

# Lymphoma and Hepatitis C Virus

นพพร เจริญทอง  
พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์

สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ ม.สงขลานครินทร์

## บทนำ

เป็นที่ทราบกันดีว่า ไวรัสตับอักเสบบี เป็น hepatotropic virus โดยในประเทศไทยพบการติดเชื้อได้ประมาณ 1-2% ของผู้ที่มาบริจาคโลหิต<sup>1</sup> การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังก่อให้เกิดการอักเสบของตับโดยตรง นำไปสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับได้ แต่นอกเหนือจากผลต่อตับโดยตรงแล้ว ไวรัสตับอักเสบบียังสามารถทำให้เกิดอาการและอาการแสดงนอกตับ (extrahepatic manifestation) ได้หลายระบบเช่นกัน รวมทั้งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วย

## Extrahepatic manifestation ของไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมักไม่มีอาการแสดงและมาพบแพทย์ด้วยการตรวจพบเลือดผิดปกติ หรือมาด้วยภาวะแทรกซ้อนทางตับ อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีอาการแสดงของอวัยวะอื่น ๆ ได้ อาการแสดงนอกตับที่เป็นที่ทราบกันดีเช่น mixed cryoglobulinemia, porphyria cutanea tarda และ lichen planus เป็นต้น การศึกษาของ Cacoub และคณะในปี ค.ศ.2000<sup>2</sup> พบว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 321 ราย มี 122 ราย (38%) มี extrahepatic manifestation โดยพบได้หลายระบบ ดังแสดงในตารางที่ 1.



**ตารางที่ 1** อาการแสดงนอกตับ (extrahepatic manifestation) ของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง แบ่งตามระบบต่างๆ<sup>2-3</sup>

<p><b>อาการทางผิวหนัง</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palpable purpura (7%)</li> <li>- Raynold phenomenon (7%)</li> <li>- Leukocytoclastic vasculitis (6%)</li> <li>- Psoriasis (2%)</li> <li>- Lichen planus (1%)</li> <li>- Porphyria cutanea tarda (1%)</li> <li>- Necrolytic acral erythema</li> </ul>	<p><b>ระบบประสาท</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depression</li> <li>- Cognitive impairment</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Neuropathy (14%)</li> </ul> <hr/> <p><b>Rheumatology</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RA-like arthropathy</li> <li>- Hepatic osteodystrophy</li> <li>- Osteosclerosis</li> </ul>
<p><b>ทางระบบโลหิตวิทยา</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immune thrombocytopenia</li> <li>- Monoclonal gammopathy</li> <li>- Cryoglobulinemia</li> <li>- Lymphoproliferative disorder</li> </ul>	<p><b>Autoantibodies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rheumatoid factor</li> <li>- Anticardiolipin antibodies</li> <li>- Smooth muscle antibodies</li> <li>- Antithyroglobulin antibodies</li> </ul>
<p><b>อาการทางหูดจุมุก</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sicca (12%)</li> <li>- Sjogren syndrome</li> <li>- Uveitis, corneal ulcer, scleritis</li> </ul>	<p><b>อาการทางไต</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomerulonephritis</li> <li>- Proteinuria</li> <li>- Microscopic hematuria</li> </ul>
<p><b>ทางระบบต่อมไร้ท่อ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose metabolism disorder</li> <li>- Hypothyroidism</li> </ul>	<p><b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mixed cryoglobulin vasculitis</li> <li>- Myocarditis</li> </ul>

**ความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสตับอักเสบบีและมะเร็งทางโลหิตวิทยา**

จากข้อมูลเชิงประจักษ์ในปัจจุบันพบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin โดย histological sub-type ที่พบว่ามีรายงานเพิ่มขึ้นมักเป็น marginal zone lymphoma (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

splenic marginal zone lymphoma<sup>4</sup>), lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) และ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) โดยใน ปี ค.ศ.1994 Ferri และคณะ<sup>5</sup> ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง โดยพบว่าผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 17 ราย จากผู้ป่วย Non-Hodgkin's Lymphoma ทั้งหมด 50 ราย (คิดเป็น 34%) ซึ่งแตกต่างจาก Hodgkin's Lymphoma และประชากรทั่วไปซึ่งพบได้ 3% และ 1% ตามลำดับ อีกทั้งยังมีการรวบรวมข้อมูลแบบ systematic review พบว่าไวรัสตับอักเสบบีนั้นมีความจำเพาะต่อมะเร็งทางโลหิตวิทยาแต่ละชนิดไม่เท่ากัน ดังแสดงในตารางที่ 2

สำหรับในประเทศไทยเองเคยมีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin พบว่ามีความชุกของการมีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยประมาณ 2.3%<sup>8</sup> ซึ่งน้อยกว่าที่พบจากการศึกษาในประเทศแถบตะวันตก ซึ่งอาจสอดคล้องกับสมมติฐานว่าสายพันธุ์ (genotype) ของไวรัสตับอักเสบบี มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่ต่างกันโดยบางรายงานพบว่าไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1, 2 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองมากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ<sup>9-11</sup> (ผู้ป่วยในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ที่ 3)

ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาทั่วโลกของความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสตับอักเสบบีและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ซึ่งสามารถอธิบายได้ 4 กลไก<sup>12</sup> ได้แก่

### 1. เกิดการกระตุ้นจากแอนติเจนอย่างเรื้อรัง (Chronic antigen stimulation)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอย่างต่อเนื่อง จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell ให้สร้างภูมิมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากการเพิ่มขึ้นของ VH 1-69 ซึ่งเป็นภูมิที่สร้างจากเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell ในตับ โดยพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีการเพิ่มขึ้นของ VH1-69 ได้มากถึง 20% ซึ่งสูงกว่าคนทั่วไปที่พบได้เพียง 1.6% เท่านั้น<sup>13</sup> หลักฐานอีกประการหนึ่งที่อธิบายกลไกนี้ได้คือ การเพิ่มขึ้นของ anti-E2 antibody เนื่องจากร่างกายจะสร้างแอนติบอดี ต่อไวรัสตับอักเสบบีที่ตำแหน่ง HCV-E2<sup>14</sup> กลไกดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกับการติดเชื้อ *Helicobacter*

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ของไวรัสตับอักเสบซีและมะเร็งทางโลหิตวิทยาแต่ละชนิด<sup>6-7</sup>

	<b>Dal Maso<sup>6</sup></b> ค.ศ. 2006 (Relative risk)	<b>De Sanjose<sup>7</sup></b> ค.ศ. 2008 (Odd ratio)
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมทุกชนิด	2.50	1.78
Non-Hodgkin's Lymphoma		-
- Nodular	2.46	
- Extranodular	3.72	
Marginal Zone Lymphoma	3.41	2.47
Follicular Lymphoma	2.73	1.02
Diffuse Large B-cell Lymphoma	2.65	2.24
Chronic Lymphocytic Leukemia	1.65	1.48
Multiple myeloma	1.57	-
T-cell Lymphoma	1.52	-
Hodgkin's Lymphoma	1.46	-
Lymphoplasmacytic Lymphoma	-	2.57

pylori ที่กระตุ้นให้เกิด monoclonal malignant proliferation และเกิด Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma<sup>15</sup>

## **2. การจับกันของ HCV-E2 และ CD81 (High-affinity binding between HCV-E2 and CD81)**

พบว่า การจับกันของ HCV-E2 และ CD81 โดย CD81 จะเป็นตัวกระตุ้น CD19, CD 20, และ โปรตีน interferon-inducible Leu-13 (CD225) อีกทอดหนึ่ง จากการจับกันของ HCV-E2 และ CD81 นี้เอง จะกระตุ้นให้เกิด tyrosine phosphorylation และ hypermutation ของ immunoglobulin ในเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell<sup>16</sup> กระบวนการดังกล่าวส่งผลให้ มีการกระตุ้น B-cell มากขึ้น และยับยั้ง กระบวนการตายของเซลล์ ทำให้เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้<sup>17</sup>



