



อุบัติการณ์และความชุกของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัด

คเชนทร์ ผลสว่าง พ.บ., ว.ว. (อายุศาสตร์)^{1*}

อรพรรณ คงพันธุ์วิจิตร พ.บ., ว.ว. (อายุศาสตร์โรคเลือด)¹

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: Kashane_ph@hotmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(2): 97-108

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.13>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจรุนแรงถึงชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง การศึกษานี้เพื่อหาอุบัติการณ์และความชุกของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด diffuse large B-cell ด้วยยาเคมีบำบัด และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบ

วิธีดำเนินการวิจัย: ศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558

ผลการศึกษา: พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง diffuse large B-cell จำนวน 84 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี 37 ราย (ร้อยละ 44) และความเสี่ยงปานกลาง ถึงสูง 47 ราย (ร้อยละ 56) ซึ่งได้รับยาต้านไวรัส 19 ราย (ร้อยละ 40.4) มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี 6 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 12.8 ใน 5 ปี มีความชุกเท่ากับร้อยละ 7.1 โดยมีปัจจัยเสี่ยงในการกำเริบ ได้แก่ ผลเลือด HBsAg เป็นบวก ($p = 0.014$) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองลุกลามเข้าไขกระดูก ($p = 0.035$) ส่วนปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ผลเลือด Anti-HBs เป็นบวก ($p = 0.022$)

สรุป: อุบัติการณ์ของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัด สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา แม้ว่าจะได้รับยาต้านไวรัสอย่างเหมาะสมแล้ว อาจเป็นผลมาจากการดื้อยาต้านไวรัส lamivudine ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาต่อไป การมี HBsAg เป็นบวกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการกำเริบ และการมี Anti-HBs เป็นบวกเป็นปัจจัยลดการกำเริบ



Incidence and Prevalence of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Chemotherapy for Diffuse Large B-cell Lymphoma

Kashane Phonsawang MD.^{1*}

Orphan Kongpanvijit MD.¹

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: Kashane_ph@hotmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(2): 97-108

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.13>

Abstract

Objectives: Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection is a serious complication in patients with Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) receiving chemotherapy, especially Anthracycline, or monoclonal Anti-CD20 regimen such as Rituximab. The objectives of this study were to determine the incidence and prevalence of HBV reactivation in patients receiving chemotherapy for DLBCL and to find out factors affecting HBV reactivation. The results of this study could aid development of patient care to reduce rates of HBV reactivation after chemotherapy in the future.

Methods: This was a retrospective descriptive study in patients receiving chemotherapy for DLBCL between January 2011 and December 2015 at the Department of Medicine, Faculty of Medicine, Vajira Hospital.

Results: Among 84 patients with DLBCL, 37 (44%) were low risk for HBV reactivation, 47 (56%) were moderate to high risk; 19 patients (40.4%) received antiviral prophylaxis prior to chemotherapy. 6 patients developed HBV reactivation in this study: the incidence of HBV reactivation was 12.8% in 5 years and prevalence was 7.1%. After statistical analysis, significant factors affecting increased risk of HBV reactivation were HBsAg-positive ($P=0.014$) and bone marrow invasion by lymphoma ($P=0.035$). The factor affecting decreased risk of HBV reactivation was Anti-HBs-positive ($P=0.022$).

Conclusion: The incidence of HBV reactivation after receiving chemotherapy for DLBCL is higher than previous studies even with proper antiviral prophylaxis, which may be due to antiviral resistance, especially to Lamivudine. A significant factor affecting risk of HBV reactivation is HBsAg-positive; however, being Anti-HBs-positive decreases the risk of HBV reactivation.

Keywords: Hepatitis B virus infection HBV Reactivation, B-cell lymphoma, chemotherapy

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) มีรายงานการพบผู้ป่วยรายใหม่ทั่วโลก 5 รายต่อประชากร 100,000 ราย ในปี พ.ศ. 2555 ชนิดที่พบมากที่สุดคือชนิด diffuse large B-cell คิดเป็นร้อยละ 40¹ สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยรายใหม่ 100 ราย ในปีพ.ศ. 2557 อยู่ในอันดับที่ 8 ของชนิดมะเร็งทุกชนิด²

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell จัดเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรง การรักษาหลักคือเคมีบำบัดสูตร R-CHOP ซึ่งประกอบด้วย rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone สำหรับ rituximab จัดเป็นยากลุ่ม monoclonal anti-CD20 ออกฤทธิ์ที่ CD20 ซึ่งเป็นแอนติเจนที่มีอยู่บน B-cell lymphocyte จึงมีผลกดภูมิคุ้มกันมาก

