



ลักษณะทางคลินิกและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในคณะแพทยศาสตร์ เวชพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

นภัส วุฒิเลิศเจริญวงศ์ พ.บ.^{1*}

อรรถพรณ คงพันธุวิจิตร พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์โรคเลือด¹

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์เวชพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมลล์: nwpuister@gmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(1): 43-52

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.1>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิต ลักษณะทางคลินิก และการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ R-CHOP เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ทุกรายในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์เวชพยาบาล ภายใน 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2559 ที่ได้รับการรักษาด้วย CHOP หรือ R-CHOP สูตรแรกอย่างน้อย 4 รอบของยาเคมีบำบัด เกณฑ์การคัดเลือกคือ อายุ 15 ปีขึ้นไป และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาต้านไวรัส เกณฑ์การคัดออกคือ ไม่มีผลชิ้นเนื้อยืนยันการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไม่มีผลการตรวจเอชไอวี ไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจทางรังสีในการประเมินระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี 12 ราย (ร้อยละ 11.1) ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 96 ราย (ร้อยละ 88.9) กลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีผู้เสียชีวิต 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 33.3) กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมีผู้เสียชีวิต 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.2) โดยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (OR 5.17, 95%CI 1.13-23.67, p = 0.034) และผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีอาการของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรุนแรงมากกว่า มีอายุน้อยกว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะลุกลามมากกว่า มีค่า LDH สูงมากกว่า รวมถึงมีการพยากรณ์ของโรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่ม (p-value = 0.78)

สรุป: ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตและอาการของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรุนแรงมากกว่าในกลุ่มไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่ม



Clinical Characteristics and outcome of HIV-positive and HIV-negative related with Diffuse Large B-cell lymphoma at Faculty of Medicine Vajira hospital, Navamindradhiraj University

Naphat Wutilertcharoenwong MD.^{1*}

Oraphan Kongpanvijit MD.¹

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

* Corresponding author, e-mail address: nwpuister@gmail.com

Vajira Med J. 2018; 62(1): 43-52

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.1>

Abstract

Objective: The aim of this study was to identify the differences in clinical characteristics, laboratory investigations and clinical outcomes after treatment with CHOP or R-CHOP between HIV-positive and HIV-negative patients and the association with diffuse large B-cell lymphoma at Faculty of Medicine Vajira Hospital.

Methods: This study was a retrospective cohort study of all patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Vajira Hospital between January 1, 2010 and December 31, 2016. All patients were treated with either CHOP or R-CHOP for at least 4 cycles. The inclusion criteria were at least 15 years of age, HIV-infected, and receiving antiretroviral therapy. The exclusion criteria were a lack of pathological confirmation, the absence of HIV testing results, and the absence of laboratory investigation or radiological imaging, such as the computer tomography of the chest, the abdomen and bone marrow study.

Results: There were 12 patients with HIV-related diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (11.1%) and 96 patients with non-HIV related DLBCL (88.9%). HIV-infected DLBCL patients had a higher mortality rate than non-HIV related DLBCL patients, 4 patients died in the HIV-positive group (33.3%), while 6 patients died in the HIV-negative group (6.2%) (p-value, OR (95% CI) = 0.034, 5.177 (1.132-23.670)). The HIV-related DLBCL group was younger and had worse prognoses than the other group. Moreover, the HIV-positive group usually had an advanced stage of lymphoma and elevated LDH. However, the response rate after chemotherapy was not significantly different when comparing the 2 groups. (p-value, OR (95% CI) = 0.777, 0.0825 (0.218-3.128)).

Conclusion: Patients with HIV-related diffuse large B-cell lymphoma have a higher mortality and more aggressive clinical-biological features than those without HIV with diffuse large B-cell lymphoma. However, there is no difference in the clinical response to treatments between the two groups.

