

# CASE DISCUSSION

ศ.พ.ว.พีระพา วอง

สาขาวิชาโรคเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 30 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนาจังหวัดกำแพงเพชร  
อาการสำคัญ มีก้อนใต้ผิวหนังร่วมกับไข้สูง มา 1 สัปดาห์

## ประวัติปัจจุบัน

6 เดือน ก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลจังหวัดด้วยปัญหาไข้ ร่วมกับมีก้อนใต้ผิวหนังตามแขนขา ลำตัว กดเจ็บเล็กน้อย ผม่ว่ง มีแผลในปาก ตรวจพบ multiple subcutaneous nodule, positive direct Coombs' test, ANA - 1:160 speckled type ได้รับการวินิจฉัย systemic lupus erythematosus (SLE) ร่วมกับ vasculitis จาก skin biopsy ให้การรักษาด้วย steroid ที่โรงพยาบาลจังหวัดอยู่ 4 เดือน อาการดีขึ้นไม่มาก ยังคงมีไข้ ร่วมกับ subcutaneous lesion จึงได้รับการทำ skin biopsy อีกครั้งที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ วินิจฉัย lobular panniculitis และให้การรักษาด้วย pulse methylprednisolone ร่วมกับ prednisolone และ pulse cyclophosphamide ไข้ลดลง ก้อนใต้ผิวหนังยุบลง



1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล ระหว่างการรักษาด้วย prednisolone ร่วมกับ pulse cyclophosphamide ผู้ป่วยมีไข้สูง ก้อนใต้ผิวหนังเพิ่มมากขึ้นที่ใบหน้า แขน ขา ลำตัว กดเจ็บเล็กน้อย ได้รับการทำ skin biopsy อีกครั้ง

## ตรวจร่างกาย

- body temperature 39°C
- mildly pale, no jaundice, no peripheral lymphadenopathy
- no hepatosplenomegaly
- multiple erythematous subcutaneous nodule at face, arms, shoulders, trunk
- mild tenderness

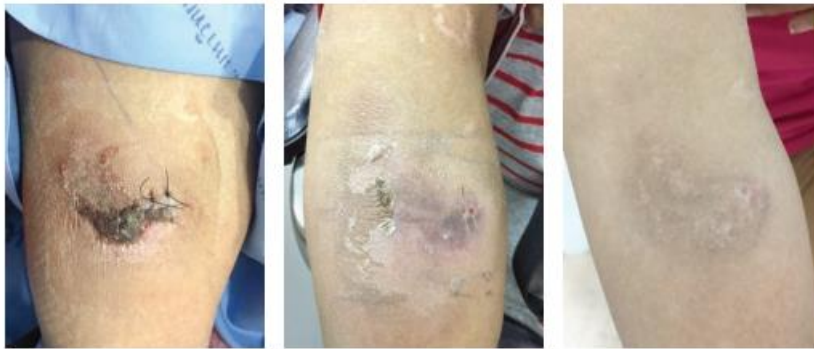
## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **CBC:** Hb 8.7 g/dL, Hct 27%, MCV 72 fL, WBC 6,500 /cu mm, N 91%, plt 401,000 /cu mm
- **LFT:** albumin 2.9 g/dL, globulin 3.0 g/dL, TB 0.32 mg/dL, DB 0.22 mg/dL, AST 90 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 62 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 104 U/L (normal 35-110 U/L)
- **LDH:** 845 U/L (normal 135-214 U/L)
- **abdominal CT scan:** no significant enlarged intra-abdominal lymphadenopathy
- **skin biopsy:** lobular panniculitis of subcutaneous fat, atypical lymphoid cells infiltration immunohistochemistry of lymphoid cells showed positivity for CD3, CD8 and T-cell intracellular antigen (TIA-1). Ki-67 showed high proliferation. positive study for  $\beta$ F-1 immunostain
- **bone marrow study:** hypercellularity, no lymphoma involvement

