

ผลการรักษาและปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B-Cell Lymphoma ในโรงพยาบาลมหาสารคาม
Outcome and Prognostic Factors in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients in Mahasarakham Hospital

นวรรตน์ อยู่บาง

Nawarat Yoobang

นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44000

Medical physician, Department of medicines, Mahasarakham hospital, Mahasarakham, 44000

Corresponding Author: *E-mail: cryzta_yb@hotmail.com

(Received: 30 November 2022 Revised: 21 March 2023 Accepted: 27 March 2023)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : ศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลมหาสารคาม

รูปแบบและวิธีวิจัย : เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563 และได้ลงทะเบียนข้อมูลโรคมะเร็งของโรงพยาบาลมหาสารคาม

ผลการศึกษา : ประชากรที่ทำการศึกษาทั้งหมด 46 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตอบสนองของโรคโดยรวมร้อยละ 73.91 โดยคิดเป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) ร้อยละ 69.57 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 93.48 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีร้อยละ 63.04 และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 54.35 โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคในระยะที่ 1 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงสุดคือร้อยละ 100 ผู้ป่วยที่มีโรคในระยะที่ 2 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนร้อยละ 91.3 และเมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตจาก การประเมินสภาวะผู้ป่วยตาม ECOG performance status พบว่าผู้ป่วยที่มี ECOG เท่ากับ 0 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงสุด คิดเป็นร้อยละ 95.65 จากการศึกษาพบว่าระดับ LDH และ ECOG performance status มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตมัธยฐาน (median survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value =0.010 และ 0.038 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา : ผู้ป่วย DLBCL ที่ได้รับการรักษามีผลการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 73.91 โดยปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ ระดับ LDH และ ECOG performance status

คำสำคัญ : มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, อัตราการรอดชีวิต, ระยะเวลาการรอดชีวิตมัธยฐาน, การพยากรณ์โรค

ABSTRACT

Objective : To study the outcomes and prognostic factors of DLBCL patients who were treated with chemotherapy in Mahasarakham hospital.

Methods : A retrospective analysis of 46 patients (age \geq 18 years) with newly diagnosed DLBCL in Mahasarakham hospital who were treated with chemotherapy from January 2016 until December 2020.

Results : A total of 46 DLBCL patients were included, the overall response rate (ORR) was 73.91% with a complete response (CR) was 69.57%. The 6-month, 1-year, and 2-year overall survival (OS) were 93.48%, 63.04%, and 54.35%, respectively. The 6-month OS of patients with Ann Arbor stage I was 100% and stage II disease was 91.3%. Based on the performance status by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), the 6-month OS of patients with an ECOG score of 0 was 95.65%. Serum lactate dehydrogenase level and ECOG performance status were significantly correlated with survival (p-value = 0.010 and 0.038, respectively).

Conclusions : The ORR of DLBCL patients in this study was 73.91%. High serum LDH and poor ECOG performance status were associated with a worse prognosis.

Keywords : Diffuse large B cell lymphoma, overall survival, median survival, prognosis

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทย แบ่งเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่ non-Hodgkin lymphoma และ Hodgkin lymphoma โดยพบชนิด non-Hodgkin lymphoma บ่อยกว่า และในกลุ่มนี้มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) จากข้อมูลสถิติย้อนหลังของโรงพยาบาลมหาสารคาม พบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดเช่นเดียวกัน ในปัจจุบันการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีความก้าวหน้ามาก ผู้ป่วยบางรายสามารถรักษาให้หายขาดได้

ความเป็นมาหรือปัญหา

1. ผลการรักษาโรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลมหาสารคามเป็นอย่างไร
2. ปัจจัยอะไรที่ส่งผลต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลมหาสารคาม
3. เนื่องด้วยในช่วงแรกของการเริ่มรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลมหาสารคาม ยังไม่เข้าถึงการให้ยาชนิด monoclonal antibody (Rituximab) ซึ่งมีการวิจัยว่าหากให้ยาชนิดนี้ร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐานจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง diffuse large B-cell lymphoma

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการรักษาและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลมหาสารคาม

รูปแบบและวิธีวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cross-sectional analytical study โดยการเก็บ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยนอกและจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 ธันวาคม พ.ศ. 2563

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรที่ศึกษา (Selection Criteria)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาที่รพ. มหาสารคาม
2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ครบ ภายในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

การรวบรวมข้อมูล (Data collection) ทบทวนเวชระเบียนและประวัติการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยบันทึกในรูปแบบบันทึกข้อมูล ซึ่งจะไม่มีการระบุชื่อ นามสกุล และเลขประจำตัวโรงพยาบาล (Hospital number; HN) ของผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis) รวบรวมข้อมูลทั้งหมด ตรวจสอบความถูกต้องก่อนบันทึกลงระบบคอมพิวเตอร์ จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้คอมพิวเตอร์โปรแกรม IBM SPSS Statistics Viewer Version 25

- สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประกอบด้วย สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย
- สถิติที่ใช้วิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิก และปัจจัยพยากรณ์โรคที่เกี่ยวข้องกับการรอดชีวิตดำเนินการวิเคราะห์หลายตัวแปรเพื่อคำนวณค่าประมาณของ Kaplan-Meier โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

อาการและอาการแสดงของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

- ต่อมน้ำเหลืองโตเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 50-60
- ก้อนในอวัยวะนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal mass) ร้อยละ 40-50
- Constitutional symptoms ได้แก่ ไข้ น้ำหนักลด เหงื่อออกตอนกลางคืน (B symptoms)

ร้อยละ 10-15

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พยาธิแพทย์จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยโรคถึงระดับชนิดย่อย (subtype) ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม WHO classification ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วย การส่งย้อมสไลด์ด้วยสี hematoxylin and eosin (H&E stain) และ immunohistochemistry จึงถือเป็นการตรวจทางพยาธิวิทยาขั้นพื้นฐานที่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกราย

ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

การกำหนดระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง อิงตาม Ann Arbor staging system โดยประเมินตามจำนวนและตำแหน่งของก้อนมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ดังนี้

ระยะที่ 1 (Stage I) มีก้อนต่อมน้ำเหลืองหรือก้อนมะเร็งนอกต่อมน้ำเหลือง (IE) หนึ่งตำแหน่ง

ระยะที่ 2 (Stage II) มีก้อนต่อมน้ำเหลืองหรือก้อนมะเร็งหนึ่ง 2 ตำแหน่งขึ้นไป โดยกระจายฝั่งเดียวไม่ข้ามกระบังลม

ระยะที่ 3 (Stage III) มีก้อนต่อมน้ำเหลืองหรือก้อนมะเร็งนอกต่อมน้ำเหลือง (IIIE) 2 ตำแหน่งขึ้นไป โดยกระจายข้ามกระบังลม หรือมีการกระจายไปที่ม้าม (IIIS)

ระยะที่ 4 (Stage IV) มีการกระจายตัวของก้อนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากและกระจายไปในอวัยวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่ต่อมน้ำเหลือง หรือกระจายเข้าไขกระดูก

การพยากรณ์โรค

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL มีการพยากรณ์โรคตาม International prognostic index (IPI) โดยคิดคะแนนจาก 5 ปัจจัยคือ

- อายุมากกว่า 60 ปี
- ระดับ LDH ในเลือดสูงกว่าค่าปกติ

- ECOG performance status (ECOG PS) ระดับ 2-4
- โรคในระยะที่ 3-4 ตาม Ann Arbor staging classification
- มีรอยโรคที่ตำแหน่งนอกต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 ตำแหน่ง

คิดเป็นปัจจัยละ 1 คะแนน แบ่งการพยากรณ์โรคตามคะแนนที่ได้ สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จะอ้างอิงจาก age-adjusted IPI โดยคิดคะแนนจาก 3 ปัจจัยคือระดับ LDH ในเลือดสูงกว่าปกติ, ECOG PS 2-4, โรคในระยะที่ 3-4 ซึ่งแบ่งกลุ่มพยากรณ์โรคออกเป็น 4 กลุ่มเช่นเดียวกัน ดังตาราง