Keywords: HIV, diffuse large B-cell lymphoma, outcome, CHOP

บทนำ

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทยและในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก และเป็นมะเร็งที่ติดอันดับ 1 ใน 5 ในประเทศไทย โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เป็นชนิดที่พบได้มากที่สุดในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) จัดเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรง เนื่องจากมีเซลล์แบ่งตัวเร็ว พบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกลุ่มนี้ เป็นอันดับสองของโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับภาวะเอดส์ (AIDS-related malignancies) โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell¹

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell มากกว่าคนปกติ 145 เท่า²

อาการและอาการแสดงจะคล้ายกับผู้ป่วยทั่วไปคือ มักมาด้วยต่อมน้ำเหลืองโต แต่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยทั่วไปมักจะมาด้วยโรคระยะลุกลาม มีไข้ น้ำหนักลด เหงื่อออกมากที่เรียกว่า B symptoms บ่อยกว่า รวมทั้งมีตำแหน่งของโรคนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal involvement) ได้มากกว่า³ การพยากรณ์โรค นอกจากจะขึ้นกับ international prognostic index (IPI) ในผู้ป่วยทั่วไปแล้ว ยังขึ้นกับระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (CD4) การให้ยาต้านไวรัส จะทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อดีขึ้น ภาวะแทรกซ้อนจากติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง สามารถให้ไปพร้อมกับเคมีบำบัด มีผลกดไขกระดูกลดลง ทำให้ผู้ป่วยสามารถทนเคมีบำบัดได้เหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี และทำให้มีโอกาสหายมากขึ้น⁴ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอย่างจำกัดในการเปรียบเทียบปัจจัยและการพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ระหว่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน จะอ้างอิงตามเกณฑ์ของ WHO classification 2008⁵ หลังได้รับและแบ่งระยะของโรคตามเกณฑ์ของ modified Ann Arbor stage⁶ ประเมินสภาพร่างกายโดยรวมตามเกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology (ECOG) score⁷ รวมถึงมีการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโดยใช้ international prognostic index (IPI)⁸, age-adjusted IPI⁹ และ HIV score¹⁰

การรักษามาตรฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย จะรักษาตามระยะโรค และความเสี่ยงของผู้ป่วย โดยมาตรฐานคือสูตร CHOP ได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone¹¹ มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ CHOP และ R-CHOP (rituximab) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย พบว่าอัตราในการรอดชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน รวมถึงมีความเสี่ยงของการติดเชื้อในการให้ rituximab ในผู้ป่วยที่มี CD4 ต่ำ¹²

จากการวิจัยก่อนหน้าของมาเรียและคณะ¹³ ศึกษาวิจัยผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ทั้งหมด 164 ราย เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 80 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 84 ราย พบว่าจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เสียชีวิต 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 48 และจำนวนผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เสียชีวิต 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 27 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่า อาการ B symptoms มากกว่าและมีระยะของโรครุนแรงกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี แต่อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ($p = 0.071$)

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ R-CHOP 4-6 cycles เปรียบเทียบระหว่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ มกราคม 2553 – ธันวาคม 2559

วัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก ได้แก่ ระดับ CD4, viral load, HIV score รวมถึงประวัติการวินิจฉัยโรคเอดส์มาก่อน และการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมี

บำบัดสูตร CHOP หรือ R-CHOP 4-6 cycles เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ มกราคม 2553 – ธันวาคม 2559

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งชนิด diffuse large B-cell และได้รับการรักษาด้วย CHOP หรือ R-CHOP สูตรแรก 4-6 cycles โดยบางรายอาจได้ยา methotrexate ผ่านทางไขสันหลัง หรือฉายรังสีร่วมด้วยทุกรายที่ได้รับการรักษาในคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ภายใน 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2559 (7 ปี) โดยรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการรักษาโรคเพื่อดูอัตราการเสียชีวิต การตอบสนอง และลักษณะทางคลินิก

เกณฑ์การคัดเข้าคือ อายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับยาต้านไวรัส เกณฑ์การคัดออกคือ ไม่มีผลชิ้นเนื้อยืนยันการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ไม่มีผลการตรวจเอชไอวี ไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจทางรังสีในการประเมินระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก ช่องท้อง และการเจาะไขกระดูก

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell และรักษาด้วย CHOP หรือ R-CHOP สูตรแรก 4-6 cycles ทั้งหมด 108 รายถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มโดย 12 รายติดเชื้อเอชไอวี และ 96 รายไม่ติดเชื้อเอชไอวี นำข้อมูลดังต่อไปนี้มาประเมิน: อายุ เพศ ECOG score, Ann-Arbor stage, B symptoms, รอยโรคมากกว่า 10 ซม. รอยโรคแรกนอกต่อมน้ำเหลืองหรือในต่อมน้ำเหลือง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะลุกลามเข้าไขกระดูก ค่าแอลดีเอช (LDH), international prognostic index (IPI), การตอบสนองต่อการรักษา (revised response criteria for malignant lymphoma)¹⁴, การเสียชีวิต อาการ อาการแสดง และตรวจ

