

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกของการเกิดหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

นันทพร คิวสราพันธ์ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อติศักดิ์ ตันตวิวิทย์ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง
ชาติรี ชัยอดิศักดิ์โสภ และ วีรศักดิ์ นาวารวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ มะเร็งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันรวมถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่ข้อมูลความชุกของภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทยยังไม่ได้มีการศึกษาไว้ **วัตถุประสงค์** การศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับความชุกและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีหลอดเลือดอุดตัน ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึงตุลาคม พ.ศ. 2554 **ผลการศึกษา** ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 342 คน พบผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตัน 34 ราย ส่วนใหญ่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (32 ราย) ความชุกของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำและแดงอุดตัน คือร้อยละ 9.3 และ ร้อยละ 0.6 ตามลำดับ โดยมีภาวะ deep vein thrombosis (DVT) 28 ราย (ร้อยละ 87.5) ภาวะ pulmonary embolism (PE) 2 ราย (ร้อยละ 6.25) และ มีทั้ง DVT และ PE 2 ราย (ร้อยละ 6.25) ตำแหน่งที่เกิด DVT ส่วนใหญ่อยู่ที่รยางค์ส่วนล่าง (ร้อยละ 50) รองมาได้แก่หลอดเลือดดำในท้อง (portal/mesenteric vein ร้อยละ 16.7) และหลอดเลือดดำ venous sinus (ร้อยละ 13.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันส่วนใหญ่มีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin lymphoma (NHL) ร้อยละ 94.1 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด B-cell โดยเฉพาะ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ร้อยละ 85.3 ผู้ป่วยมีระยะของโรคขั้นที่ 3-4 ร้อยละ 79.4 และมีระดับ LDH ที่สูงกว่าค่าปกติ ร้อยละ 94.3 ส่วนใหญ่พบหลอดเลือดอุดตันระหว่างให้การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 50) และตั้งแต่แรกวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 41.2) จากการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่าระยะของโรคเป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (odds ratio 24.9, 95%CI 2.9-208.2; $p = 0.003$) โดยอัตราการรอดชีวิตในผู้ที่มีและไม่มีหลอดเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 45.8 กับ ร้อยละ 53.9 $p = 0.24$) **สรุป** ภาวะหลอดเลือดอุดตันโดยเฉพาะหลอดเลือดดำพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี DLBCL ระยะโรคขั้นที่ 3-4 ครึ่งหนึ่งของภาวะหลอดเลือดอุดตันเกิดขึ้นระหว่างให้การรักษารวมทั้งการป้องกันภาวะหลอดเลือดอุดตันระหว่างให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้

Key Words : ● Thromboembolic events ● Prevalence ● Lymphoma ● Risk factors

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2556;23:33-41.

บทนำ

มะเร็งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน รวมทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลือง¹ ส่งผลให้เกิดความเจ็บป่วยและโอกาสเสียชีวิตจากหลอดเลือดอุดตัน รวมทั้งมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกจากการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด^{2,3} ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งได้แก่ ระยะของโรค ปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ รวม

ถึงการใส่สายอุปกรณ์ทางหลอดเลือด⁴⁻⁵

กลไกในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน เกิดได้จากเซลล์มะเร็งและยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นเกล็ดเลือดและ ระบบการแข็งตัวของเลือด การเคลื่อนไหวที่ลดลงของผู้ป่วยรวมทั้งการบาดเจ็บของหลอดเลือดจากการใส่สายอุปกรณ์ในหลอดเลือด⁶ การรักษาด้วยการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม heparin และยาต้านฤทธิ์วิตามินเค (warfarin)⁷ มักพบปัญหาเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งอาจมีการทำงานของตับไตผิดปกติ และ warfarin อาจมีปฏิกิริยากับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในอวัยวะต่างๆ มากขึ้น⁸

จาก meta-analysis⁹ ที่รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ได้รับต้นฉบับ 4 เมษายน 2555 รับลงตีพิมพ์ 12 มกราคม 2556