จากการสำรวจประชากรทั่วโลกพบว่าผู้มีผู้ที่เคยติดเชื้อหรือติดเชื้อเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี 350 ล้านรายประมาณร้อยละ 75 อยู่ในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแปซิฟิกตะวันออก รวมถึงประเทศไทยด้วย ดังนั้นจึงต้องมีการระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จากการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B reactivation) ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายต่าง ๆ เช่น เอนไซม์ตับสูงผิดปกติ ภาวะตับอักเสบฉับพลัน ภาวะตับวายและอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 5^{3,4,5} ส่งผลให้ต้องเลื่อนหรือหยุดการให้ยาเคมีบำบัด มีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่มี HBsAg เป็นบวกภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีอุบัติการณ์ร้อยละ 20 - 57^{6,7,8,9,10} โดยมีการกำเริบในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab ประมาณร้อยละ 50¹¹ การศึกษาของ Yeo⁴ ในประเทศฮ่องกงพบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab โดยไม่มีการป้องกันด้วยยาด้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีผล HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวก มีอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี rituximab ถึงร้อยละ 25 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab ร่วมกับสเตียรอยด์เพิ่มโอกาสการกำเริบมากถึง

13.8 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดสูตรนี้¹²

มีรายงานว่า การให้ยาด้านไวรัส lamivudine ในผู้ที่ตรวจพบ HBsAg หรือ Anti-HBc เป็นบวกก่อนที่จะได้รับยาที่มีผลกดภูมิคุ้มกัน ช่วยลดอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ร้อยละ 87 และลดการเกิดตับอักเสบบีได้ร้อยละ 84 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{13,14} การศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ปีพ.ศ. 2556 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP หากไม่ให้ยาด้านไวรัสก่อนจะมีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 59.1 กรณีที่ตรวจพบ HBsAg เป็นบวก โดยพบว่า entecavir ช่วยป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ดีกว่า lamivudine (อัตราการกำเริบร้อยละ 6.3 vs 39.3)¹⁵

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ในประเทศจีน ศึกษาประสิทธิภาพของยา entecavir เทียบกับ lamivudine ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่ตรวจพบ HBsAg เป็นบวกก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab พบว่า entecavir มีประสิทธิภาพดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ lamivudine ทั้งในแง่อัตราการเกิดตับอักเสบบีจากไวรัสตับอักเสบบี อัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี การต้องหยุดให้ยาเคมีบำบัดชั่วคราวเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา¹⁶ ส่วน tenofovir ยังไม่พบการศึกษาประสิทธิภาพแบบ RCT ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด แต่มีรายงานว่าช่วยป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีคุ้มกันได้ดี¹⁷

ในทางเวชปฏิบัติจากประเทศสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2558 แนะนำให้ยาเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีกรณีที่เป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง (โอกาสกำเริบมากกว่าร้อยละ 10) เช่น การตรวจพบผล HBsAg บวกหรือ Anti-HBc เป็นบวก ก่อนรับยาสูตรที่มี rituximab, การตรวจพบผล HBsAg บวก ก่อนรับยาสูตรที่มี anthracycline และกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (โอกาสกำเริบร้อยละ 1 ถึง 10) เช่น การตรวจพบผล Anti-HBc เป็นบวกก่อนรับยาสูตรที่มี anthracycline การให้ยาด้านไวรัสป้องกันนั้นจะช่วยลดการกำเริบได้อย่างมาก (ลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 87 ในกลุ่มที่มี HBsAg บวกและร้อยละ 84 ในกลุ่มที่มี Anti-HBc บวก) ส่วน Anti-HBs เป็นผลบวกจะไม่นำมาใช้ตัดสินใจว่าผู้ป่วยควรได้รับยาด้านไวรัสหรือไม่ เนื่องจากยังมีการศึกษาไม่เพียงพอ^{13,18}

สำหรับประเทศไทยมีแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิร่างกายรวมทั้งสเต็มเซลล์ แนะนำว่าควรตรวจหา HBsAg ในเลือดก่อนเริ่มยาดังกล่าว ถ้าตรวจ HBsAg ให้ผลบวกควรรับประทานยา เช่น lamivudine อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนได้รับยาดังกล่าวเพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบและควรให้ยาต่อไปอย่างน้อย 6 เดือน ภายหลังหยุดยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab ควรให้รับประทานยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องภายหลังหยุดยา rituximab แล้วเป็นเวลานาน 1 ปี ผู้ป่วยที่ตรวจประเมินแล้ว

พบมีลักษณะบ่งชี้ในการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสบีให้การรักษาตามแนวทางเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ควรได้รับการรักษาและควรตรวจ Anti-HBc ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Rituximab ถ้าหาก Anti-HBc เป็นบวกอย่างเดียวควรตรวจระดับ HBV-DNA และให้การรักษาด้วย lamivudine ไปจนหลังหยุดยา rituximab เป็นเวลา 1 ปี สำหรับผู้ป่วยที่พบ Anti-HBc เป็นบวกอย่างเดียวหากได้รับยาสูตรที่มี anthracycline, prednisolone ขนาดสูงก็ควรให้ยาต้านไวรัสป้องกันเช่นเดียวกันกับ rituximab¹⁹