ทางรังสีได้แก่การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก ช่องท้อง และการเจาะไขกระดูก

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์และการนำเสนอข้อมูล ดังนี้

1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปและปัจจัยต่าง ๆ ของกลุ่มตัวอย่างและปัจจัยที่ศึกษา การวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วนตามประเภทของข้อมูล ดังนี้

1.1 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, จำนวน CD4, จำนวนไวรัส (viral load), ค่าแอลดีเอช (LDH), HIV score และ IPI score นำเสนอโดยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ

1.2 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ระยะของโรค ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน และผลการตอบสนอง นำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ตามความเหมาะสมของข้อมูล

2. ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเอชไอวีกับการเสียชีวิต วิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยพหุโลจิสติก (multiple logistic regression analysis) จากการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (univariate analysis) ที่มีค่า $p < 0.05$ โดยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยร่วมและปัจจัยเสริม นำเสนอค่า odds ratio (OR) และช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ระดับ 95%

3. การประเมินการตอบสนองหลังการรักษา นำเสนอโดยใช้การแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเอชไอวีกับการตอบสนองหลังการรักษา (การตอบสนองดี และการตอบสนองไม่ดี) วิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยพหุโลจิสติก (multiple logistic regression analysis) จากการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (univariate analysis) ที่มีค่า $p < 0.05$ โดยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยร่วมและปัจจัยเสริม นำเสนอค่า odds ratio (OR) และช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ระดับ 95%

4. ค่าทางคลินิก การนำเสนอจำแนกตามการตอบสนองหลังการรักษา นำเสนอโดยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ตามความเหมาะสมของข้อมูล (ข้อมูลเชิงปริมาณ) และการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ (ข้อมูลเชิงคุณภาพ) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการตอบสนองดี

และการทดสอบองไม่ตีใช้สถิติ student's t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล (ข้อมูลเชิงปริมาณ) และใช้สถิติ chi-squared test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูล (ข้อมูลเชิงคุณภาพ)

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS for window version 22.0 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell (สรุปในตารางที่ 1) เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี

12 ราย (ร้อยละ 11.1) ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 96 ราย (ร้อยละ 88.9) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอายุเฉลี่ย 41 ปี น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งมีอายุเฉลี่ย 60 ปี ($p < 0.001$) กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 83.3) มีระยะของโรครุนแรงกว่า (Ann-Arbor stage III-IV) สูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 50) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.029$) กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 91.7) มีค่า LDH สูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน เทียบกับกลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 59.4) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) และ กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 83.3) มีการพยากรณ์โรค ที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 53.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.047$)

ตารางที่ 1:

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ติดเชื้อและกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อเอชไอวี

ลักษณะผู้ป่วย	ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ)		ผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ)		p-value
	12 ราย	96 ราย			
อายุ (ปี) (ค่ามัธยฐาน; ค่าพิสัยควอไทล์)*	41	(37-45.5)	60	(53-72)	<0.001
เพศ	ชาย	5 (41.7)	45	(46.9)	0.733
	หญิง	7 (58.3)	51	(53.1)	
ECOG score	0-2	11 (91.7)	93	(96.9)	0.380
	3-4	1 (8.3)	3	(3.1)	
ระยะของโรค**	I-II	2 (16.7)	48	(50)	0.029
	III-IV	10 (83.3)	48	(50)	
B symptoms	8	(66.7)	42	(43.8)	0.133
รอยโรคมมากกว่า 10 ซม.	0	(0)	5	(5.2)	>0.999
ตำแหน่งแรกของรอยโรค	ต่อมน้ำเหลือง	4 (33.3)	45	(46.9)	0.374
	นอกต่อมน้ำเหลือง	8 (66.7)	51	(53.1)	
มะเร็งระยะลุกลามเข้าสู่ไขกระดูก	1	(8.3)	10	(10.4)	>0.999
ค่าแลคเตไอซ์ (LDH)	เกินค่ามาตรฐาน	11 (91.7)	57	(59.4)	0.03
IPI score	0-1	2 (16.7)	45	(46.9)	0.047
	2-5	10 (83.3)	51	(53.1)	

*คำนวณด้วยการทดสอบแมนวิทนี (Mann-Whitney U test) **ระยะของโรคตาม Ann-Arbor stage; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, Lactate dehydrogenase; IPI, international prognostic index