### 3. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell โดยตรง (Direct infection of B cells by HCV)

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นนอกจากจะตรวจพบได้ในน้ำเลือดและเซลล์ตับแล้วนั้นยังสามารถตรวจพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวด้วยเช่นกัน แต่โดยทั่วไปแล้วเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นไม่สามารถที่จะแบ่งตัวหรือเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวได้<sup>18</sup> เว้นแต่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีใน CD5+ B cells หรือมีการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) ร่วมด้วย<sup>19</sup> ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเซลล์ดังกล่าวได้ และกระตุ้นการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้<sup>15</sup>

### 4. “Hit and Run” transforming events

มีการศึกษาที่พบว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell ที่ได้รับการติดเชื้อนั้นจะมีโอกาสในการแปลรหัสพันธุกรรมผิดพลาดได้จากการที่มี error-prone-polymerase และ activation-induced cytidine deaminase (AID) ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์กลายเป็น proto-oncogenes และเมื่อมีความผิดพลาดของ tumor suppressor genes เพิ่มเติมก็จะส่งผลให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง กระบวนการดังกล่าวนี้เรียกว่า “Hit and Run” mechanism of transformation<sup>20</sup>

## การรักษา

แม้ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา ความก้าวหน้าของการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา direct antiviral agents (DAA) ได้พัฒนาขึ้นเป็นอันมาก ได้ผลตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกว่า 90% แต่สำหรับข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ข้อมูลการรักษาด้วย DAA นั้นยังมีน้อยมาก ส่วนใหญ่แล้วเป็นข้อมูลของการรักษาด้วย interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นหลัก ดังจะได้อธิบายต่อไปในที่นี่

### 1. การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

จากกลไกความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวข้างต้น จึงมีสมมติฐานว่าการรักษาไวรัสตับอักเสบบีนั้นสามารถช่วยลดโอกาสการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง



นำเหลือใจได้ ข้อมูลจากการศึกษาแบบ Retrospective cohort ของ Kawamura Y และคณะ<sup>21</sup> พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 2,708 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา interferon หลังติดตามไปพบว่าเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 0.16%, 0.61% และ 1.81% ที่ 5 ปี, 10 ปี และ 15 ปี ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 501 รายที่ไม่ได้รับการรักษา พบว่าเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ 5 ปี, 10 ปี และ 15 ปีเท่ากับ 0.62%, 2.26%, และ 2.62% ตามลำดับ การศึกษาเดียวกันนี้ยังพบว่าผลตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบบีที่ดีจะลดโอกาสการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้โดยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษา และได้ Sustained virological response (SVR) ไม่มีรายใดเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองภายหลังติดตามไปเป็นเวลา 15 ปี แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วย 1 รายที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลังติดตามไปที่ 19.8 ปี เมื่อเทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาแต่ไม่ได้ SVR พบว่ามีโอกาสเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ 5 ปี, 10 ปี และ 15 ปี เท่ากับ 0.36%, 1.49% และ 2.56% ตามลำดับ

## 2. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย

สำหรับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเข้าสู่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแล้วนั้น พบว่า การให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีสามารถช่วยรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้เช่นกัน จากข้อมูลของ systematic review 16 รายงาน<sup>22</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยยา interferon แล้ว และเมื่อติดตามต่อไปพบว่า 75% ของผู้ป่วยที่ได้ SVR นั้น หายจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hermine O<sup>23</sup> ซึ่งรายงานผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ม้ามที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยจำนวน 9 ราย ได้รับการรักษาด้วย Interferon alfa-2b และ Ribavirin พบว่าผู้ป่วย 7 รายได้ SVR และผู้ป่วยที่ได้ SVR ทั้งหมด หายจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไม่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยจำนวน 6 รายนั้นไม่มีผู้ป่วยรายใดหายจากการรักษาด้วย Interferon alfa-2b และ Ribavirin ดังนั้นจากข้อมูลข้างต้นทั้งหมดพบว่าการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา interferon สามารถรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้

อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยเข้าสู่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะลุกลามแล้ว อาจ



ต้องพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อน ส่วนการรักษาไวรัสตับอักเสบบีนั้นอาจมีได้ 2 แนวทางคือ การรักษาทั้งสองโรคควบคู่กันไป หรือรักษาอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองเพียงอย่างเดียวก่อนและค่อยรักษาไวรัสตับอักเสบบีในภายหลัง

จากข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 42 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มแรก 20 รายได้รับการรักษาแบบควบคู่ทั้งสองโรคไปพร้อมกัน ด้วยยาเคมีบำบัด และ interferon และผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 22 รายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาแบบควบคู่นั้นไม่มีประสิทธิผลเหนือกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว<sup>24</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนประชากรในงานวิจัยดังกล่าวมีจำนวนน้อยและในปัจจุบันที่มียาต้านไวรัสตับอักเสบบีชนิดกินเพียงอย่างเดียวโดยไม่ต้องอาศัยยาฉีด (direct antiviral agents - DAA) อาจให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นกว่าเดิม จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วนั้น มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's ที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย 69 ราย ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้ว แบ่งเป็น 25 รายที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีต่อ ในขณะที่อีก 44 รายไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา interferon และ ribavirin มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำของอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ โดยอัตราการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 8%, 12% และ 24% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษา เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ที่มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 17%, 45%, และ 45% ที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันในประชากรทั้งสองกลุ่ม<sup>25</sup>

กล่าวโดยสรุป คือ หากเป็น low-grade lymphoma ที่ยังไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัด การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วย interferon ร่วมกับ ribavirin เพียงอย่างเดียว อาจช่วยให้ผู้ป่วยหายจากอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองได้ด้วย (regression of lymphoma) แต่หากเป็น aggressive lymphoma และมีความจำเป็นต้องได้รับ



การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้ว ให้เลือกให้การรักษา lymphoma ด้วยยาเคมีบำบัดก่อน แล้วค่อยให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วย interferon และ ribavirin ในภายหลังจนได้ remission ของ lymphoma แล้ว เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง

สำหรับการรักษาด้วยยารักษาไวรัสตับซีใหม่กลุ่ม direct antiviral agents (DAA) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่ต้องได้ยาเคมีบำบัดนั้นยังไม่มีรายงานในขณะนี้ คงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### 3. การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ระหว่างการให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีโอกาสที่จะทำให้เกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้สูงถึง 48% เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ Rituximab ซึ่งมีโอกาสเกิดเพียง 13% ( $p < 0.001$ ) โดยขนาดของ Rituximab ที่มีโอกาสเกิดได้มากที่สุดคือ มากกว่า  $2,581.8 \text{ mg/m}^2$  (AUC 0.815; 95% CI, 0.681-0.95;  $p = 0.001$ ) ค่าความไว 80% และค่าความจำเพาะ 84%<sup>26</sup> และ 45% ของผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบ ต้องหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนกำหนด

อย่างไรก็ตาม ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น การรักษาด้วย interferon และ ribavirin เพื่อรักษาไวรัสตับอักเสบบีไปพร้อมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองนั้น ยังไม่เป็นที่แนะนำ ดังนั้น ในปัจจุบัน ยังไม่มีวิธีการป้องกันการกำเริบของไวรัสตับซีระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด วิธีการรักษาด้วย DAA ไปพร้อมกับยาเคมีบำบัดอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ แต่คงยังต้องการข้อมูลยืนยันจากการศึกษาในอนาคตเพิ่มเติม

### สรุป

ไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Non-hodgkin lymphoma ชนิด Marginal zone lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma





และ diffuse large B-cell lymphoma อันเกิดได้จากหลายกลไก การรักษาไวรัสตับอักเสบบีสามารถช่วยลดโอกาสในการพัฒนากลายเป็นมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลือง อีกทั้งการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียวในขณะผู้ป่วยกลายเป็นมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลืองชนิดไม่รุนแรง (Low grade lymphoma) สามารถส่งผลให้หายขาดจากมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลืองได้ด้วย แต่หากผู้ป่วยเป็นมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลืองชนิดรุนแรง (High grade lymphoma) ควรให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อน และให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลือง

## Reference

1. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutkul K, Mairiang P, Permpikul P, Poovorawan Y. Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection in Blood Donors in Thailand: A Multicenter Case-control Study. *J Med Assoc Thai* 2006;89:S79-83.
2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
3. Jacobson IM, Cacoub P, Luigino D, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection Beyond the Liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2010;8:1017-29.
4. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, Vallisa D, Bernuzzi P, Orlandi E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer.*2004;100:107-15.
5. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
6. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other



- Lymphoid Neoplasms: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2078-5.
7. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and Non-Hodgkin Lymphoma Among 4784 Cases and 6269 Controls From the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:451-8.
  8. Udomsakdi-Auewarakul C, Auewarakul P, Sukpanichnant S, Muangsup W. Hepatitis C virus infection in patients with non Hodgkin lymphoma in Thailand. *Blood* 2000;95:3640-1.
  9. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadi\_ M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology* 2006;131:1879-86.
  10. Luppi M, Ferrari MG, Torelli G. Hepatitis C virus genotype distribution in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Int Med* 1998;128:602.
  11. Torres HA, Nevah MI, Barnett BJ, Mahale P, Kontoyiannis DP, Hassan MM, et al. Hepatitis C virus genotype distribution varies by underlying disease status among patients in the same geographic region: a retrospective multicenter study. *J Clin Virol.* 2012;54:218-22.
  12. Forghieri F, Luppi M, Barozzi P, Maffei R, Potenza L, Narni F, et al. Pathogenetic Mechanisms of Hepatitis C Virus-Induced B-Cell Lymphomagenesis. *Clin Dev Immunol* 2012:e807351.
  13. Marasca R, Vaccari P, Luppi M, Zucchini P, Castelli I, Barozzi P, et al. Immunoglobulin gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in hepatitis C virus-positive and hepatitis C virus-negative nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2001;159:253-61.
  14. Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, Fong SK, Flint M, Levy S. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 2001;98:3745-9.
  15. Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ, et al. Hepatitis C and Non-



- Hodgkin Lymphoma: The Clinical Perspective. *Hepatology* 2012;55:634-41.
16. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, Zorat F, Comar C, D'Oro U, et al. Activation of naive B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:18544-9.
  17. Chen Z, Zhu Y, Ren Y, Tong Y, Hua X, Zhu F, et al. Hepatitis C virus protects human B lymphocytes from fas-mediated apoptosis via E2-CD81 engagement. *PLoS One* 2011;6:e18933.
  18. Marukian S, Jones CT, Andrus L, Evans MJ, Ritola KD, Charles ED, et al. Cell culture-reproduced hepatitis C virus does not infect peripheral blood mononuclear cells. *Hepatology* 2008;48:1843-50.
  19. Sugawara Y, Makuuchi M, Kato N, Shimotohno K, Takada K. Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1. *EMBO Journal* 1999;18:5755-60.
  20. Machida K, Cheng KTN, Sung VMH, Shimodaira S, Lindsay KL, Levine AM, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and proto-oncogenes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;10:4262-7.
  21. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med* 2007;120:1034-41.
  22. Gisbert JP, Garcıa AL, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:653-62.
  23. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
  24. Hashem T, Waked I, El-Masey M. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and hepatitis C in Egypt: frequency of infection, clinical characteristics, and response to therapy in a randomized controlled trial. *Hepatology* 1997;26:1571.
  25. La Mura V, De Renzo A, Perna F, D'Agostino D, Masarone M, Romano M, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious



- in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol.* 2008;49:557-63.
26. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol.* 2012;57:1177-85.