ล่าสุดมีการรวบรวมคำแนะนำในการให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับยากดภูมิคุ้มกัน ในปีค.ศ. 2016²⁰ (ตารางที่ 1) สรุปว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีผล HBsAg บวกไม่ว่าจะพบระดับ HBV-DNA มากกว่าหรือน้อยกว่า 2,000 IU/ml แนะนำให้รับยาด้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาเคมีบำบัดสูตรที่มียากดภูมิ anthracycline หรือ monoclonal anti-CD20 โดยแนะนำให้ยาด้านไวรัส lamivudine หรือ entecavir หรือ tenofovir ในกลุ่มที่มีระดับ HBV-DNA น้อยกว่า 2,000 IU/ml และแนะนำให้ยาด้านไวรัส entecavir หรือ tenofovir มากกว่า lamivudine ในกลุ่มที่มีระดับ HBV-DNA มากกว่า 2,000 IU/ml ระยะเวลาการให้ยาด้านไวรัส 6 ถึง 12 เดือน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวกแนะนำให้ยาด้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีกรณีที่ตรวจพบระดับ HBV-DNA ในเลือดหรือก่อนได้รับยาเคมีบำบัดที่มี monoclonal Anti-CD20 ได้แก่ สูตร R-CHOP หรือกรณีผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplant) โดยแนะนำให้ยาด้านไวรัส lamivudine

หรือ entecavir หรือ tenofovir ระยะเวลาการให้ยาด้านไวรัส 6 ถึง 12 เดือนเช่นเดียวกัน

วัตถุประสงค์

ในการศึกษานี้วัตถุประสงค์หลักต้องการศึกษาถึงอุบัติการณ์และความชุกของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ด้วยยาเคมีบำบัด และวัตถุประสงค์รองต้องการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ด้วยยาเคมีบำบัดในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 เพื่อนำไปวางแผนพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วย ลดอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดในอนาคต

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นประวัติการวินิจฉัยและการรักษาจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell รหัส ICD10 C83.3 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone) หรือ R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone) เป็นผู้ป่วยของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 เกณฑ์การวินิจฉัย ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยต้องอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป มีการเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ ตรวจ HBsAg , Anti-HBs , Anti-HBc , Anti-HCV และ Anti-HIV ก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด คัดผู้ป่วยออกกรณีรับประทายากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีออก (HBsAg เป็นลบ, Anti-HBc เป็นลบ) เลือกกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงมากในการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg เป็นบวก

หรือ Anti-HBc เป็นบวก) หลังจากนั้นเก็บข้อมูลผลตรวจเลือด ค่าการทำงานของตับหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบ การได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ การลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ เก็บข้อมูลดังกล่าวย้อนหลังโดยใช้แบบสอบถามที่ออกแบบไว้กรอกข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ ในรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study)

กำหนดตัวแปรต้น คือ การได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งสูตรที่มีและไม่มี rituximab ตัวแปรตาม คือ การเกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (HBV reactivation) ตัวแปรกวน คือ เพศ อายุ ผลเลือดการทำงานของตับก่อนการรักษา สถานะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี และเอชไอวี การรับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี การลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ในทางเวชปฏิบัติ กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแล้วจะมีการติดตามผลการการทำงานของตับเป็นระยะ จนถึงหลังหยุดยาเคมีบำบัด 6 ถึง 12 เดือน หากมีค่า ALT สูงขึ้นเกิน 3 เท่า หรือ total bilirubin สูงขึ้น จะตรวจระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HBV-DNA Level) เพื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยาเคมีบำบัด หากสูงขึ้นเกิน 10 เท่าจะถือว่าการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี โดยในการศึกษานี้ได้นำจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมาคำนวณอุบัติการณ์และความชุกและศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ตารางที่ 1:

แสดงคำแนะนำการให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีก่อนรับยาเคมีบำบัด 20

ผลเลือดของผู้ป่วยที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาในกลุ่ม Anthracycline หรือ monoclonal Anti-CD20			
	HBsAg เป็นบวก และพบระดับ HBV-DNA ตั้งแต่ 2,000 IU/ml ขึ้นไป	HBsAg เป็นบวก และพบระดับ HBV-DNA น้อยกว่า 2,000 IU/ml	HBsAg เป็นลบ และ Anti-HBc เป็นบวก
คำแนะนำการให้ยาด้านไวรัส	ให้ยาด้านไวรัส ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดทุกราย	ให้ยาด้านไวรัส ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดทุกราย	ให้ยาด้านไวรัสก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด กรณี - ตรวจพบระดับ HBV-DNA ในเลือด - ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี monoclonal anti-CD20 ได้แก่ rituximab - ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplant)
ระยะเวลาการให้ยาด้านไวรัส	6 ถึง 12 เดือน	6 ถึง 12 เดือน	6 ถึง 12 เดือน
ยาด้านไวรัสที่แนะนำ	แนะนำ entecavir หรือ tenofovir มากกว่า lamivudine	lamivudine หรือ entecavir หรือ tenofovir	lamivudine หรือ entecavir หรือ tenofovir

