

รายงานผู้ป่วย

การเกิดร่วมกันของมะเร็ง Teratoma และ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ชนิด Diffuse Large B-Cell

พรณิกา พุคามี ตันตณัย นำเบญจพล และ กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

การเกิดร่วมกันของมะเร็ง germ cell และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นภาวะที่พบน้อยมาก รายงานผู้ป่วยชายอายุ 20 ปี มาด้วยอาการ ไข้ เลือดกำเดาไหล 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกาย พบตับม้ามโต ฟิล์มเอกซเรย์ปอดและสแกนคอมพิวเตอร์ พบว่ามีก้อนที่ช่องอกขนาด 6 x 7.5 x 6 เซนติเมตร ผลชิ้นเนื้อที่ก้อนช่องอกเป็น immature teratoma และผลตรวจเลือดพบว่ามีเกล็ดเลือดต่ำ $11 \times 10^9/L$ และพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (nucleated red blood cell) การตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูกพบว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด CD20 negative diffuse large B-cell ได้ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร BEC ซึ่งประกอบด้วย bleomycin, etoposide และ cisplatin หลังจากได้ยาเคมีบำบัด 3 รอบ ก้อนที่ช่องอกมีขนาดใหญ่ขึ้นจนกดเส้นเลือดดำใหญ่บริเวณช่องอก และมีปอดอักเสบติดเชื้อร่วมด้วย ต่อมาเสียชีวิตเนื่องจากปอดอักเสบติดเชื้อ

คำสำคัญ : ● Immature teratoma ● Germ cell tumor ● Diffuse large B-cell lymphoma ● DLBCL
● Mediastinal mass

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560;27:269-73.

ได้รับต้นฉบับ 25 เมษายน 2560 รับลงตีพิมพ์ 2 สิงหาคม 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.พรณิกา พุคามี แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Case Report

Mediastinal Teratoma Associated with Diffuse Large B-Cell Lymphoma:

A Case Report

Pornnipa Thookhamme, Tontanai Numbenjapon and Kannadit Prayongrattana

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and Phramongkutklao College of Medicine

Abstract:

Lymphoma occurred simultaneously with germ cell tumors is uncommon. We report a 20-year-old Thai male presented with acute fever and one episode of epistaxis for 3 days. The physical examination revealed hepatosplenomegaly. Chest X-ray and CT scan showed anterior mediastinal mass size 6 x 7.5 x 6 cm. The biopsy of mass proved to be immature teratoma. Laboratory testing revealed thrombocytopenia (platelet $11 \times 10^9/L$), and nucleated red blood cells in peripheral blood smear. The report of bone marrow biopsy was CD20 negative diffuse large B-cell lymphoma. He received chemotherapy BEC regimen consisting of bleomycin, etoposide, and cisplatin. After 3 cycles of chemotherapy, the mediastinal mass progressed and caused superior vena cava (SVC) obstruction. He was admitted in ICU and died of pneumonia.

Keywords : ● Immature teratoma ● Germ cell tumor ● Diffuse large B-cell lymphoma ● DLBCL
● Mediastinal mass

J Hematol Transfus Med 2017;27:269-73.

บทนำ

การเกิดร่วมกันของมะเร็ง germ cell และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยซึ่งความสัมพันธ์ที่ทำให้เกิดสองโรคนี้ร่วมกันยังไม่ทราบแน่ชัด รายงานผู้ป่วยในอดีต พบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด Hodgkin¹ และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin^{2,5-6} ร่วมกับเนื้องอก cystic teratoma ทั้งนี้การชักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่ดีจะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องและสมบูรณ์