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด diffuse large B-cell ด้วย CHOP หรือ R-CHOP เปรียบเทียบการเสียชีวิตระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 2) พบว่า กลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับมีผู้เสียชีวิต 4 รายจาก 12 ราย (ร้อยละ 33.3) กลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับมีผู้เสียชีวิต 6 รายจาก 96 ราย (ร้อยละ 6.2) โดยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.013$), พบว่ากลุ่มที่มีค่าแอลดีเอชสูงเกินค่ามาตรฐาน (ร้อยละ 13.2) เสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มีค่าแอลดีเอชปกติ (ร้อยละ 2.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.088$) และกลุ่มที่มีพยากรณ์โรครุนแรงกว่า (low intermediate-high risk; ร้อยละ 14.8) เสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มีพยากรณ์โรคดีกว่า (low risk; ร้อยละ 2.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.041$) โดยสาเหตุของการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มเกิดจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เป็นมากขึ้นหรือติดเชื้อ

การเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษา (complete response) (ตารางที่ 3) ระหว่างกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 64.6) และผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ร้อยละ 58.3) ($p = 0.753$), กลุ่มที่มีระยะของโรคลุกลามน้อยกว่า (Ann-Arbor stage I-II; ร้อยละ 76) มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่มีระยะของโรคลุกลามมากกว่า (Ann-Arbor staging stage III-IV; ร้อยละ 53.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.015$) และกลุ่มที่มีการพยากรณ์ของโรคดีกว่า (low risk; ร้อยละ 76.6) มีการตอบสนองต่อการรักษา (complete response) ดีกว่ากลุ่มที่มีการพยากรณ์ของโรคแยกว่า (low intermediate-high risk; ร้อยละ 54.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.016$)

ตารางที่ 2:

การเปรียบเทียบระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (univariate analysis)

ลักษณะ		ผู้ป่วยที่เสียชีวิต (ร้อยละ)		ผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ (ร้อยละ)		P-value
		10 ราย		98 ราย		
HIV	ไม่ติดเชื้อ	6	(6.2)	90	(93.8)	0.013
	ติดเชื้อ	4	(33.3)	8	(66.7)	
ระยะของโรค*	I-II	3	(6)	47	(94)	0.344
	III-IV	7	(12.1)	51	(87.9)	
B-symptoms	ไม่มีอาการ	4	(6.9)	54	(93.1)	0.509
	มีอาการ	6	(12)	44	(88)	
ECOG	0-2	9	(8.7)	95	(91.3)	0.326
	3-4	1	(25)	3	(75)	
ค่าแอลดีเอช (LDH)	ปกติ	1	(2.5)	39	(97.5)	0.088
	เกินเกณฑ์มาตรฐาน	9	(13.2)	59	(86.8)	
IPI	0-1	1	(2.1)	46	(97.9)	0.041
	2-5	9	14.8	52	(85.2)	

*ระยะของโรคตาม Ann-Arbor stage; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, Lactate dehydrogenase; IPI, international prognostic index

ตารางที่ 3:

การเปรียบเทียบระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (univariate analysis)

		การตอบสนองต่อการรักษา				
ลักษณะ		CR		non-CR		p - value
		69 ราย		39 ราย		
HIV	ไม่ติดเชื้อ	62	(64.6)	34	(35.4)	0.753
	ติดเชื้อ	7	(58.3)	5	(41.7)	
ระยะของโรค	I-II	38	(76)	12	(24)	0.015
	III-IV	31	(53.4)	27	(46.6)	
B-symptoms	ไม่มีอาการ	46	(79.3)	12	(20.7)	<0.001
	มีอาการ	23	(46)	27	(54)	
ECOG	0-2	67	(64.4)	37	(85.6)	0.619
	3-4	2	(50)	2	(50)	
ค่าแลคเตอซ (LDH)	ค่าปกติ	29	(72.5)	11	(27.5)	0.153
	เกินเกณฑ์มาตรฐาน	40	(58.8)	28	(41.2)	
IPI	0-1	36	(76.6)	11	(23.4)	0.016
	2-5	33	(54.1)	28	(45.9)	

CR, การตอบสนองดีต่อการรักษา (complete response); non-CR, ไม่อยู่ในกลุ่มตอบสนองดีต่อการรักษา; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, Lactate dehydrogenase; IPI, international prognostic index

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (multivariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตคือ การติดเชื้อเอชไอวี โดยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 5.177 เท่า (95% CI 1.132-23.670), $p = 0.034$ ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาดี (complete response) คือ B symptoms โดยกลุ่มที่พบ B symptoms มีการตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่ไม่พบ B symptoms 3.574 เท่า (95% CI 1.335-9.567, $p = 0.011$) ดังตารางที่ 4