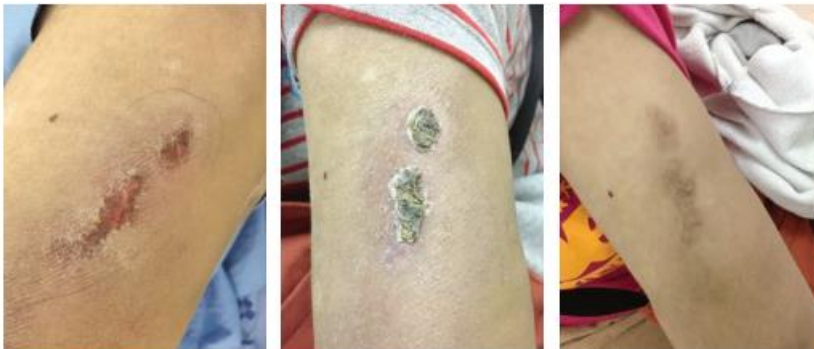
## การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPLTCL) จาก skin biopsy ครั้งล่าสุด และเริ่มให้การรักษาด้วย cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP regimen) หลังให้ยาอาการทั่วไปดีขึ้น ไข้หายไป ก้อนใต้ผิวหนังยุบลง ผู้ป่วยได้รับ CHOP ทั้งหมด 4 รอบ ก่อนที่จะมีไข้สูงขึ้นมาใหม่ ร่วมกับก้อนใต้ผิวหนังหลายตำแหน่ง ทำ skin biopsy ซ้ำ ให้การวินิจฉัย SPLTCL เช่นเดิม หลังจากนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงตัดสินใจเปลี่ยนการรักษาโดยใช้ single-agent cyclosporine 4 mg/kg/day หลังเริ่มยา 2 สัปดาห์ อาการไข้ลดลงชัดเจน subcutaneous lesion ที่แขน และลำตัวยุบลง เหลือแต่ที่บริเวณใบหน้า จึงให้ยาต่อในขนาดเท่าเดิม subcutaneous lesion หายไปทั้งหมดในเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ลดขนาดยาลง รูปที่ 1-8 แสดงลักษณะของ subcutaneous nodule ก่อนและหลังการรักษาด้วย cyclosporine

รูปที่ 1-3 แสดงลักษณะของ subcutaneous nodule ที่ข้อพับแขนก่อนและหลังการรักษาด้วย cyclosporine เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 3 เดือน



รูปที่ 4-6 แสดงลักษณะของ subcutaneous nodule ที่ต้นแขน ก่อนและหลังการรักษาด้วย cyclosporine เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 3 เดือน



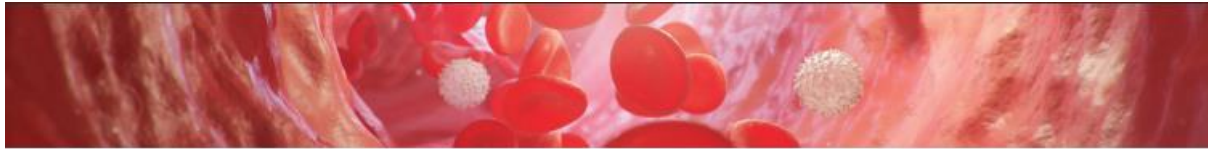
รูปที่ 7 และ 8 แสดงลักษณะของ subcutaneous nodule ที่ใบหน้า ก่อนและหลังการรักษาด้วย cyclosporine



## อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของ cutaneous T-cell lymphoma ซึ่งเป็นมะเร็งชนิดที่พบได้ไม่บ่อย มาพบแพทย์ด้วยอาการไข้สูง ร่วมกับ subcutaneous nodule โดยได้รับการวินิจฉัย SLE มาก่อน ทั้งนี้ SPLTCL เป็น lymphoma ที่ให้การวินิจฉัยได้ยาก เนื่องจากลักษณะทางพยาธิวิทยาคล้าย lobular panniculitis ซึ่งเป็น lesion ที่พบได้ในกลุ่ม autoimmune disease ซึ่งเป็น active disease เดิมของผู้ป่วย ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ต่างออกไปของ SPLTCL จะมี infiltrating lymphoid cell ที่มีขนาดแตกต่างกัน ไม่เหมือนกัน