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 20 ปี อาชีพค้าขาย ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรปราการ ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้ และเลือดกำเดาไหล 3 วันก่อนไปตรวจที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน เป็นผู้ป่วยใน ได้รับการวินิจฉัย ใช้ไม่ทราบสาเหตุ ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม complete blood count: Hb 13 g/dL, Hct 39%, WBC $13 \times 10^9/L$ (neutrophil 52%, lymphocyte 38%) platelet $32 \times 10^9/L$ ตรวจไม่พบ malaria และ dengue ด้วยวิธี NS1, IgG และ IgM ได้รับการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ ceftriaxone 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำวันละครั้งเป็นเวลา 2 วัน แล้วส่งมารักษาตัวต่อที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเมื่อวันที่ 24 พฤศจิกายน 2557 ชักประวัติเพิ่มเติม มีอาการไข้ ไม่หนาวสั่น ไม่ไอ ไม่ปวดท้อง ไม่อาเจียน ถ่ายเหลวเป็นน้ำ 2 ครั้ง บัสสาวะปริมาณและสีปกติดี ไม่บวม มีเลือดกำเดาไหลรุนแรงด้านขวา 1 ครั้ง ไม่มีเลือดออกผิดปกติที่อื่น มีอาการอ่อนเพลีย รับประทานอาหารได้น้อย

ตรวจร่างกายพบ

Vital signs: T $36^\circ C$, RR 18/min, BP 100/60 mmHg, PR 92/min; HEENT: not pale conjunctivae, anicteric sclera; heart: JVP 3 cm above sternal angle, normal S1, S2, no murmur; lung: equal and normal breath sound, no adventitious sound; abdomen: no distension, liver span 15 cm, spleen 4 cm below left costal margin; extremities: no edema, no petechiae; lymph node: not palpable, genitalia: no testicular mass

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Complete blood count: Hb 14.7 g/dL, Hct 42.9%, WBC $11.8 \times 10^9/L$ (neutrophil 46%, lymphocyte 42% monocyte 11%, eosinophil 1%), platelet $11 \times 10^9/L$, MCV 87 fL, nucleated red blood cells 5 cells/100 WBC, RDW 16%

Peripheral blood smear: normochromic normocytic,

anisocytosis 1+, poikilocytosis 1+, nucleated red blood cells 3 cells/100 WBC, tear drop-not seen, WBC 2 cells/OF, PMN predominant, platelet 0-1 cells/OF with normal size and stain

Liver function test: total protein 7.3 g/dL, albumin 3.3 g/dL, globulin 4 g/dL, AST 121 U/L, ALT 160 U/L, ALP 101 U/L, total bilirubin 1 mg/dL, direct bilirubin 0.5 mg/dL

Film X-ray: anterior mediastinal mass

CT chest: anterior mediastinal mass extending to right paraaortic border size 6 x 7.5 x 6 cm with multiple subcentimeter lymph nodes at prevascular and para-aortic region, enlarged liver and spleen with splenic infarction

LDH 874 U/L (135-225), AFP 2618 ng/mL (0-7.02), beta HCG 3.55 mIU/mL (< 5)

เนื่องจากผู้ป่วยมี thrombocytopenia ร่วมกับ มี NRC ใน peripheral blood smear สงสัยภาวะ myelophthisis จึงได้ทำการเจาะตรวจไขกระดูก และปรึกษาอายุรเวชแพทยเรื่อง ก้อนที่ช่องอก ได้ทำ transthoracic needle biopsy (TTNB)

ผลชิ้นเนื้อที่ไขกระดูก รายงานผลเป็น hypercellular marrow with sheets and aggregates of large atypical round cells ย้อม immunohistochemistries ติด CD45, PAX5, CD19, CD79a, CD10, OCT2, BOB-1, C-MYC และไม่ติด AE1/AE3, myogenin, PLAP, CD3, CD20, CD30, CD34, BCL-2, BCL-6 และ MUM-1 (Figure 1)

ผลชิ้นเนื้อที่ก้อนช่องอก รายงานผลเป็น immature teratoma, extragonal germ cell tumor ซึ่งติด AE1/AE3 in epithelial part, desmin and myogenin in muscular part, GFAP in neural part and S100 in neural part and adipose tissue แต่ย้อมไม่ติด PLAP, AFP, CD30, CD3, CD20, PAX5 และ TdT (Figure 2)