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

e-mail: yuilalitan@gmail.com

18,018 คน พบว่าอุบัติการณ์ทั่วโลกของหลอดเลือดดำและแดงอุดตัน คือร้อยละ 5.3 ละ 1.1 ตามลำดับ โดยผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (NHL) พบมีอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอุดตันมากกว่าผู้ป่วย Hodgkin lymphoma (HL) การศึกษาที่ถูกรวบรวมมาจากรายงานในประเทศตะวันตก แทบไม่มีรายงานจะประเทศแถบเอเชีย และไม่มีข้อมูลของประเทศไทย ดังนั้นจุดมุ่งหมายของการศึกษานี้ ทำขึ้นเพื่อหาความชุกของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน โดยเฉพาะปัจจัยจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอง ซึ่งผลการศึกษาจะมีส่วนช่วยในการตัดสินใจวางแผนการรักษา ฝ้าระวัง และป้องกัน เพื่อลดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่มีอายุตั้งแต่อายุ 15 ปีขึ้นไปในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2550 ถึงตุลาคม พ.ศ.2554 โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานทางประชากรลักษณะทางคลินิกการวินิจฉัยโรค โรคและภาวะร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันประวัติการรักษา ชนิดของยาเคมีบำบัด ผลการรักษาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมทั้งผลการรักษาภาวะหลอดเลือดอุดตันและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดอุดตันต้องมีผลยืนยันจากการถ่ายภาพรังสีขึ้นอยู่กับการสังเกตทางคลินิกที่สงสัย หากผู้ป่วยไม่มีอาการส่วนใหญ่พบภาวะหลอดเลือดอุดตันจาก computerized tomography (CT) ที่ทำเพื่อดูระยะของโรคก่อนการรักษาและเพื่อติดตามระหว่างและหลังสิ้นสุดการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลพื้นฐานลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรรายงานเป็นสถิติเชิงพรรณนา การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มใช้การทดสอบ Chi-square, Fisher exact test, Student's t-test และ Mann Whitney-U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันด้วย logistic regression model วิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตใช้ Kaplan-Meier method และเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตใช้ Log rank และ Cox regression analysis การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 16.0

ผลการศึกษา

ในช่วงพ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 342 ราย โดยเป็นเพศชาย 181 ราย (ร้อยละ 52.9) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 56 ปี body mass index

(BMI) เฉลี่ยเท่ากับ 21.1 กิโลกรัม/ตารางเมตร ระดับLDH เฉลี่ยเท่ากับ 394.5 ยูนิต/ลิตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 227 คน (ร้อยละ 66.4) (ตารางที่ 1 และ 2)

ภาวะหลอดเลือดอุดตัน

พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันจำนวน 34 ราย (ร้อยละ 9.9) โดยมีความชุกของหลอดเลือดดำและแดงอุดตันร้อยละ 9.3 และ 0.6 ตามลำดับ ความชุกของหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่เป็น indolent และ aggressive lymphoma คือร้อยละ 7.3 และร้อยละ 10.9 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันส่วนใหญ่เป็น non-Hodgkin lymphoma (ร้อยละ 94.1) (ตารางที่ 3) ทุกรายเป็นชนิด B-cell lymphoma เป็นผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่รุนแรง (aggressive lymphoma) ร้อยละ 90.6 ส่วนใหญ่เป็น DLBCL (ร้อยละ 85.3) ที่มีค่า LDH สูง (ร้อยละ 82.4) ส่วนใหญ่อยู่ในระยะโรคขั้น 3-4 (ร้อยละ 79.4) และอยู่ในกลุ่ม intermediate-high และ high risk IPI (ร้อยละ 89.3) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยร้อยละ 25.3 ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมด้วย