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ผลเลือด แสดงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี และเอชไอวี การได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี สูตรยาเคมีบำบัด การลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง นำเสนอโดยการแจกแจงค่าความถี่ (frequency) และร้อยละ (percentage) และเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้การทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test)

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ผลเลือด ค่า ALT และ total bilirubin ก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หรือค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยควอไทล์ (interquartile range) ตามความเหมาะสมของข้อมูล และเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน ค่าเฉลี่ย ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ student's t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษาต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัดนำเสนอโดยใช้อัตราอุบัติการณ์และความชุก การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS for Mac version 22.0 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ (p-value) ที่ระดับ 0.05

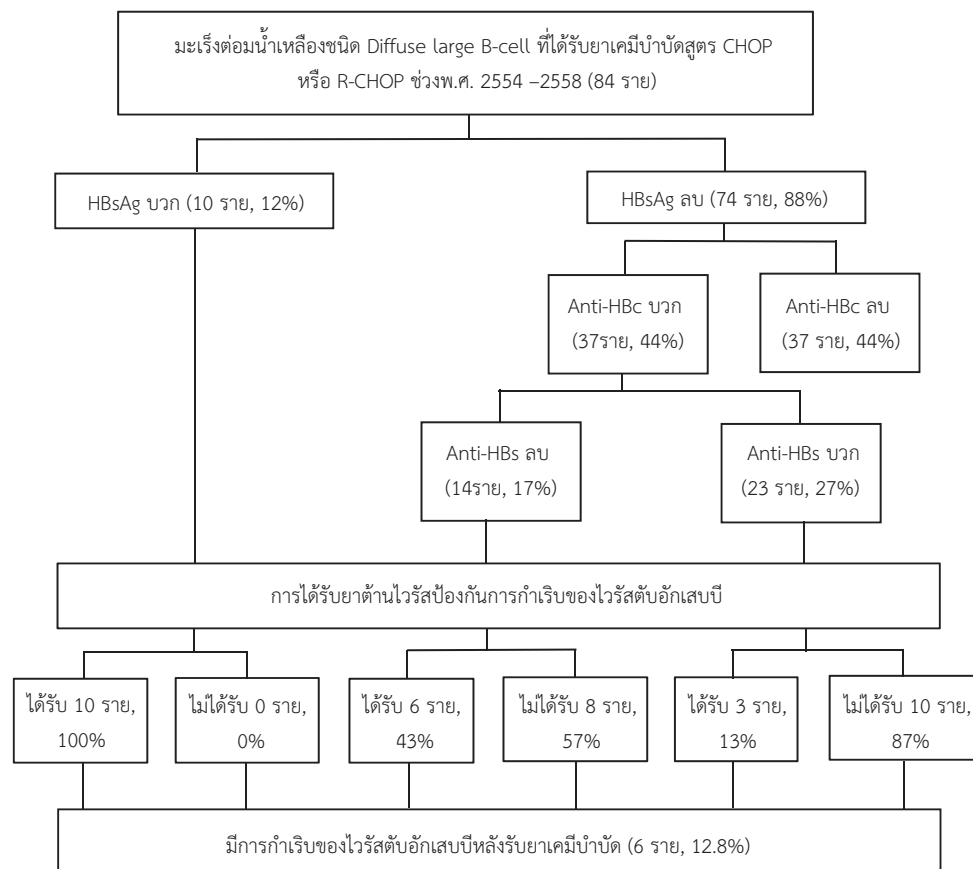
ผลการวิจัย

การศึกษาช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell lymphoma ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ R- CHOP ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชินีทั้งสิ้น 84 ราย โดยตรวจเลือดก่อนรักษาพบว่า HBsAg เป็นบวก 10 ราย (ร้อยละ 12) และ HBsAg เป็นลบ 74 ราย (ร้อยละ 88) ในจำนวนนี้ตรวจพบ Anti-HBc เป็นบวก 37 ราย (ร้อยละ 44) Anti-HBc เป็นลบ 37 ราย (ร้อยละ 44) (รูปที่ 1)

จากข้อมูลข้างต้นมีผู้ป่วย 47 ราย ที่ตรวจเลือดก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (HBsAg เป็นบวกหรือ Anti-HBc เป็นบวก)⁵ ต่อการเกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มนี้แบ่งเป็นกลุ่มที่มี HBsAg เป็นบวก 10 ราย ได้รับยาต้านไวรัสทุกราย (ร้อยละ 100) , กลุ่มที่มี HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวกและ Anti-HBs เป็นลบรวม 14 ราย ได้รับยาต้านไวรัส 6 ราย (ร้อยละ 43) , กลุ่มที่มี HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวกและ Anti-HBs เป็นบวกรวม 23 ราย ได้รับยาต้านไวรัส 3 ราย (ร้อยละ 13) รวมทั้งหมดจาก 47 รายที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.4 โดยได้รับยาต้านไวรัส lamivudine 17 ราย (ร้อยละ 89.4), entecavir 1 ราย (ร้อยละ 5.3) และ adefovir 1 ราย (ร้อยละ 5.3) ส่วนสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับเป็นสูตร CHOP 48 ราย (ร้อยละ 57.1) และ R- CHOP 36 ราย (ร้อยละ 42.9) ในการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษาต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัดเท่ากับร้อยละ 12.8 ในช่วงปีพ.ศ. 2554 ถึง 2558 ส่วนความชุกของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษาต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัด เท่ากับร้อยละ 7.1