หลังจากได้ผลชิ้นเนื้อที่ช่องอก ได้ปรึกษาอายุรแพทย์ทางด้านมะเร็งวิทยา ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร bleomycin, etoposide และ cisplatin หลังจากได้ยาเคมีบำบัด 3 รอบ ก้อนที่ช่องอกมีขนาดใหญ่ขึ้น จนกดเบียดเส้นเลือดดำ superior vena cava มีอาการบวมใบหน้าและแขนทั้งสองข้าง ร่วมกับมีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ จึงต้องรับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยวิกฤติ และเสียชีวิตในเวลาต่อมาจากภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ

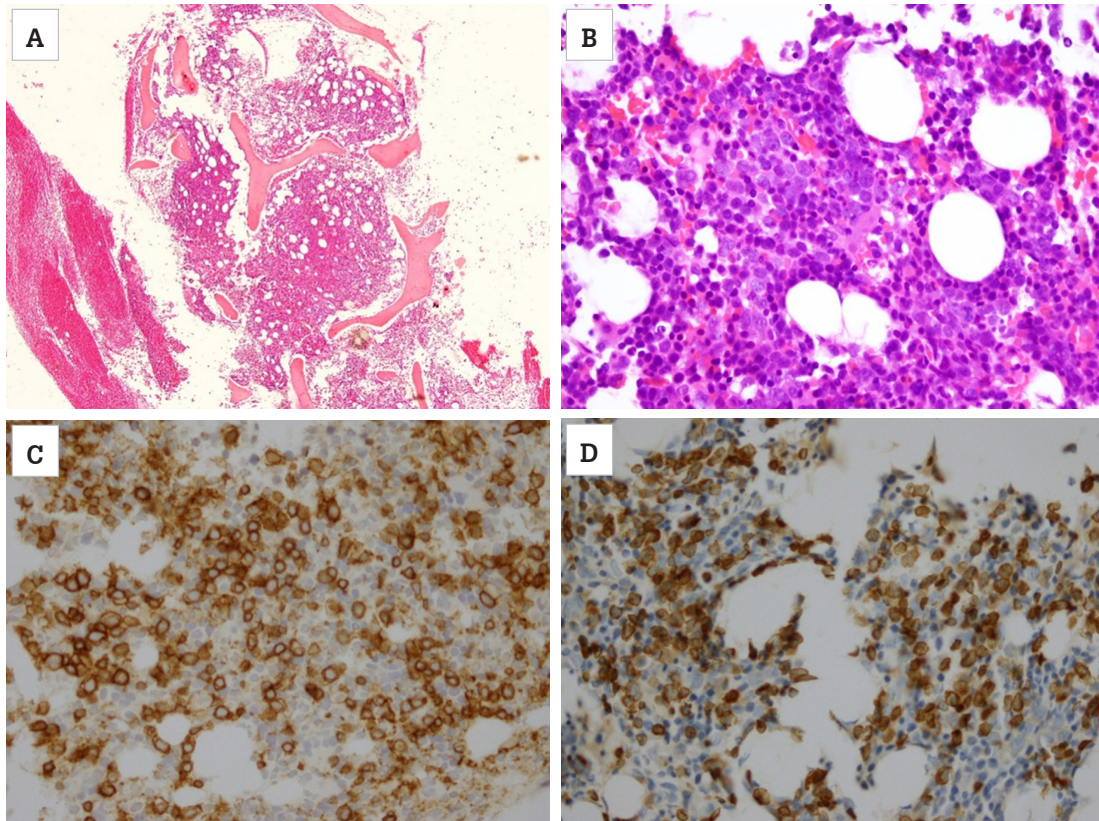


Figure 1 (A) bone marrow biopsy: hypercellular marrow with sheets and aggregates of large atypical round cells, (B) neoplastic round cells large vesicular nuclei, irregular membrane with one to three nucleoli with abundant cytoplasm, (C) positive CD19 stain in neoplastic cells, (D) positive CD79a stain in neoplastic cells