ตารางที่ 1 ผลการรักษาผู้ป่วย DLBCL ตาม International prognostic index

Risk group	No of risk factors	CR (percentage)	5 year OS (percentage)
International Prognostic Index (patients of all ages)			
Low	0-1	87	73
Low intermediate	2	67	51
High intermediate	3	55	43
High	4-5	44	26
Age adjusted International Prognostic Index (age≤60 years)			
Low	0	92	83
Low intermediate	1	78	69
High intermediate	2	57	46
High	3	46	32

คำย่อ : CR, complete remission; OS, overall survival

การรักษาเมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Diffuse large B-cell lymphoma

ในยุคก่อนที่จะมียา rituximab สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคคือ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ซึ่งมีอัตราของ overall survival (OS) ที่ 5 ปีประมาณ 26-73% มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ CHOP กับสูตรยาเคมีบำบัดอื่นอีก 3 สูตรคือ m-BACOD, Pro-MACE -CytaBOM และ MACOP-B พบว่า OS และ time to treatment failure (TTF) ในทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกันแต่ยาทั้ง 3 สูตรนั้นมีผลข้างเคียงสูงกว่า CHOP มาก2 ดังนั้นจึงเลือกใช้ CHOP เป็นสูตรมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยซึ่งส่วนใหญ่ให้เป็น CHOP 21 คือให้ทุก 21 วัน Miller et al ศึกษาเปรียบเทียบการให้ CHOP 3 cycles ร่วมกับ involved field radiation กับการให้ CHOP 8 cycles ในผู้ป่วยที่เป็น intermediate หรือ high grade NHL ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 3 cycles ร่วมกับรังสีรักษามี progression free survival (PFS) และ OS สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 8 cycles (5- year PFS 77% vs. 64 %, p=0.03; 5-year OS 82% vs 72%, p=0.02)3 อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปที่ 10 ปีกลับพบว่ากลุ่มที่ได้รับ CHOP ร่วมกับรังสีรักษามีอัตราการเกิดโรคซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP 8 cycles4 Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) ศึกษาผู้ป่วยที่เป็น DLBCL stage I, II ที่ได้ complete remission หลังรักษาด้วย CHOP 8 cycles แล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษา (30 Gy) และกลุ่มที่ติดตามการรักษาต่อโดยไม่ได้รับรังสีรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมด้วยมี 6-year disease-free survival (DFS) ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา (73% vs. 56%, p = 0.05) แต่ 6-year OS ไม่แตกต่างกัน (82% vs. 71%, p = 0.24) นอกจากนี้การศึกษานี้ได้ศึกษาผลการให้รังสีรักษาขนาดสูง (40 Gy) ในผู้ป่วยที่ได้ partial remission หลัง CHOP 8 cycles พบว่ามี

วารสารโรงพยาบาลมหาสารคาม ปีที่ 20 ฉบับที่ 1 (มกราคม – เมษายน) พ.ศ. 2566

MAHASARAKHAM HOSPITAL JOURNAL Vol. 20 No. 1 (January – April) 2023

ผู้ป่วยที่ได้ CR 31% หลังได้รับรังสีรักษาแต่อัตราการกลับเป็นโรครใหม่ time to progression และ OS survival ระหว่างกลุ่มที่ยังคงอยู่ใน PR และกลุ่มที่ได้ CR ไม่แตกต่างกัน 5 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) ศึกษาผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่เป็นโรคเฉพาะที่และมีการพยากรณ์โรคดี (IPI = 0) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 4 cycles แล้วตามด้วยรังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรค (40 Gy) มีผลการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 4 cycles เพียงอย่างเดียวและเมื่อเปรียบเทียบ 5-year event free survival (EFS) และ 5-year OS พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมด้วยกับกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา (5-year EFS: 63% vs 62%, p = 0.8; 5-year OS: 68% vs 71%, p = 0.6) 6

ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rituximab ร่วมกับ CHOP ทำให้ผู้ป่วยมี OS และ EFS สูงกว่าการได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยนานถึง 10 ปีแล้วคือการศึกษาของ GELA ซึ่งศึกษาผู้ป่วย DLBCL stage II-IV ที่มีอายุ 60 ถึง 80 ปีไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับ R-CHOP 8 ครั้งกับกลุ่มที่ได้รับ CHOP 8 ครั้งทุก 21 วันพบว่ากลุ่มที่ได้ R-CHOP 8 ครั้งมี EFS, PFS, DFS และ OS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP 8 ครั้งอย่างชัดเจน 7 และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่าที่ 10 ปีกลุ่มที่ได้ R-CHOP มี OS, DFS และ PFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP อย่างชัดเจน (10-year OS 43.5% vs. 27.6%; 10-year DFS 64.3% vs 42.6%; 10-year PFS 36.5% vs. 20%) 8 สรุปว่าในผู้ป่วยสูงอายุการให้ R-CHOP 8 ครั้งทุก 21 วันจะให้ผลดีกว่านอกจากนี้มี Mabthera International Trial (MINT) study ศึกษาการให้ R-CHOP 6 ครั้งกับ CHOP 6 ครั้งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้ R-CHOP 6 ครั้งมี EFS, PFS และ OS ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ CHOP 6 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสรุปว่าการให้ R-CHOP 6 ครั้งได้ผลดีกว่า CHOP 6 ครั้งในกลุ่มคนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ DLBCL อายุน้อยที่มีการพยากรณ์โรคดี 9 มีรายงานการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง (high dose chemotherapy; HDT) ร่วมกับ autologous stem cell transplantation (ASCT) เป็นการรักษา frontline ในผู้ป่วย DLBCL ที่เป็น high risk โดยหวังว่าจะทำให้ผลของการรักษาดีขึ้นแต่จากการทำ meta-analysis กลับพบว่า OS ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ HDT/ASCT และกลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐาน

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยและรุนแรงจากการได้รับยาเคมีบำบัด มีดังนี้

1. ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด มักเกิดหลังจากได้ยาเคมีบำบัดที่กดไขกระดูก 6-12 วัน และปริมาณเม็ดเลือดขาวมักจะเพิ่มขึ้นมาเป็นปกติใน 10-14 วัน ซึ่งในระหว่างที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงนั้น โอกาสการติดเชื้อจะสูง

ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile neutropenia) เป็นภาวะที่เป็นอันตรายอย่างมาก โดยมักสัมพันธ์กับการได้รับยาเคมีบำบัด มีการศึกษาบอไว้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีความเสี่ยงที่จะเกิด febrile neutropenia ถึงร้อยละ 16.8 ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ซึ่งทาง The Infectious Diseases Society of America ได้นิยามภาวะนี้ไว้ว่า มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil (absolute neutrophil count; ANC) น้อยกว่า 500 cell/mm^3 หรือน้อยกว่า $1,000 \text{ cell/mm}^3$ ที่มีแนวโน้มจะลดลงจนมีระดับน้อยกว่า 500 cell/mm^3 ภายใน 48 ชั่วโมง ร่วมกับการมีอุณหภูมิร่างกาย (ที่วัดทางปากหรือทางเยื่อแก้วหู) ตั้งแต่ 38.3 องศาเซลเซียส เป็นต้นไป หรือ ≥ 38.0 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลาานานกว่าหนึ่งชั่วโมง เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นเชื้อแบคทีเรีย โดยเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วย immunocompromised ได้แก่ กลุ่ม gram-positive bacteria เช่น coagulase-negative staphylococci, Staphylococcus aureus, Enterococcus species และ

Streptococcus species เป็นต้น แต่ในปัจจุบัน พบว่ามีเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อก่อโรคในกลุ่ม Drug-resistant gram-negative เช่น Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter species, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Klebsiella species ในขณะที่ก็พบว่าเชื้อราบางชนิด เช่น Candida species หรือ Aspergillus species เป็นสาเหตุได้เช่นกัน โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia เป็นระยะเวลานาน และได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics)

2. ภาวะซีด (anemia) โดยเป็นผลจากยาเคมีบำบัด และตัวโรคเองด้วย

3. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เป็นภาวะที่พบบ่อยมาก มักเกิดขึ้นในช่วงหลังจากเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 4-5 วัน แล้วจะกลับมาเป็นปกติหลังจากที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวเข้าสู่ภาวะปกติแล้ว

4. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (Cardiomyopathy) จากการได้รับยา doxorubicin พิษต่อหัวใจเฉียบพลันของยานี้ทำให้เกิด nonspecific ST segment และ T wave ผิดปกติ แต่ที่พบบ่อยคือ cardiomyopathy และภาวะหัวใจล้มเหลว ปัจจุบันแนะนำว่าไม่ควรให้ยานี้ในขนาดสะสมเกินกว่า 400 mg/m² การใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) prophylaxis

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) เป็นสารอินทรีย์ประเภทโปรตีนชนิดหนึ่งเรียกว่า ไกลโคโปรตีน (Glycoprotein) ทำหน้าที่กระตุ้นไขกระดูกให้สร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวและสเต็มเซลล์ (Stem cell, เซลล์ต้นกำเนิด) ของเม็ดเลือดขาว

จาก The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2019 นั้น ได้กล่าวถึงการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia จากการได้รับยาเคมีบำบัด ด้วยการให้ Myeloid growth factor (MGF) โดยแบ่งออกเป็น การให้เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) การให้เพื่อป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) และการให้เพื่อรักษา (therapeutic use) ดังนี้

Primary prophylaxis

แนะนำให้พิจารณาความเสี่ยงจากปัจจัยต่างๆ เช่น ตัวโรค สูตรของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ปัจจัยเสี่ยงเฉพาะตัวของผู้ป่วยแต่ละราย โดยจะจำแนกเป็น Overall febrile neutropenia risk ดังนี้

- มีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษามาก่อน
- มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเรื้อรัง
- มะเร็งแพร่กระจายเข้าสู่ไขกระดูก
- มีภาวะบกพร่องในการทำงานของตับ (bilirubin >2.0)
- มีภาวะบกพร่องในการทำงานของไต (CrCl <50)
- อายุ >65 ปี ที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิด dose intensity

Secondary prophylaxis

หลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว หากผู้ป่วยมีภาวะ febrile neutropenia จะพิจารณาให้ G-CSF เป็น Secondary prophylaxis ในการให้ยาเคมีบำบัดครั้งถัดไป

Therapeutic use

ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีภาวะ febrile neutropenia หรือ sepsis ที่มีภาวะ neutropenia ที่คาดว่าจะนานกว่า 10 วัน, มีภาวะปอดอักเสบหรือแสดงถึงการติดเชื้อที่บริเวณต่างๆ, invasive fungal infection พิจารณาให้ therapeutic G-CSF

ผลการศึกษา จากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลมหาสารคาม พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 ทั้งสิ้นจำนวน 82 ราย แบ่งเป็น non-Hodgkin Lymphoma 79 ราย และ Hodgkin Lymphoma 3 ราย โดยพบชนิดย่อยของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกลุ่ม non-Hodgkin Lymphoma ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ชนิดย่อยของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกลุ่ม non-Hodgkin lymphoma

ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง	จำนวนคน (ร้อยละ) N=79
Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)	63 (79.7)
Marginal zone lymphoma (MZL)	4 (5.1)
Mantle cell lymphoma	4 (5.1)
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	3 (3.8)
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT)	2 (2.5)
Follicular lymphoma (FL)	2 (2.5)
T cell lymphoma	2 (2.5)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น DLBCL ทั้งสิ้น 63 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่ไม่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาสารคาม รักษาไม่ครบภายในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา 7 ราย ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเคมีบำบัด 6 ราย และข้อมูลในการศึกษาไม่ครบ 1 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษจริง จำนวน 46 ราย ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