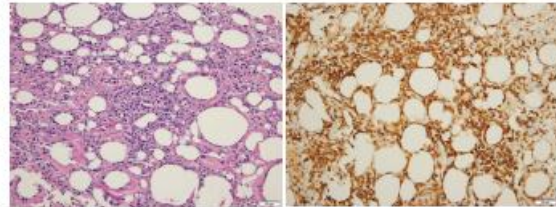




benign lobular panniculitis ที่พบเฉพาะ mature lymphoid cell ขนาดใกล้เคียงกันทั้งหมด โดยพบ atypical lymphoid cell จำนวนมากล้อมรอบ adipocyte มักพบ necrosis และ karyorrhexis ร่วมด้วย<sup>2-3</sup> การตรวจ immunohistochemistry จะพบว่า atypical lymphoid cell เหล่านี้เป็น cytotoxic T-lymphocyte ซึ่งย้อมติด CD3, CD8 และ TIA-1 นอกจากนี้ยังย้อมติด  $\beta$ -F-1 ซึ่งบ่งบอกว่า cytotoxic T-cell ดังกล่าวมี T-cell receptor (TCR) ชนิด  $\alpha\beta$  และหากตรวจเพิ่มเติมด้วย molecular study อาจพบ monoclonal TCR gene rearrangement ซึ่งแสดงให้เห็นความเป็น malignant clone<sup>4</sup>

ในอดีตพบว่าผู้ป่วย SPLTCL มีลักษณะการดำเนินโรคได้ทั้งแบบ indolent และ aggressive lymphoma<sup>5</sup> ต่อมามีการวิเคราะห์ชนิดของ TCR บนเซลล์มะเร็งร่วมกับลักษณะการดำเนินโรคโดย European Organisation for Research and Treatment of Cancer จึงสามารถแยกผู้ป่วย SPLTCL ตามชนิดของ TCR โดยผู้ป่วยที่เป็น  $\alpha\beta$  T-cell จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี การดำเนินโรครุนแรง ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 36 ปี มักมี autoimmune disease ร่วมด้วย มาพบแพทย์ด้วย subcutaneous nodule โดยลักษณะผิดปกติทางพยาธิวิทยาจำกัดอยู่เฉพาะ subcutaneous tissue (adipotropism) มี 5-year overall survival (OS) ร้อยละ 82 ในขณะที่ชนิด  $\gamma\delta$  T-cell มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การดำเนินโรครุนแรง ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 56 ปี มักมี B symptom ร่วมกับ lymphadenopathy และ splenomegaly บ่อยครั้งที่พบร่วมกับ hemophagocytic syndrome ลักษณะทางพยาธิวิทยามี infiltration ของ  $\gamma\delta$  T-cell ทั้งใน subcutaneous tissue, dermis และ epidermis ร่วมกับ ulceration และ angioinvasion มี 5-year OS เพียงร้อยละ 116 เนื่องจากทั้ง  $\alpha\beta$  และ  $\gamma\delta$  SPLTCL มีความแตกต่างกันทั้งชนิดของ TCR และลักษณะการดำเนินโรค ทำให้ปัจจุบัน World Health Organization จัดแยก  $\gamma\delta$  SPLTCL เดิมออกมาเป็น primary cutaneous  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma ดังนั้นการวินิจฉัย SPLTCL จึงหมายถึงเฉพาะ  $\alpha\beta$  T-cell เท่านั้น<sup>6</sup> ผู้ป่วยตัวอย่างที่นำเสนอมีลักษณะการดำเนินโรคที่ตรงกับข้อมูลการวิจัยของ SPLTCL ทุกประการ โดยมีอายุน้อย มี SLE ร่วมด้วย การดำเนินโรครุนแรงค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยได้รับการรักษา SLE ร่วมกับ lobular panniculitis มาแล้วกว่า 10 เดือน จึงได้รับการวินิจฉัย SPLTCL การตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโดยตรวจพบ malignant T-cell ชนิด  $\alpha\beta$  TCR (รูปที่ 9 และ 10)