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell โดยการเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกำเริบและไม่กำเริบ (ตารางที่ 2) พบว่าผลเลือด HBsAg เป็นบวก (66.7% vs 14.6%, $p = 0.014$) และการลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (50.0% vs 9.8%, $p = 0.035$) พบปัจจัยเหล่านี้ในกลุ่มที่มีการกำเริบมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลเลือด Anti-HBs เป็นบวก (0% vs 56.1%, $p = 0.022$) ไม่พบในกลุ่มที่มีการกำเริบเลยพบแต่ในกลุ่มที่ไม่กำเริบมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ ผลเลือดการทำงานของตับก่อนรับยาเคมีบำบัด การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เอชไอวี และสูตรยาเคมีบำบัด

แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามลักษณะผลเลือดที่มีความเสี่ยงต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีต่างๆ กันและการได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบไวรัสตับอักเสบบีก่อนรับยาเคมีบำบัด



ตารางที่ 2:

แสดงการเปรียบเทียบลักษณะผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ระหว่างกลุ่มที่มีการกำเริบและไม่กำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (N=47)

	กลุ่มที่มีการกำเริบของไวรัส ตับอักเสบบี (n=6)	กลุ่มที่ไม่มีการกำเริบของ ไวรัสตับอักเสบบี (n=41)	P-Value
เพศ - ชาย	3 (50%)	21 (51.2%)	>0.999
- หญิง	3 (50%)	20 (48.8%)	
อายุ (ปี) mean (SD)	65.17 (11.44)	62.00 (13.42)	0.586
ALT ก่อนรักษา (IU/L) median (IQR) *	14 (29)	19 (16)	0.652
Total bilirubin ก่อนรักษา (mg/dl) median (IQR) **	0.7 (0.38)	0.64 (0.54)	0.721
ผล HBsAg บวก	4 (66.7%)	6 (14.6%)	0.014
ผล Anti-HBs บวก	0 (0%)	23 (56.1%)	0.022
ผล Anti-HBc บวก	6 (100.0%)	28 (68.3%)	0.167
ผล Anti-HCV บวก	1 (16.7%)	2 (4.9%)	0.343
ผล Anti-HIV บวก	0 (0%)	3 (7.3%)	>0.999
สูตรยาเคมีบำบัด R- CHOP	4 (66.7%)	19 (46.3%)	0.416
การลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง	3 (50.0%)	4 (9.8%)	0.035

*ค่าปกติของ ALT 1-35 IU/L; **ค่าปกติของ total bilirubin 0.3-1.0 mg/dl

ในการศึกษานี้พบการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัดพบทั้งหมด 6 ราย (ตารางที่ 3) ในกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ย 65.2 ปี อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเป็น 1 ต่อ 1 อยู่ในระยะโรคที่ IV จำนวน 5 ราย สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับเป็นสูตร R- CHOP 4 ราย, สูตร CHOP 2 ราย มีผลเลือด HBsAg เป็นบวกหรือ Anti-HBc เป็นบวกทุกราย และผล Anti-HBs เป็นลบทุกราย ผล Anti-HCV เป็นบวก 1 ราย จากกลุ่มที่มีผล HBsAg เป็นบวก 4 ราย มี 2 รายที่มีระดับ HBV-DNA เกิน 2,000 IU/ml และอีก 2 รายมีระดับ HBV-DNA ต่ำกว่า 2,000 IU/ml ส่วนกลุ่มที่มี HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวกมีทั้งสิ้น 2 ราย ซึ่งทั้ง 2 รายนี้ตรวจไม่พบระดับ HBV-DNA ในเลือด (undetectable HBV-DNA) ทุกรายที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมีค่า ALT ไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติในช่วงก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด หลังจากเริ่มให้ยาเคมีบำบัดแล้วพบว่า 3 รายมีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีระหว่างที่ให้ยาเคมีบำบัดในช่วง 25 วันจนถึง 264 วันหลังจากเริ่มต้นให้ยาเคมีบำบัด และอีก 3 รายมีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบแล้วในช่วง 42 วันถึง 89 วันหลังหยุดให้ยาเคมีบำบัด จากผู้ป่วยที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีทั้งหมด 6 ราย พบว่าได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบ 5 ราย โดยได้รับยาต้านไวรัส lamivudine 4 รายและ adefovir 1 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส 1 รายนั้นเป็นผู้ป่วยที่มีผล HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวก ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตรวจไม่พบระดับ HBV-DNA ในเลือด (undetectable HBV-DNA) และได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุปอดติดเชื้อ (pneumonia) 2 ราย ไม่พบผู้ป่วยที่ทุพพลภาพหรือเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี

บทวิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัดในแผนกอายุรกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ในช่วงปี พ.ศ. 2554 ถึง 2558 เท่ากับร้อยละ 12.8 จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มีการศึกษาที่ใช้เปรียบเทียบอุบัติการณ์ได้

โดยตรง แต่เมื่อพิจารณาการศึกษาของ Yeo⁴ ปี พ.ศ. 2546 ถึง 2549 ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell จำนวน 104 ราย พบกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงในการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 46 ราย ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ R- CHOP โดยไม่ได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีพบอุบัติการณ์การกำเริบ ร้อยละ 10.9 ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบแล้วการศึกษานี้จึงถือว่าพบอุบัติการณ์ของการกำเริบที่สูงกว่าที่ควรจะเป็นแม้จะได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีแล้วก็ตาม อาจเป็นผลจากหลายสาเหตุ ได้แก่ การที่อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบในในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มากกว่าภูมิภาคอื่น ๆ⁴ ร่วมกับการดื้อยาต้านไวรัสโดยเฉพาะ lamivudine ซึ่งเป็นยาหลักสำหรับการป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในการศึกษานี้และตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย ในต่างประเทศมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดการดื้อยาพบว่าเกิดขึ้นได้ร้อยละ 15 ถึง 30 ในช่วง 12 เดือนและเพิ่มสูงกว่าร้อยละ 50 ภายหลัง 3 ปี หลังได้รับยาต้านไวรัส²¹

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการกำเริบและไม่กำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 2) พบผล HBsAg เป็นบวกในกลุ่มที่มีการกำเริบมากกว่ากลุ่มที่ไม่กำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (66.7% vs 14.6%, $p = 0.014$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Yeo⁴ ปัจจุบันนี้แสดงถึงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบเนื่องจากช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัดกดภูมิคุ้มกันทำให้มีไวรัสตับอักเสบบีแบ่งตัวเพิ่มปริมาณในร่างกายอย่างควบคุมไม่ได้ ส่งผลสร้างความเสียหายต่อเซลล์ตับ และหลังหยุดยาเคมีบำบัดส่งผลให้ภูมิคุ้มกันกลับมาทำงานทำลายเซลล์ตับที่เสียหายจากการติดเชื้อออกไป ซึ่งในขั้นตอนนี้อาจใช้เวลาหลังหยุดยาเคมีบำบัดไปแล้ว 6 เดือน ส่วน rituximab ใช้เวลา 12 เดือน¹⁸ ในการศึกษาการตรวจพบ HBsAg เป็นบวกจึงน่าจะเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการเพิ่มการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 3:

แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (N=6)

ลักษณะผู้ป่วย	รหัสผู้ป่วย	1	2	3	4	5	6
	อายุ	58	69	79	56	52	77
	เพศ	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย
	ระยะโรค*	IV	IV	IV	III	IV	IV
	สูตรยาเคมีบำบัด	R- CHOP	CHOP	R- CHOP	R- CHOP	R- CHOP	CHOP
ก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัด	HBsAg	บวก	บวก	ลบ	บวก	บวก	ลบ
	Anti-HBc	บวก	บวก	บวก	บวก	บวก	บวก
	Anti-HBs	ลบ	ลบ	ลบ	ลบ	ลบ	ลบ
	Anti-HCV	ลบ	บวก	ลบ	ลบ	ลบ	ลบ
	HBV-DNA (IU/ml)	13,800	9,350	<12	606	381	<12
	ALT (IU/L)	16	12	39	39	11	8
ช่วงที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี	จำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนกำเริบ (รอบ)	8	8	10	8	4	2
	ระยะเวลาการกำเริบ (วัน)	หลังหยุดยาเคมีบำบัด 89 วัน	หลังหยุดยาเคมีบำบัด 77 วัน	กำเริบระหว่างให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 264 วัน	หลังหยุดยาเคมีบำบัด 42 วัน	กำเริบระหว่างให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 91 วัน	กำเริบระหว่างให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 25 วัน
	HBV-DNA (IU/ml)	76,200,000	485,000	248,000	124,000	170,000,000	55,000
	ระดับALTสูงสุด (IU/L)	138	95	130	107	440	166
	ระดับTBสูงสุด (mL/dL)	0.57	2.76	1.0	1.01	1.41	12.36
ยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบ		lamivudine	lamivudine	adefovir	lamivudine	lamivudine	ไม่ได้รับ
ผลการรักษา**		หายขาดจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง	เสียชีวิตจากปอดติดเชื้อ	หายบางส่วนจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง	หายขาดจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง	มะเร็งต่อมน้ำเหลืองตัวโรคคงที่	เสียชีวิตจากปอดติดเชื้อ