ช่วงเวลาในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้แก่ เกิดขึ้นก่อนได้รับการรักษาจำนวน 14 คน (ร้อยละ 41.2) ขณะรับการรักษาจำนวน 17 คน (ร้อยละ 50) และหลังได้รับการรักษาแล้วจำนวน 3 คน ซึ่งทั้งหมดเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันภายใน 6 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษา (ร้อยละ 8.8) (แผนภูมิที่ 1) ชนิดของหลอดเลือดอุดตันส่วนใหญ่เป็นหลอดเลือดดำอุดตันจำนวน 32 คน (ร้อยละ 94.1) (แผนภูมิที่ 2) โดยเป็นหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism; PE) จำนวน 2 คน (ร้อยละ 6.3) เป็นหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis; DVT) จำนวน 28 คน (ร้อยละ 87.5) และอีก 2 คนมีทั้งภาวะ DVT และ PE (แผนภูมิที่ 3) โดยตำแหน่งของ DVT ได้แก่ หลอดเลือดดำที่รยางค์ส่วนล่าง 15 คน (ร้อยละ 50) หลอดเลือดดำในช่องท้อง (portal/mesenteric) 5 คน (ร้อยละ 16.7) หลอดเลือดดำ venous sinus 4 คน (ร้อยละ 13.3) หลอดเลือดดำที่รยางค์ส่วนบน 2 คน (ร้อยละ 6.7) และหลอดเลือดดำที่ตำแหน่งอื่นๆ 4 คน (ร้อยละ 13.3) (แผนภูมิที่ 4) ส่วนผู้ป่วยจำนวน 2 คน (ร้อยละ 5.9) เป็นหลอดเลือดแดงอุดตันทั้งหมดเกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยที่พบ DVT ที่รยางค์ต้องมื่ออาการทางคลินิกที่สงสัยจึงได้รับการส่งตรวจด้วย ultrasonography ส่วนผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำในท้องอุดตันมักไม่พบอาการทางคลินิกชัดเจน แต่ตรวจพบขณะทำ CT เพื่อติดตามการรักษา

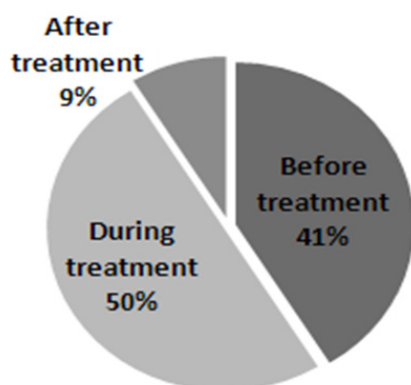
ในการศึกษานี้ ไม่มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ใส่สายอุปกรณ์ใน

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดในการศึกษา

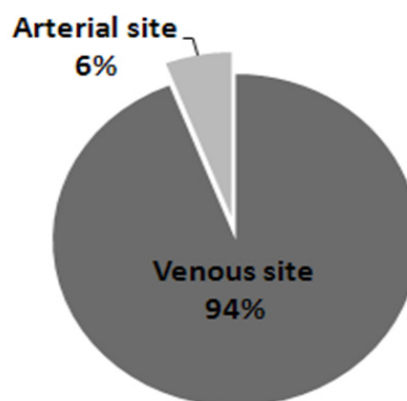
Characteristic	n (%)
Total	342 (100)
Gender	
Male	181 (52.9)
Stage	
1	57 (16.7)
2	101 (29.5)
3	68 (19.9)
4	116 (33.9)
Cell type	
B cell type	278 (86.3)
T cell type	44 (13.7)
Clinical aggressiveness	
Indolent lymphoma	41(12.7)
Aggressive lymphoma	281 (87.3)
Focusing on DLBCL	
DLBCL	227 (66.4)
Non-DLBCL	115 (33.6)
LDH	
Normal	114 (33.3)
High	228 (66.7)
IPI score	
Low	59 (19.2)
Low to intermediate	71 (23.1)
Intermediate to High	86 (27.9)
High	92 (29.9)
Lymphoma type	
Hodgkin	16 (4.7)
Non- Hodgkin	326 (95.3)
Rituximab containing regimen	
No	248(82.4)
Yes	53 (17.6)
Treatment of lymphoma	
Chemotherapy alone	206 (60.2)
Chemotherapy and RT	95 (27.8)
RT alone	17 (5.0)
No treatment	24 (7.0)
Result of treatment	
Complete response	176(55.5)
Partial response	31 (9.8)
No response	14 (4.4)
Progression	14 (4.4)
Indeterminate	82 (25.9)
Smoking	18 (5.3)
Hormonal therapy	0
Congestive heart failure	8 (2.3)
Chronic respiratory failure	4 (1.2)
History of CVA or MI	2 (0.6)
HIV infection	18 (5.3)
HBV infection	30 (8.8)
HCV infection	18 (5.3)