รูปที่ 9 และ 10 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของ infiltrated lymphoid cell ใน subcutaneous tissue (รูปซ้าย) ซึ่งย้อมติด  $\beta$ -F-1 (รูปขวา) เป็นการบ่งบอกว่า lymphoid cell ดังกล่าวมี T-cell receptor ชนิด  $\alpha\beta$



การรักษา SPLTCL ยังไม่มีการกำหนดเป็นมาตรฐานที่ชัดเจน โดยทั่วไป combination chemotherapy เช่น CHOP ได้ผลการรักษาที่ไม่ดีนัก อัตรา complete remission (CR) เพียงร้อยละ 61 และมักมีการกลับเป็นซ้ำของโรค<sup>6</sup> systematic analysis จากการรวบรวมรายงานต่าง ๆ พบ long-term CR เพียงร้อยละ 30 เท่านั้น<sup>7</sup> หลายรายงานจึงแนะนำให้ใช้ immunosuppressive agent<sup>1, 2, 6-11</sup> โดยเฉพาะ cyclosporine โดยเชื่อว่า T-cell derived cytokine เป็นส่วนสำคัญของพยาธิกำเนิดของโรค ทั้งนี้การตอบสนองต่อการรักษาด้วย cyclosporine จากรายงานเหล่านี้ทั้งแบบ frontline<sup>7-10</sup> และ salvage treatment<sup>1</sup> เป็นหลักฐานสนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว multicenter study จากประเทศสเปนซึ่งศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย SPLTCL 16 ราย ที่ได้รับ steroid อย่างเดียว หรือร่วมกับ low-dose methotrexate หรือ cyclosporine พบการตอบสนองแบบ CR ถึงร้อยละ 85 และมี 5-year disease-specific survival ร้อยละ 85.72 ผู้ป่วยตัวอย่างที่นำเสนอตอบสนองต่อ steroid และ cyclophosphamide เพียงชั่วคราว เช่นเดียวกับ CHOP chemotherapy แต่ตอบสนองอย่างสมบูรณ์จากการใช้ single-agent cyclosporine อย่างไรก็ดียังคงต้องติดตามผลการตอบสนองดังกล่าวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Floujnickar P, Nakom TN, Assanasen T, Wannakrairai P, Intragumtomchai T. Cyclosporin in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(3):560-3.
2. Lopez-Lerma I, Peñalet Y, Gallardo F. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Clinical features, therapeutic approach, and outcome in a case series of 16 patients. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(5):892-898.
3. Alsomali DV, Bakshi N, Kharfan-Dabaja M, El Fakih R, Aljurf M. Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A systematic literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2021;S1858-3876(21)00051-0.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
5. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004;101(6):1404-13.
6. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838-45.
7. Shani-Adir A, Lucky AW, Prendiville J, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: response to combination therapy with cyclosporine and chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:518-22.
8. Tsukamoto Y, Katsunobu Y, Omura Y, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: successful initial treatment with prednisolone and cyclosporin A. *Intern Med* 2006;45(1):21-4.
9. Iqbal N, Raina V. Successful treatment of disseminated subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with single agent oral cyclosporine as a first line therapy. *Case Rep Dermatol Med* 2014;2014:201836.
10. Lee WS, Hwang JH, Kim MJ. Cyclosporine A as a primary treatment for panniculitis-like T cell lymphoma: a case with a long-term remission. *Cancer Res Treat* 2014;46(3):312-6.
11. Heyman B, Beaver A. Mycophenolate mofetil for the treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(10):e437-e440.