*ระยะโรค แบ่งตามระบบของ Ann Arbor; **ผลการรักษา แบ่งเป็น 1) หายขาด (complete remission) หมายถึงภาวะที่ไม่พบว่ามีอาการ อาการแสดง รวมทั้งความผิดปกติของการตรวจเคมีเลือดต่าง ๆ ที่เกิดจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบขนาดต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 1.0 ซม. หรือไม่เกิน 1.5 ซม. ถ้าขนาดก่อนรักษามากกว่า 1.5 ซม. 2) หายบางส่วน (partial remission) หมายถึงขนาดต่อมน้ำเหลืองลดลงมากกว่าร้อยละ 50 โดยวัดจากผลคูณของเส้นผ่าศูนย์กลางเทียบกับก่อนรักษา 3) โรคคงที่ (stable disease) หมายถึงผลการรักษาที่อยู่ระหว่างหายขาด (complete remission) และหายบางส่วน (partial remission)

สำหรับปัจจัยจากผล Anti-HBs เป็นบวก พบในกลุ่มที่ไม่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่มีการกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0% vs 56.1%, $p = 0.022$) Anti-HBs เป็นบวกจึงน่าจะเป็นปัจจัยที่ลดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการรักษาต่อเนื่องต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัดสอดคล้องกับการศึกษาของ Yeo⁴, Seto²², Pei SN²³ และ Cho Y²⁴ ซึ่งพบว่าปัจจัยนี้อาจเป็นปัจจัยที่ช่วยป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ เนื่องจากร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว แต่อย่างไรก็ตามจากแนวทางการรักษาของ AGA¹³ และของประเทศไทย¹⁹ ผล Anti-HBs เป็นผลบวกไม่สามารถนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจว่าผู้ป่วยควรได้รับยาต้านไวรัสหรือไม่ เนื่องจากการศึกษาไม่เพียงพอ

ส่วนการลุกลามเข้าไขกระดูกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในการศึกษานี้พบในกลุ่มที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่ไม่กำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (50.0% vs 9.8%, $p = 0.035$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Yeo⁴ ซึ่งไม่พบความแตกต่างทางสถิติ จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกันโดยตรง อาจต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ปัจจัยอื่น ๆ ที่เปรียบเทียบในการศึกษานี้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยทางสถิติในการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ เพศ อายุ ผลเลือดการทำงานของตับก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลเลือด Anti-HBc เป็นบวก การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เอชไอวี และสูตรยาเคมีบำบัดที่มี rituximab

อย่างไรก็ตามในส่วนของวัตถุประสงค์รองควรที่จะทำการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อจัดการกับปัญหาตัวแปรกวน (confounding factor) แต่ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถทำได้เนื่องจากขนาดกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ ทำให้สามารถวิเคราะห์ได้เพียงอย่างหยาบว่าปัจจัยเหล่านั้นอาจจะมีผลต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ ซึ่งควรมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อขจัดข้อจำกัดเหล่านี้

เมื่อวิเคราะห์รายละเอียดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทั้งหมด 6 ราย (ตารางที่ 3) พบว่าทุกรายมีผลเลือดที่พบ HBsAg เป็นบวกหรือ AntiHBc

เป็นบวกซึ่งจัดว่าอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงในการเกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ R-CHOP แล้วพบว่าการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่หลังเริ่มได้รับยาเคมีบำบัด 25 วันจนถึงหลังหยุดยาเคมีบำบัดเนื่องจากได้รับครบแล้ว 89 วันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งสามารถพบการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่ช่วงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดจนถึงหลังหยุดยาเคมีบำบัดไปแล้ว 6 เดือน และ 12 เดือนสำหรับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab¹⁸ ในจำนวนนี้ได้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี 5 ราย ไม่ได้รับ 1 ราย ส่วนใหญ่ได้รับยาต้าน lamivudine ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยของประเทศไทย สำหรับผู้ป่วย 1 รายที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสนั้นพบว่ามีผล HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวก อีกทั้งก่อนเริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดยังตรวจไม่พบระดับ HBV-DNA ในเลือด (undetectable HBV-DNA) ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ซึ่งเมื่อพิจารณาตามคำแนะนำการให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีก่อนรับยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วยรายนี้ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านไวรัส ควรจะเฝ้าระวังติดตามอาการ อาการแสดงและผลเลือดการทำงานของตับหลังรับยาเคมีบำบัด ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบที่มีผล HBsAg เป็นบวก มี 2 รายที่มีระดับ HBV-DNA ไม่เกิน 2,000 IU/ml ได้รับยาต้านไวรัส lamivudine ตามคำแนะนำและอีก 2 รายที่มีระดับ HBV-DNA เกิน 2,000 IU/ml ได้รับยาต้านไวรัส lamivudine ซึ่งตรงกับแนวทางการรักษาของประเทศไทย แต่ตามคำแนะนำสำหรับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีล่าสุด (ตารางที่ 1) แนะนำให้ใช้ยา entecavir หรือ tenofovir มากกว่า lamivudine ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผล HBsAg เป็นบวกและระดับ HBV-DNA เกิน 2,000 IU/ml เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อยาต้านไวรัส lamivudine สูงจะทำให้เกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีตามมาได้ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่มีการกำเริบพบว่ามีผล HBsAg เป็นบวกเหมาะสมตามข้อบ่งชี้แม้จะมีข้อจำกัดในบางรายที่อาจจำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัสอื่น ๆ เช่น entecavir, tenofovir ในการศึกษานี้พบมีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 รายจากปอดติดเชื้อและไม่พบผู้ป่วยที่ทุพพลภาพหรือเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี

ข้อเด่นของการศึกษานี้ คือ การเก็บข้อมูลในประเทศไทย ซึ่งมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงกว่าประเทศในภูมิภาคอื่นทำให้พบกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่จำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัสก่อนรักษา ส่งผลให้ได้รับการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการกำเริบจริงในประเทศไทยและปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการกำเริบ แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาต่อในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับยาต้านไวรัสก่อนรับยาเคมีบำบัดว่ามีการดื้อยาต้านไวรัสหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้านไวรัส lamivudine เพื่อวางแผนการเลือกยาต้านไวรัสที่เหมาะสมในประเทศไทยต่อไปในอนาคต

ผลการศึกษาเรื่องอุบัติการณ์และความชุกของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัดของการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าปัญหานี้ยังมีความสำคัญในประเทศไทย สามารถนำไปปรับใช้จริงในเวชปฏิบัติโดยเพิ่มความตระหนักถึงความสำคัญในการตรวจสถานะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทุกรายก่อนรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ด้วยยาเคมีบำบัด และให้ยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาโดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงเพื่อช่วยลดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในอนาคต

สรุป

ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยยาเคมีบำบัดยังสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ๆ มา ทางผู้วิจัยคาดว่าเนื่องจากอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงกว่าภูมิภาคอื่น และการดื้อยาต้านไวรัสโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้านไวรัส lamivudine

ปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบจากการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบผล HBsAg เป็นบวกในกลุ่มที่มีการกำเริบมากกว่ากลุ่มที่ไม่กำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผล Anti-HBs เป็นบวกพบในกลุ่มที่ไม่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่มีการกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการมีผล HBsAg เป็นบวกจึงน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลเพิ่มการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีและ AntiHBs เป็นบวกน่าจะ

เป็นปัจจัยที่มีผลลดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา แต่ผล AntiHBs ยังไม่แนะนำให้ใช้ตัดสินใจในการให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อจัดการกับตัวแปรกวน จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Bernard WS, Christopher PW. World cancer report 2014;482.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. Hospital-based cancer registry annual report 2014 ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2557. 2557;2,54.
3. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B patterns and natural history. J Clin Gastroenterol. 1990; 12:562.
4. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol. 2009; 27: 605-11.
5. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. Hematol Oncol. 1990; 8: 261-70.
6. Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer. Korean J Intern Med. 2007; 22: 237-43.
7. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, Sawada U, Kura U, Kodama F, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma. Ann Oncol. 1997;8(Suppl.1): 107-9.

8. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol.* 2000;62: 299–307.
9. Yeo W, Zhong S, Chan PK, Ho WM, Wong HT, Chan AS, et al. Sequence variations of precore/core and precore promoter regions of hepatitis B virus in patients with or without viral reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat.* 2000 ;7(6): 448–58.
10. Yeo W, Chan PKS, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol.* 2003;70: 553–61.
11. Mendez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, Barlow LL, Jang JY, Lin W, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int.* 2011;31(3): 330–9.
12. Huang YW, Chung RT. Management of hepatitis B reactivation in patients receiving cancer chemotherapy. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;5 (5) 359–70.
13. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:221.
14. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008; 148:519–28.
15. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49:3486.
16. Huang H, Li X, Zhu J. entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R- CHOP chemotherapy. *JAMA.* 2014;312(23) :2521–30.
17. Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. *Eur J Intern Med.* 201; 25(8):768–71.
18. Venessa P. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2016;22: 219–37.
19. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558:10.
20. Fernando B, Melisa D. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients. *World J Hepatol* 2016 March 18;8 (8): 385–94
21. George V, Evangelini D, Vasilios P. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7): 1618–28.
22. Set WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3736–43.
23. Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol.* 2012;91: 1007–12.
24. Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, Lee JH, Kim TM, Heo DS, et al. High titers of anti-HBs prevent rituximab-related viral reactivation in resolved hepatitis B patient with non-Hodgkin’s lymphoma. *J Med Virol.* 2016;88:1010–7.