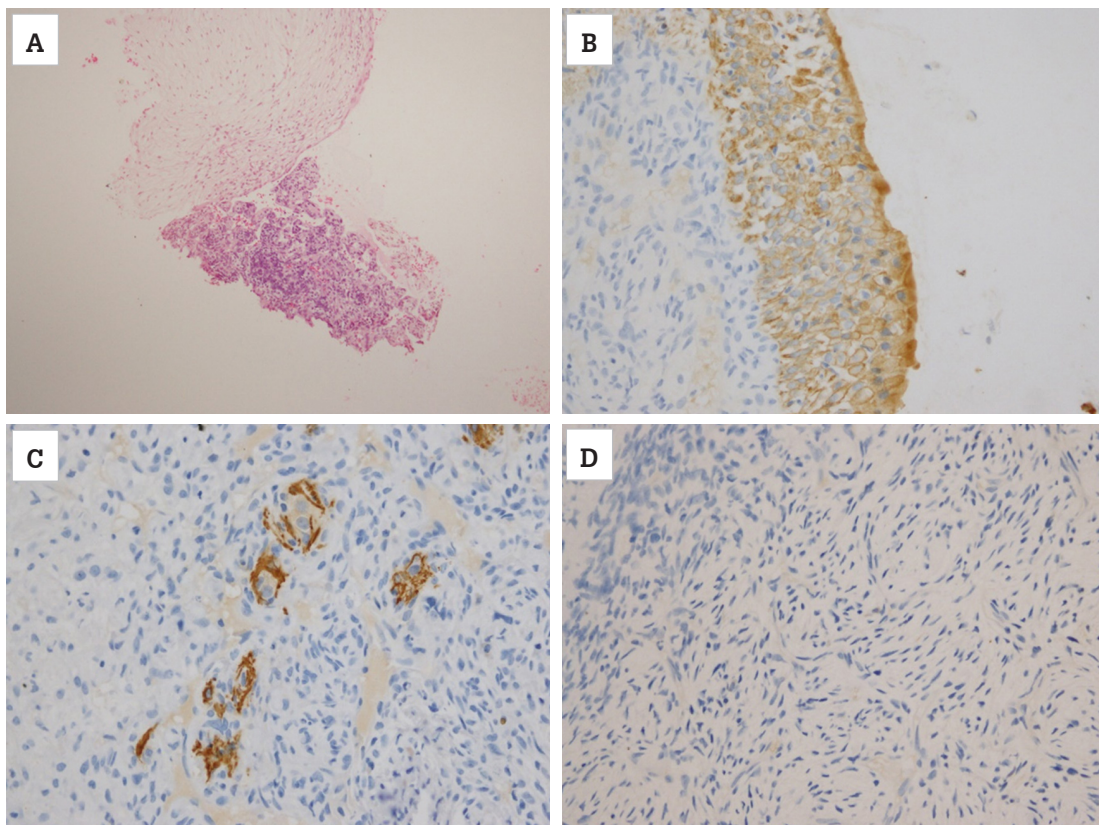


Figure 2 (A) teratomatous component of the mediastinal mass consisting of epithelia, stromal and blastomal-like cells, (B) AE1/AE3 stain in epithelia part, (C) GFAP stain in neural part, (D) desmin stain in muscular part

วิจารณ์

การเกิดร่วมของมะเร็ง germ cell และมะเร็งทางโลหิตวิทยา นั้นเกิดได้ไม่บ่อย มะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีรายงานในอดีต ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน³⁻⁴ ฮีสติโอไซโตซิส³ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด Hodgkin¹ และ non-Hodgkin (ชนิด follicular และ diffuse large B cell)^{2,5-6} การเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันนั้น ผู้ป่วยมักเกิดตามหลังการรักษา มะเร็ง germ cell โดยการได้รับรังสีรักษาหรือเคมีบำบัดมาก่อน³⁻⁴ แต่สาเหตุการเกิดร่วมกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองไม่แน่ชัด รายงานผู้ป่วยในอดีตที่มาด้วยก้อนที่ช่องอกนั้น รายงานผลชิ้นเนื้อก้อนช่องอกเป็น benign cystic teratoma แต่ผลต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอบก้อนนั้นเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin¹ และรายงานที่มีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma พบร่วมกับ cystic teratoma นั้นเกิดที่บริเวณรังไข่⁵⁻⁶ การเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจเกิดจากการอักเสบของมะเร็ง germ cell เป็นตัวกระตุ้นหรือไม่ ยังอธิบายได้ไม่ชัดเจน แต่ในกรณีผู้ป่วยที่รายงานนี้ มะเร็งทั้งสองชนิดไม่ได้เกิดขึ้นที่บริเวณเดียวกันดังเช่นรายงานในอดีต จึงไม่สามารถอธิบายว่าโรคทั้งสองมีความสัมพันธ์กันหรือไม่