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตาม WHO Classification

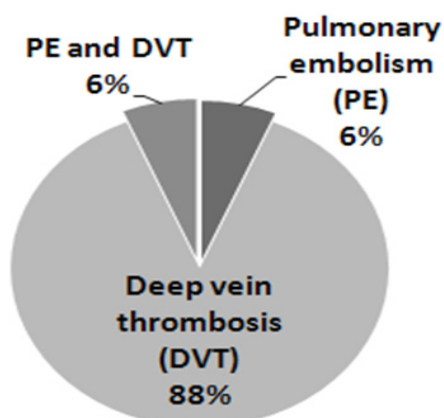
WHO Classification	n	%
Lymphoblastic lymphoma	3	0.9
Small lymphocytic lymphoma	2	0.6
Splenic marginal zone lymphoma of MALT type	2	0.6
Nodal marginal zone lymphoma of MALT type	7	2.0
Extranodal marginal zone lymphoma of MALT type	21	6.1
Burkitt's lymphoma	1	0.3
Mantle cell lymphoma	7	2.0
Diffuse large B-cell	227	66.4
Follicular lymphoma	8	2.3
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	6	1.8
Anaplastic large cell lymphoma	7	2.0
Extra-nodal NK/T cell lymphoma	7	2.0
Peripheral T-cell lymphoma , unspecified	23	6.7
Mycosis fungoides	1	0.3
Other type	20	5.8



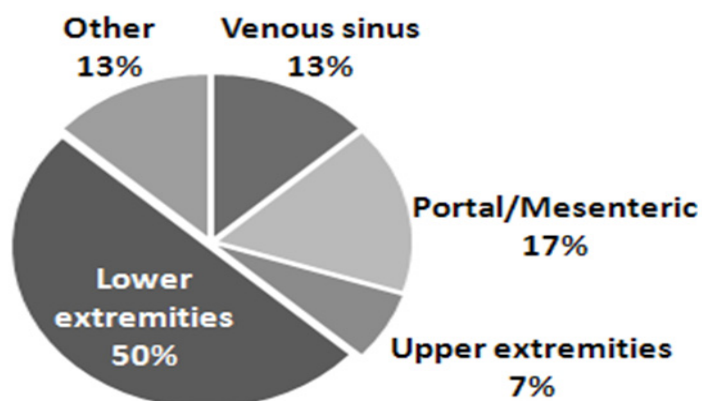
แผนภูมิที่ 1 แสดงช่วงเวลาในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน



แผนภูมิที่ 2 แสดงชนิดของหลอดเลือดอุดตัน



แผนภูมิที่ 3 แสดงชนิดของหลอดเลือดดำอุดตัน



แผนภูมิที่ 4 แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดดำอุดตัน

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะหลอดเลือดอุดตัน

Characteristic	Thrombosis		p-value
	No	Yes	
Systemic symptoms			0.193
No	198 (64.3)	18 (52.9)	
Yes	110 (35.7)	16 (47.1)	
Stage			0.016
1	54 (17.5)	3 (8.8)	
2	97 (31.5)	4 (11.8)	
3	59 (19.2)	9 (26.5)	
4	98 (31.8)	18 (52.9)	
Cell type			0.018
B-cell type	246 (84.8)	34 (100)	
T-cell type	44 (15.2)	0	
Clinical aggressiveness			0.548
Indolent lymphoma	38 (13.1)	3 (8.8)	
Aggressive lymphoma	252 (86.9)	31 (91.1)	
Focusing on DLBCL			0.014
DLBCL	198 (64.3)	29 (85.3)	
Non-DLBCL	110 (35.7)	5 (14.7)	
LDH			0.041
Normal	108 (35.1)	6 (17.6)	
High	200 (64.9)	28 (82.4)	
IPI score			0.006
Low	58 (20.7)	1 (3.6)	
Low to intermediate	69 (24.6)	2 (7.1)	
Intermediate to High	74 (26.4)	12 (42.9)	
High	79 (28.2)	13 (46.4)	
Lymphoma type			0.726
Hodgkin	14 (4.5)	2 (5.9)	
Non-Hodgkin	294 (95.5)	32 (94.1)	
Rituximab containing regimen			0.336
No	222 (83.1)	26 (76.5)	
Yes	41 (16.9)	8 (23.5)	
Treatment of lymphoma			0.144
Chemotherapy alone	184 (59.7)	22 (64.7)	
Chemotherapy and RT	83 (26.9)	12 (35.3)	
RT alone	17 (5.5)	0	
No treatment	24 (7.8)	0	
Result of treatment			0.556
Complete response	157 (55.5)	19 (55.9)	
Partial response	27 (9.5)	4 (11.8)	
No response	11 (3.9)	3 (8.8)	
Progression	12 (4.2)	2 (5.9)	
Indeterminate	76 (26.9)	6 (17.6)	
Smoking			0.327
No	293 (95.1)	31 (91.2)	
Yes	15 (4.9)	3 (8.8)	
Congestive heart failure			0.150
No	302 (98.1)	32 (94.1)	
Yes	6 (1.9)	2 (5.9)	
Chronic respiratory failure			0.504
No	304 (98.7)	34 (100)	
Yes	4 (1.3)	0	
History of CVA or MI			0.058
No	307 (99.7)	33 (97.1)	
Yes	1 (0.3)	1 (2.9)	
HIV infection			0.148
No	290 (94.2)	34 (100)	
Yes	18 (5.8)	0	
HBV infection			0.516
No	282 (91.6)	30 (88.2)	
Yes	26 (8.4)	4 (11.8)	
HCV infection			0.148
No	290 (94.2)	34 (100)	
Yes	18 (5.8)	0	