ผู้ป่วย DLBCL ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามจำนวนทั้งสิ้น 46 ราย คิดเป็นเพศชาย ร้อยละ 58.7 เพศหญิงร้อยละ 41.3 อายุเฉลี่ย 57.78 ปี อายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 2.2 อายุ 41-50 ปี ร้อยละ 19.6 อายุ 51-60 ปี ร้อยละ 37.0 อายุ 61-70 ปี ร้อยละ 37.0 และอายุ 71-80 ปี ร้อยละ 4.3 โดยส่วนใหญ่ระยะที่แรกเริ่มวินิจฉัยของผู้ป่วยอยู่ในระยะที่ 3 จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 52.2) การประเมินสภาพผู้ป่วยก่อนรักษาตาม ECOG PS พบว่าส่วนใหญ่มีคะแนน ECOG เท่ากับ 2 (ร้อยละ 54.3) แบ่งกลุ่มเสี่ยงตาม IPI ชนิด low risk, low intermediate risk, high intermediate risk และ high risk เป็นร้อยละ 6.5, 15.2, 26.1 และ 52.2 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ febrile neutropenia คิดเป็นร้อยละ 73.9 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลมหาสารคาม (จำนวน 46 ราย)

ลักษณะทางคลินิก	จำนวนคน (ร้อยละ) N=46
เพศ	
หญิง	19 (41.3)
ชาย	27 (58.7)
อายุ mean= 57.78 SD.= 8.382	
< 40 ปี	1 (2.2)
41-50 ปี	9 (19.6)
51-60 ปี	17 (37.0)
61-70 ปี	17 (37.0)
71-80 ปี	2 (4.3)
ระยะของโรค (stage)	
1	5 (10.9)
2	12 (26.1)
3	24 (52.2)
4	5 (10.9)
Serum lactate dehydrogenase level (IU/L)	
< 300	4 (8.7)
301-500	14 (30.4)
501-700	10 (21.7)
701-900	7 (15.2)
901-1100	4 (8.7)
> 1100	7 (15.2)
ECOG PS	
0	8 (17.4)
1	25 (54.3)
2	12 (26.1)
≥3	1 (2.2)
International Prognostic Index (IPI)	
Low	3 (6.5)
Low—intermediate	7 (15.2)
High-intermediate	13 (26.1)
High	23 (52.2)

ลักษณะทางคลินิก	จำนวนคน (ร้อยละ) N=46
โรคร่วม (comorbid diseases)	
มี	13 (28.3)
ไม่มี	33 (71.7)
ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (complications)	
มี	22 (47.8)
ไม่มี	24 (52.2)
G-CSF primary prophylaxis	
ได้รับ	34 (73.9)
ไม่ได้รับ	12 (26.1)

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

ประชากรที่ทำการศึกษาทั้งหมด 46 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตอบสนองของโรคโดยรวมร้อยละ 73.91 โดยคิดเป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) ร้อยละ 69.57 การตอบสนองบางส่วน (Partial response; PR) ร้อยละ 4.35 โรคคงที่ (Stable disease; SD) ร้อยละ 4.35 โรคเป็นมากขึ้น (Progressive disease: PD) ร้อยละ 15.22 และพบว่ามีผู้เสียชีวิตระหว่างการรักษา 3 รายคิดเป็นร้อยละ 6.52 โดยเสียชีวิตจากการติดเชื้อรุนแรงทุกราย ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

Type of response	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Complete remission	32 (69.57)
Partial response	2 (4.35)
Stable disease	2 (4.35)
Progressive disease	7 (15.22)
เสียชีวิต (ราย)	3 (6.52)

