

บทบรรณาธิการ

Secondary CNS Lymphoma

ธานินทร์ อินทรกำธรชัย

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มอาการทางคลินิกของโรค non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ที่ลุกลามเข้าระบบประสาทส่วนกลางแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือชนิดปฐมภูมิ (Primary central nervous system (CNS) lymphoma) และชนิดทุติยภูมิ (Secondary CNS lymphoma) ผู้ป่วย primary CNS lymphoma มักมาพบแพทย์ด้วยความจำเผลอบุคคลิกภาพเปลี่ยนแปลงและอาการอันเกิดจากความดันภายในช่องกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น การวินิจฉัยโรคที่สำคัญได้แก่ พบมี mass หรือ infiltrative lesions ใน cerebral parenchyma โดยไม่พบรอยโรคในอวัยวะอื่นๆ ผู้ป่วย primary CNS lymphoma มักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะผู้ป่วยเอดส์ ปัจจุบันการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น หลังจากได้มีการนำยาเคมีบำบัดมาใช้รักษาผู้ป่วยร่วมกับการฉายแสงตั้งแต่วัยแรก^{1,2}

ผู้ป่วย secondary CNS lymphoma ได้แก่ผู้ป่วยที่พบมีความผิดปกติของ CNS ร่วมกับรอยโรคในอวัยวะอื่นๆ นอก CNS อุบัติการณ์พบราวร้อยละ 10 ของผู้ป่วยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเคยได้รับการรักษา lymphoma มาก่อน และมีอาการแสดงของ CNS lymphoma เมื่อเกิดมีโรคกลับหรือโรคที่ต้องการรักษา พยาธิกำเนิดเกิดจากการกระจายของลิมโฟมาจากอวัยวะอื่นๆ เข้าไปใน CNS พยาธิสภาพที่พบบ่อยได้แก่ leptomeningeal infiltration ทำให้ผู้ป่วยมีอัมพาตของเส้นประสาทสมอง ปวดศีรษะ paraparesis เป็นต้น เกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่สำคัญได้แก่ การตรวจพบลิมโฟมาเซลล์ในน้ำหล่อไขสันหลัง ผู้ป่วยดังกล่าวมักมีการพยากรณ์โรคเลว และมักเสียชีวิตในเวลารวดเร็ว

การรักษาหลักของภาวะ leptomeningeal lymphoma ได้แก่ การฉีด methotrexate (MTX) 12 มก หรือ cytarabine 50 มก เข้าไขสันหลังหรือทาง ommaya reservoir สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง จนไม่พบลิมโฟมาเซลล์ในน้ำหล่อไขสันหลัง จากนั้นให้เป็น maintenance ทุกสัปดาห์ 6 สัปดาห์ ตามด้วยทุกเดือนอีก 4-6 เดือน ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินของน้ำหล่อไขสันหลังไม่ควรได้รับ MTX เข้าไขสันหลัง เนื่องจากจะพบอุบัติการณ์ของผลแทรกซ้อนจากยาเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือพบมีก้อนร่วมด้วย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายแสง เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการรักษาผู้ป่วย leptomeningeal NHL ด้วยการฉีด rituximab เข้าไขสันหลัง พบว่าให้ผลเป็นที่น่าพอใจโดยไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง^{3,4} อย่างไรก็ตามดังกล่าวยังประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวนไม่มาก จึงควรติดตามรายงานการศึกษาที่ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป

เนื่องจากภาวะ secondary CNS lymphoma จะทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถหายขาดจากโรคได้ เนื่องจากมักจะมีโรคกลับมาเสมอแม้จะควบคุมได้ในระยะแรก นักวิจัยจึงได้พยายามศึกษาหาตัวแปรทางคลินิกที่สามารถนำมาใช้ทำนายโอกาสของการเกิด secondary CNS lymphoma ตั้งแต่วัยแรกที่ยังวินิจฉัยโรคลิมโฟมา เพื่อจะนำไปสู่การให้ CNS prophylaxis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต ปีที่ 14 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2547

สำหรับป้องกันภาวะ secondary CNS lymphoma ในผู้ป่วยที่เหมาะสม ได้มีรายงานการศึกษาผู้ป่วยหลายชิ้นพบว่าปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับภาวะโรคกลับใน CNS ได้แก่ การพบมีรอยโรคในไขกระดูก⁵ อ่อนตะ⁶ โปร่งใสหรือเบ้าตา⁷ หรือมีระดับซีรัม LDH ที่สูงกว่าปกติ⁸ ในปี ค.ศ. 1998 Van Besien และคณะศึกษาถึง predictive model สำหรับใช้ทำนายภาวะ secondary CNS lymphoma ในผู้ป่วย diffuse large cell/immunoblastic lymphoma ซึ่งยังไม่เคยรักษามาก่อน 605 ราย ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยในระยะที่ III, IV และร้อยละ 30 มีการพยากรณ์โรคตาม international index ในระดับ high-intermediate/high risk อุบัติการณ์ของภาวะ CNS recurrence ที่ 1 ปีหลังการวินิจฉัยโรคเท่ากับร้อยละ 4.5 ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเกิด CNS recurrence เมื่อวิเคราะห์ตาม univariate analysis ได้แก่ ระยะของโรค III/IV ($p = 0.0014$) ระดับซีรัม LDH สูง ($p = 0.0000$) B symptoms ($p = 0.0037$) พบมีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง > 1 ตำแหน่ง ($p = 0.0000$) มี performance status ที่ไม่ดี ($p = 0.0005$) และมีรอยโรคในไขกระดูก ($p = 0.0005$) หรือที่ผิวหนัง ($p = 0.0002$) แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate regression analysis พบเพียง 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด CNS involvement คือระดับซีรัม LDH ที่สูง ($p = 0.0008$) และพบรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง > 1 ตำแหน่ง ($p = 0.0005$) ผู้ป่วยที่พบทั้ง 2 ปัจจัยดังกล่าวจะมีอุบัติการณ์ของ CNS involvement ที่ 1 ปีสูงถึงร้อยละ 17.4 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่พบปัจจัยดังกล่าว มีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 2.8 จากรายงานของ Van Besien และคณะ โอกาสที่ผู้ป่วยที่มี CNS involvement จะมีชีวิตที่ 1 ปีมีเพียงร้อยละ 25⁹ นอกจากนี้ นักวิจัยกลุ่ม Dutch Hovan Group โดย Bos และคณะพบว่าอัตราของการเกิด CNS relapse สัมพันธ์