หลอดเลือด ตำแหน่งของหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งของก้อนต่อมน้ำเหลือง โดยพบหลอดเลือดอุดตันที่เกิดจากการกดโดยตรงจากก้อนของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพียง 7 คน (ร้อยละ 20.6)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน

จากตารางที่ 3 univariate analysis พบว่า ปัจจัยอิสระที่มีผลในการศึกษานี้ได้แก่ ระยะของโรค ($p = 0.016$) ชนิด B หรือ T-cell subtype ($p = 0.018$) DLBCL ($p = 0.014$) ระดับ LDH ($p = 0.041$) และ IPI score ($p = 0.006$) ส่วนปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ประวัติอดีตที่มีโรคหลอดเลือดสมองหรือหัวใจขาดเลือดมาก่อน ($p = 0.058$)

จาก multivariate analysis พบว่าปัจจัยอิสระที่เพิ่มความเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดอุดตันได้แก่ ระยะของโรค โดยผู้ป่วยที่

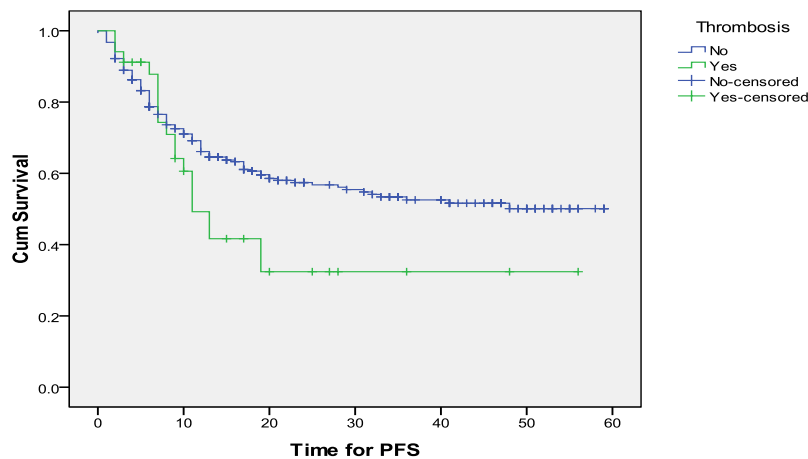
มีระยะของโรคขั้น 3-4 จะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตันสูงกว่าผู้ที่มีระยะของโรคขั้น 1-2 (odds ratio 24.9, 95%CI 2.9-208.2; $p = 0.003$)

การตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิต

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีและไม่มีหลอดเลือดอุดตันไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 67.7 กับ ร้อยละ 65.0, $p = 0.55$)