วิจารณ์

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีอาการที่รุนแรงกว่าในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี การวิจัยนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่มีอายุน้อยกว่าและระยะของโรครุนแรงมากกว่า ดังเช่นวิจัยก่อนหน้านี้นี้^{13, 15, 16} ส่วนอาการ B symptoms และตรวจพบรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองครั้งแรก ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มดังเช่นวิจัยก่อนหน้า นอกจากนี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มในปัจจัยอื่น ๆ เช่น เพศ, IPI score, ECOG score, รอยโรคมากกว่า 10 ซม. และการลุกลามเข้าไขกระดูก

ตารางที่ 4:

การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (multivariate analysis) ของการเสียชีวิตและการตอบสนอง ต่อการรักษา (complete response) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell

ผลการรักษา	ปัจจัย	OR	(95% CI)	p-value
การเสียชีวิต	ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี	5.177	(1.132-23.670)	0.034
	ค่าแอลดีเอช (LDH) เกินค่ามาตรฐาน	1.609	(0.123-21.060)	0.717
	IPI score 0-1	4.687	(0.373-58.847)	0.231
CR	ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี	0.825	(0.218-3.128)	0.777
	ระยะของโรค I-II*	1.153	(0.365-3.638)	0.809
	B symptoms	3.574	(1.335-9.567)	0.011
	IPI score 0-1	1.549	(0.517-4.638)	0.434

LDH, Lactate dehydrogenase; IPI, international prognostic index; CR, การตอบสนองต่อการรักษา (complete response); *ระยะของโรคตาม Ann-Arbor stage

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยวพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด diffuse large B-cell และติดเชื้อเอชไอวี หลังได้รับการรักษาด้วย CHOP หรือ R-CHOP มีการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตัวแปร เชิงพหุก็สนับสนุนว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด diffuse large B-cell ที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิต เป็น 5 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม สาเหตุของการเสียชีวิตของกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลจากการวิจัยที่แตกต่างจากข้อมูลเก่า อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีน้อยเกินไป ไม่สามารถนำข้อมูลกลุ่มย่อย (จำนวน CD4, การวินิจฉัยภาวะเอดส์ก่อนหน้านี้ การตรวจพบไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด) มาวิเคราะห์ความแตกต่างได้ นอกจากนี้พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ได้แก่ กลุ่มที่มีค่าแอลดีเอชสูง และกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรครุนแรง (low intermediate-high risk) ถือเป็นปัจจัยที่ใช้พยากรณ์โรคดังกล่าวข้อมูลปัจจุบัน

ส่วนการตอบสนองต่อการรักษานั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างระหว่างผู้ที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยวและพหุ แต่ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาคือ ระยะแรกของโรค (Ann-Arbor stage I-II), B symptoms และกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรครุนแรง ผลที่น่าสนใจคือเมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุกลับพบว่ากลุ่มที่พบ B symptoms กลับมีผลการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการ 3 เท่า อาจอธิบายได้ว่าเมื่อ ผู้ป่วยที่มีอาการอาจ อนุมานได้ว่าได้รับการวินิจฉัยและรักษาเร็ว จึงตอบสนองต่อการรักษาดี

เนื่องจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และพบมากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย จากการศึกษาที่พบมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่มี การติดเชื้อเอชไอวีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นจากการติดเชื้อเป็นหลัก ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดถึงผลข้างเคียงจาก ยาเคมีบำบัดและเฝ้าระวังเรื่องของการติดเชื้อร่วมด้วย เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการเสียชีวิต และอาการของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรุนแรงมากกว่าในกลุ่มไม่ติดเชื้อเอชไอวี ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่ม

เอกสารอ้างอิง

- Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, Casper C, Willig JH, Mugavero MJ, et al. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(5):691-700.
- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997;73(5):645-50.
- Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, Pau A, Horne M, Wilson W. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA*. 2001;285(14):1880-5.
- Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2171-8.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3835-49.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
- Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood*. 1998;92(10):3562-8.
- Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2005;143(4):265-73.
- Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;107(10):3832-40.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43.

13. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, et al. HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2015;29(7):811-8.
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
15. Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(11):1765-70.
16. Coutinho R, Pria AD, Gandhi S, Bailey K, Fields P, Cwynarski K, et al. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS*. 2014;28(5):689-97.