป็นเวลา 6 เดือน ปลอดภัย และได้ผลดีกว่า Warfarin ในการป้องกันการเกิด recurrent VTE<sup>12</sup> ในปัจจุบันยังไม่มีแนวปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานการรักษา เพื่อป้องกันและรักษา VTE ในผู้ป่วย lymphoma<sup>8</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงได้ให้ LMWH ร่วมกับ Warfarin ในช่วงสัปดาห์แรก ซึ่งพบว่าขาซ้ายยุบบวมลงชัดเจน และให้ Warfarin ต่อจนครบ 6 เดือน โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน และไม่มีขาบวมขึ้นมาอีก

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP จนครบ 6 ครั้ง หลังให้เคมีบำบัดครบได้ประเมินผลการรักษาเป็น unconfirmed complete response โดยพบว่า peripheral lymphadenopathy ที่มีอยู่เดิมหายไปหมด คงเหลือ subcentimeter intra-abdominal lymph node บางกลุ่ม จาก CT scan เท่านั้น ผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ปี หลังเริ่มการรักษาเสียชีวิตที่บ้าน ไม่ทราบสาเหตุของการเสียชีวิต โดยญาติให้ข้อมูลว่า ขณะเสียชีวิตไม่พบว่ามีก้อนต่อมน้ำเหลืองโตขึ้น และไม่พบว่ามีขาบวมขึ้นอีก ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของผู้ป่วย high-risked DLBCL จาก IPI score ร่วมกับการติดเชื้อ HBV ซึ่งพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แม้จะสามารถให้การรักษาตามมาตรฐานด้วย R-CHOP ได้จนครบ ผู้ป่วยยังคงมีชีวิตอยู่ได้เพียง 1 ปี ตามข้อมูลการพยากรณ์โรคของ DLBCL ซึ่งอายุมาก และมี VTE ร่วมด้วย แม้จะไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิตที่แท้จริงก็ตาม

#### เอกสารอ้างอิง

1. Nath A, Agarwal R, Malhotra P, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. A systematic review and meta-analysis. Intern Med J 2009; doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02060.
2. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimen: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann Hematol 2009; doi: 10.1007/s00277-009-0806-7.
3. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. Ann Oncol 2009; 20: 2013-7.

4. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010; 116: 115-21.
5. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13-23.
6. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 927-34.
7. Uchiyama M, Tamai Y, Ikeda T. Entecavir as prophylaxis against hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for lymphoma. *Int J Infect Dis* 2009; doi: 10.1016/j.ijid.2009.04.014.
8. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4848-57.
9. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, et al. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: A single-centre analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 1349-1351.
10. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1029-33.
11. Wada H, Sase T, Yamaguchi M. Hypercoagulant states in malignant lymphoma. *Exp Oncol* 2005; 27: 179-85.
12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.