กับ international index โดยพบร้อยละ 0 ร้อยละ 4 ร้อยละ 9 และร้อยละ 14 ในผู้ป่วย low, low-intermediate, high-intermediate และ high-risks group ตามลำดับ¹⁰ เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการศึกษาจาก National Cancer Institute ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการตรวจหา occult lymphoma cells ในน้ำหล่อไขสันหลังโดยวิธี multicolour flow cytometry มีความไวกว่าการตรวจโดยวิธี cytology ธรรมดา (11% vs 2%, $p = 0.002$)¹⁰ ผู้ป่วย aggressive lymphoma จึงอาจได้ประโยชน์จากการตรวจ flow cytometry ในน้ำหล่อไขสันหลังตั้งแต่แรกวินิจฉัย

ถึงแม้การฉีด MTX เข้าไขสันหลังเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับป้องกันภาวะ secondary CNS lymphoma ในปัจจุบันยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะโรคกลับในระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยซึ่งได้รับ MTX เข้าไขสันหลังตั้งแต่แรกวินิจฉัยเพื่อป้องกันโรคกลับในระบบประสาทส่วนกลาง (เฉลี่ย 5 ครั้งต่อราย) เท่ากับร้อยละ 30 ที่ 3 ปีหลังรักษา¹¹ แสดงว่าการให้ MTX เข้าไขสันหลังเมื่อแรกวินิจฉัยยังไม่สามารถป้องกันภาวะโรคกลับในระบบประสาทส่วนกลางได้ดีพอ

ในวารสารฉบับนี้ รัฐภัทร จิตต์โสภาคย์และคณะได้รายงานอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CNS relapse ในผู้ป่วย NHL 333 ราย พบมีอุบัติการณ์ที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 7 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์การเกิดโรค ได้แก่ ระดับซีรัม LDH ที่สูงกว่าปกติ การพบมีรอยโรคในไขกระดูก ที่เบ้าตา โปร่งจมูก โปร่งใส และ ที่ระบบสืบพันธุ์ (5 จาก 7 รายเป็นที่อ่อนตะ) ผลการศึกษาดังกล่าวไม่ต่างจากรายงานที่พบในต่างประเทศ การศึกษาที่ควรทำต่อไปน่าจะเป็นการศึกษาที่กระทำแบบดำเนินไปข้างหน้า (prospective) โดยหาวิธีที่ที่เหมาะสมที่จะป้องกันไม่ให้เกิด CNS relapse ในผู้ป่วยเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:635.
2. DeAngelis LM, Seiferheld W, Seiferheld W, Wchold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643.
3. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the Peptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101:466-8.
4. Schulz H, Pels H, Schlegel U, et al. Intraventricular application of rituximab as a treatment option in patients with CNS lymphoma and leptomenigeal disease. *Proc Amer Clin Oncol* 2004;23:112 (abstract).
5. Young RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe E, DeVita VT Jr. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role of prophylactic therapy. *Am J Med* 1979;66:435.
6. Touroutoglou N, Dimopoulos MA, Younes A, Hess M, Pugh W, Cox J, Cabanillas F, Sarris AH. Testicular lymphoma: Late relapses and poor outcome despite doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:1361.
7. Montserrat E, Bosch F, Lopez-Guillermo A, Graus F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1966;14:941.
8. Perez-Soler R, Smith TL, Cabanillas F. Central nervous system prophylaxis with combined intravenous and intrathecal methotrexate in diffuse lymphoma of aggressive histologic type. *Cancer* 1986;57:971.
9. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178.
10. Hegde U, Fiter A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomenigeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphoma at risk of central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2004 [Epub ahead of print].
11. Chua SL, Seymour JF, Streater J, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM. Intrathecal chemotherapy is ineffective for central nervous system (CNS) prophylaxis in patients with high-risk intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2000;96:728 (abstract).

ศศิธรรวมข่าวกำขี้ตมุดอ่ฮน

รักตัว กั้ววบารบ คิต ขุด ทำ สุภาว ขาป่ไม่มี่
ไม่วักตัว ไม่วักวบารบ คิต ขุด ทำ ทขบว ขาป่มี่แหว่ฮน

พระครูปริยัติปัญญาวุฒ
วัดโศภนตาม อ.ตำบขี้ย จ.เลย