Germ cell tumor ชนิด teratoma มีทั้ง benign และ malignant ซึ่ง benign นั้นมักพบในกลุ่ม mature teratoma ส่วน malignant พบในกลุ่ม immature teratoma ก้อนในช่องอกที่เป็น immature teratoma นั้นพบได้ไม่บ่อย⁷⁻⁸ มักพบในช่วงอายุ 20-40 ปี⁹ ส่วนใหญ่มีอาการรุนแรงและพยากรณ์โรคไม่ดีนัก การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัด¹⁰ อาการแสดงของผู้ป่วยอาจมีอาการ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย หน้าบวมแขนบวมที่เกิดจากการกดเส้นเลือดดำ superior vena cava ในผู้ป่วยที่รายงานนี้มีอาการเลือดออกผิดปกติ จากการที่เกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย รวมทั้งการตรวจ peripheral blood smear ที่สงสัย myelophthisis นั้น ใน germ cell tumor มีรายงานการลุกลามเข้าไขกระดูกน้อยมากประมาณร้อยละ 1.2¹⁰ มักพบในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำและ LDH ในเลือดสูง แต่กรณีผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำใน germ cell tumor นอกจากสงสัยการลุกลามเข้าไขกระดูกแล้ว ในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับตับม้ามโตอาจจะสงสัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิด acute megakaryoblastic leukemia ที่เกิดขึ้นพร้อมกับ germ cell tumor ได้⁴ ดังนั้นในผู้ป่วย

germ cell tumor ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จึงควรทำการเจาะไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวทุกราย

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยรายนี้ไม่ดีนัก เนื่องจากมีทั้ง immature teratoma และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell การรักษาให้ยาเคมีบำบัด bleomycin etoposide cisplatin พบว่าไม่ตอบสนองในผู้ป่วยรายนี้จนทำให้เกิดภาวะกดเส้นเลือดดำใหญ่ superior vena cava ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนจากก้อนในช่องอกที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Zambudio AR, Lanzas JT, Calvo MJ, Paricio PP. Mediastinal cystic teratoma associated with a Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:650-1.
2. Tandon N, Sultana S, Sun H, Zhang S. Follicular lymphoma arising in a mature cystic teratoma in 26 year old female. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46:298-301.
3. Dement SH, Eggleton JC, Spivak JL. Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies. Report of two cases and review literature. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:23-30.
4. Nicols CR, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 1990;322:1425-9.
5. Valli R, Froio E, Alvarez de Celis MI, Mandato VD, Piana S. Diffuse large B-cell lymphoma occurring in an ovarian cystic teratoma: expanding the spectrum of large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation. *Hum Pathol.* 2014;45:2507-11.
6. Seifer DB, Weiss LM, Kempson RL. Malignant lymphoma arising within thyroid tissue in a mature cystic teratoma. *Cancer.* 1986;58:2459-61.
7. Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, Verley JM. Germ cell tumors of the mediastinum: a 30-year experience. *Cancer.* 1993;72:1602-4.
8. Romagnani E, Gallerani E, Cavalli F. Mediastinal mature teratoma with an immature component-what about the treatment? *Ann Oncol.* 2006;17:1602-4.
9. Arai K, Ohta S, Suzuki M, Suzuki H. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood. *Eur J Surg Oncol.* 1997;23:64-7.
10. Klaassen U, Bokemeyer C, Illiger HJ. Metastatic bone marrow involvement in malignant germ cells tumors. *Onkologie.* 1992;15:394-6.