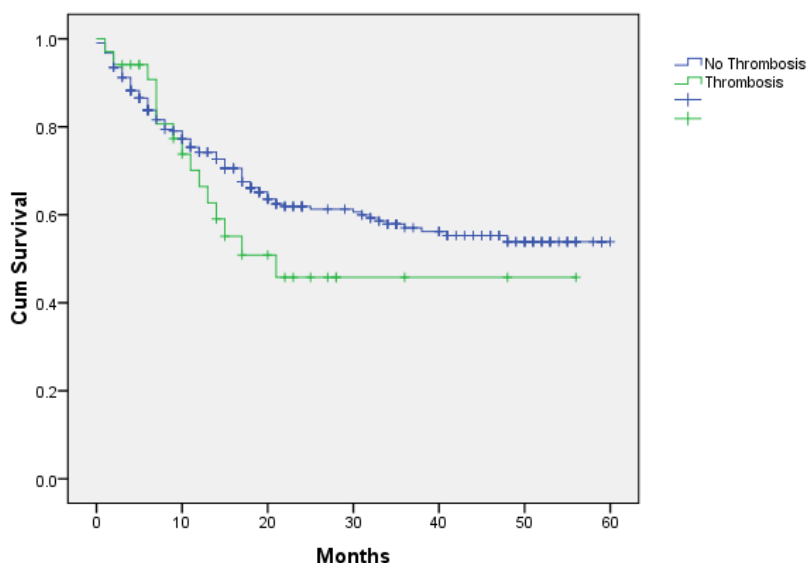
มัธยฐานของระยะเวลาการติดตาม 41 เดือน ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันมีแนวโน้มที่จะมี progression free survival (PFS) ที่ 2 ปี สั้นกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดเลือดอุดตัน (ร้อยละ 32.4 กับ ร้อยละ 50.1 $p = 0.06$) (รูปที่ 1) แต่อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) ไม่แตกต่างกัน (OS ที่ 2 ปี ร้อยละ 45.8 กับ ร้อยละ 53.9 $p = 0.24$) (รูปที่ 2)

Survival Functions



รูปที่ 1 Kaplan-Meier analyses of progression free survival according thrombotic status, ($p = 0.06$)

Survival Functions



รูปที่ 2 Kaplan-Meier analyses of overall survival according thrombotic status, ($p = 0.24$)

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบมีความชุกของการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันทั้งดำและแดงในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 9.9 (32 คน) โดยมีความชุกของหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 9.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันส่วนใหญ่เป็น NHL (ร้อยละ 94.1) ชนิด aggressive lymphoma (ร้อยละ 90.6) ทั้งหมดเป็นชนิด B-cell lymphoma โดยเฉพาะอย่างยิ่ง DLBCL (ร้อยละ 85.3) และมีระยะของโรครุน 3-4 (ร้อยละ 79.4) ที่อยู่ใน intermediate-high และ high risk IPI (ร้อยละ 89.3) จาก multivariate analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีระยะของโรครุน 3-4 จะมีความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตันสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระยะของโรครุน 1-2 (odds ratio 24.9, 95%CI 2.9-208.2; $p = 0.003$)

ส่วนใหญ่ตำแหน่งที่เกิดหลอดเลือดอุดตันจะไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งของก้อนเนื้องอกและการใส่สายเข้าหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 79.4) แสดงให้เห็นถึง hypercoagulable state จากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเอง และจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยร้อยละ 41 เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันตั้งแต่แรกวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเกิดจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเองและจากการกดหลอดเลือดโดยตรงจากก้อนเนื้องอก ส่วนผู้ป่วยอีกครึ่งหนึ่งเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันขณะกำลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งน่าจะเป็นผลร่วมกันจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเองและความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการได้รับยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตัน มีแนวโน้มที่มี PFS สั้นกว่าแต่ OS ไม่แตกต่างกันชัดเจน ทั้งนี้ส่วนหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันมีแนวโน้มที่มีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าอาจเป็นผลจากความรุนแรงและระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเองร่วมกับภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดอุดตันที่เกิดขึ้น

จากการศึกษาภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่รวบรวมจาก 29 รายงาน⁹ โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 18,018 คน พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันร้อยละ 6.4 เป็นหลอดเลือดดำอุดตัน (ร้อยละ 5.3) มากกว่าหลอดเลือดแดง (ร้อยละ 1.1) โดยผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันส่วนใหญ่มี high-grade NHL เช่นเดียวกับผลการศึกษาระยะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากสถาบันในเยอรมนี¹¹ และคล้ายกับผลวิเคราะห์ของการศึกษานี้ที่พบความชุกของหลอดเลือดอุดตันมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยพบว่าส่วนใหญ่จะเกิดหลอดเลือดอุดตันในช่วงระหว่างได้รับการรักษาเช่นเดียวกัน จึงเป็นการยากที่จะระบุว่าเป็นผลจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเองหรือจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงที่สูงขึ้นน่าจะเป็นผลร่วมกันของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและการรักษา

ด้วยยาเคมีบำบัด การศึกษาดังกล่าวข้างต้นยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้แก่ ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองคือ NHL และ high-grade lymphoma ส่วนระยะของโรคอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ^{9,11} ในขณะที่ทางผู้ศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงเดียวที่มีต่อผลการเกิดหลอดเลือดอุดตันจาก multivariate analysis ได้แก่ ระยะของโรค (odds ratio 24.9, 95%CI 2.9-208.2; $p = 0.003$) การที่ไม่พบว่าชนิดและความรุนแรงของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตันอย่างในการศึกษาที่เคยรายงานมาก่อนหน้านี้ เนื่องจากว่าร้อยละ 95 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบในรพ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่เป็น NHL และร้อยละ 90 เป็นชนิด aggressive lymphoma จึงมีผู้ป่วยที่เป็น Hodgkin lymphoma หรือ indolent lymphoma จำนวนน้อยมาก ทำให้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีหลอดเลือดอุดตันอย่างชัดเจน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากเป็น retrospective study ทำให้การเก็บข้อมูลไม่ครบถ้วน และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 23.9 (กลุ่มที่มีและไม่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันจำนวน 6 และ 76 คน ตามลำดับ) ที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลระยะยาวได้

สรุป

จากการศึกษานี้ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีความชุกในการเกิดหลอดเลือดอุดตันสูงร้อยละ 9.9 โดยมีความชุกของหลอดเลือดดำอุดตันร้อยละ 9.3 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น aggressive lymphoma โดยเฉพาะอย่างยิ่ง DLBCL ที่มี intermediate-high และ high risk IPI และระยะโรครุน 3-4 ครึ่งหนึ่งของการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้การป้องกันภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001;73:137-44.
2. Donati MB. Thrombosis and cancer: a personal view. *Thromb Haemost* 2007;98:126-8.
3. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
4. Kwaan HC, Vicuna B. Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:303-12.

5. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005;165:1782-7.
6. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Donati MB. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007;5:621-3.
7. Chong BH, Lee SH. Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:435-48.
8. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2003;72:43-52.
9. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115:5322-8.
10. Rosovsky RP, Kuter DJ. Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:183-202, vii.
11. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1349-51.

Increased Prevalence of Thromboembolism Events in Thai Patients with Lymphoma: the Single Center Experience from Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Nantaporn Siwasaranond, Lalita Norasethada, Adisak Tantiworawit, Ekarat Rattarittamrong, Chatree Chai-adisaksopha and Weerasak Nawwarawong

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract: Patients with cancer are at increased risk of thromboembolic events (TEs). The prevalence of TEs in Thai lymphoma patients had never been studied. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted among lymphoma patients who were treated at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital between January 1, 2007 and October 31, 2011. **Results:** Among 342 patients, 34 (9.9%) had symptomatic TEs. Thirty-two patients (9.3%) and 2 patients (0.6%) had venous and arterial thrombosis respectively. Twenty-eight patients (87.5%) had deep vein thrombosis, 2 patients (6.25%) had pulmonary embolism, and 2 patients (6.25%) had combined deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Thrombosis of deep vein in the lower extremities (50%) was the most common site, followed by portal/mesenteric vein (16.7%) and venous sinus (13.3%) respectively. Thirty-two of 34 patients (94.1%) with non-Hodgkin lymphoma (NHL) developed TEs. Within NHL, in which all were B-cell subtype, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL, 85.3%) were the most common histologic subtype. The majority of patients (79.4%) were in advanced stage with high level of LDH (94.3%). From the multivariate analysis, advanced stage was the only risk factor associated with thrombosis (odd ratio 24.9, 95%CI 2.9-208.2; $p = 0.003$). There was a trend of lower progression free survival (PFS) among patients with thrombosis than those without thrombosis (2-year PFS 32.4% v 50.1%, $p = 0.064$) but there was no different impact on overall survival (45.8% v 61.3%, $p = 0.24$). **Conclusions:** The prevalence of venous TEs was high among Thai lymphoma patients who were advanced stage DLBCL. Half of the thrombotic episodes occurred during chemotherapy for lymphoma. The thrombotic prophylaxis should be considered in high-risk patients during the course of treatment.

Key Words : ● Thromboembolic events ● Prevalence ● Lymphoma ● Risk factors

J Hematol Transfus Med 2013;23:33-41.