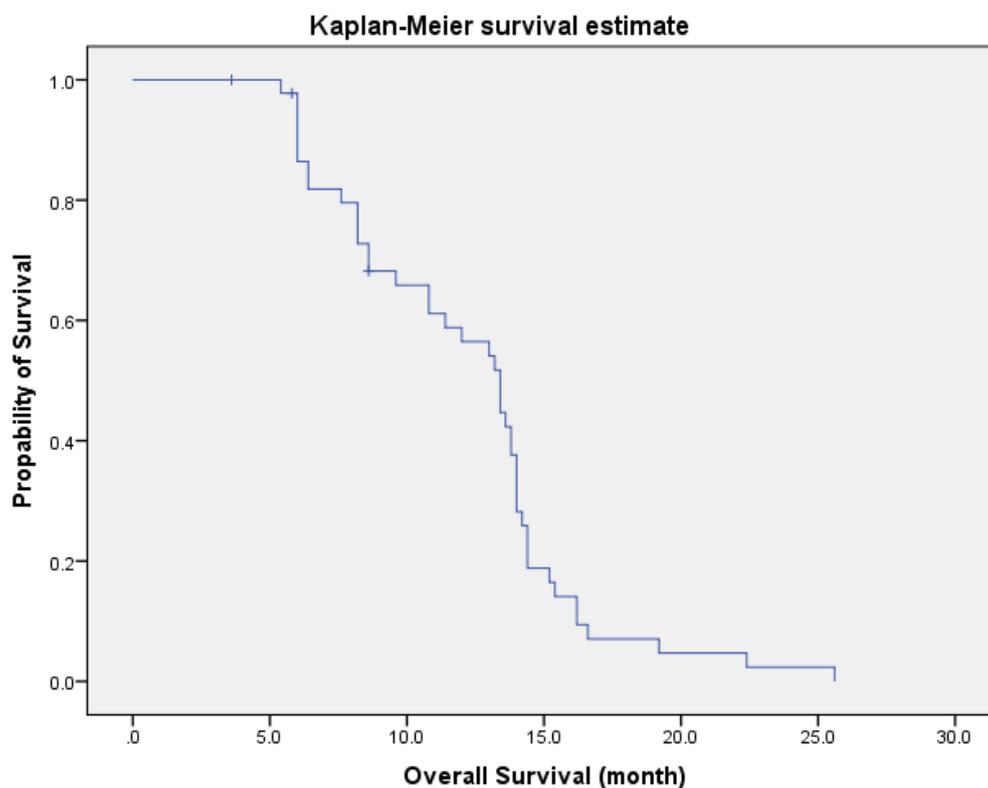
อัตราการรอดชีวิต (overall survival: OS)

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 6 เดือน, 1 ปี และ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 93.48, 63.04, 54.35 ตามลำดับ เพศหญิงจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าเพศชาย ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีจะมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยที่มีโรคในระยะที่ 4 จะมีอัตราการรอดชีวิตจะน้อยกว่าระยะอื่นๆ

ตารางที่ 5 อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน, 1 ปี และ 2 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL (จำนวน 46 ราย)

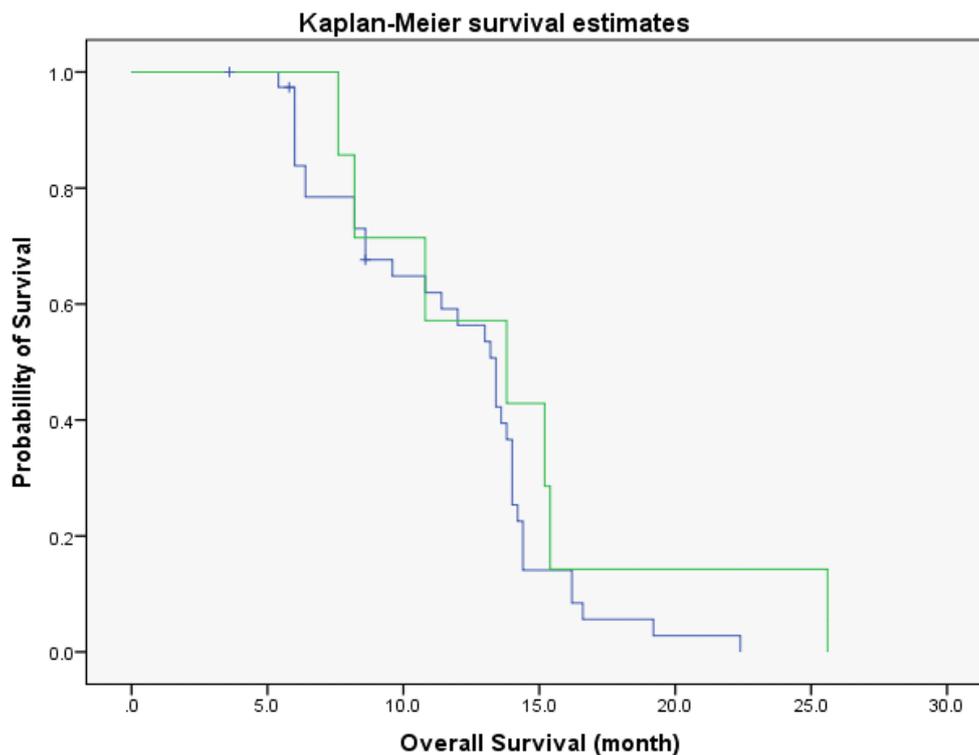
	อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)		
	6 เดือน	1 ปี	2 ปี
การอยู่รอดโดยรวม	93.48	63.04	54.35
เพศ			
หญิง	86.96	67.39	58.70
ชาย	82.61	56.52	47.83
อายุ			
≤ 60 ปี	80.43	54.35	36.96
> 60 ปี	86.96	69.57	60.87
ระยะของโรค			
1	100	95.65	89.13
2	91.30	78.26	73.91
3	89.13	63.04	54.35
4	67.39	58.70	52.17
International Prognostic Index (IPI)			
Low	95.65	93.48	93.48
Low-intermediate	97.83	91.30	84.78
High-intermediate	93.48	78.26	76.09
High	82.61	63.04	52.17
Serum lactate dehydrogenase level (IU/L)			
< 300	100	97.83	91.30
301-500	91.30	76.09	71.34
501-700	91.30	80.43	78.26
701-900	100	91.30	89.13
901-1100	91.30	82.61	76.09
> 1100	69.57	58.70	52.17
ECOG PS			
0	95.65	84.78	82.61
1	82.61	76.09	69.57
2	78.26	71.34	63.04
≥3	73.91	67.39	58.70
โรคร่วม (comorbid diseases)			
มี	91.30	78.26	73.91
ไม่มี	78.26	47.83	34.78

	อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)		
	6 เดือน	1 ปี	2 ปี
ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (complications)			
มี	89.13	67.39	58.70
ไม่มี	80.43	56.52	47.83
G-CSF primary prophylaxis			
ได้รับ	89.13	78.26	73.91
ไม่ได้รับ	80.43	54.35	32.61



แผนภูมิที่ 1 อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival)

แผนภูมิที่ 2 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมแยกตาม ECOG PS



แผนภูมิที่ 3 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมแยกตามระดับ LDH ในเลือด

ระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน (Median survival)

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL (จำนวน 46 ราย)

ปัจจัย	Number	Deaths	Median Survival (Month)	95%CI	p-value
ทั้งหมด	46	3	13.40	11.63 – 15.17	
เพศ					0.983
หญิง	19	0	13.40	12.78 – 14.02	
ชาย	27	3	13.40	10.84 – 15.96	
อายุ mean= 57.78 SD.= 8.382					0.195
< 40 ปี	1	0	8.20	-	
41-50 ปี	9	0	13.40	5.80 – 21.00	
51-60 ปี	17	2	13.00	10.49 – 15.52	
61-70 ปี	17	1	14.00	12.85 – 15.15	
71-80 ปี	2	0	8.20	-	
ระยะของโรค					0.826

ปัจจัย	Number	Deaths	Median Survival (Month)	95%CI	p-value
1	5	0	13.60	0.00 – 29.06	
2	12	0	11.40	5.63 – 17.17	
3	24	3	13.40	12.52 – 14.28	
4	5	0	8.20	7.56 – 8.84	
Serum lactate dehydrogenase level (IU/L)					*0.010
< 300	4	0	13.20	8.50 – 17.90	
301-500	14	1	12.00	9.27 – 14.73	
501-700	10	0	13.40	5.34 – 21.46	
701-900	7	1	14.40	14.17 – 14.67	
901-1100	4	1	6.40	5.76 – 7.04	
> 1100	7	0	13.80	6.10 – 21.50	
ECOG PS					*0.038
0	8	0	13.40	12.57 – 14.23	
1	25	1	13.20	10.86 – 15.54	
2	12	2	13.80	6.36 – 21.24	
≥3	1	0	6.00	-	
International Prognostic Index (IPI)					0.174
Low	3	0	8.60	3.48 – 13.72	
Low-intermediate	7	0	14.40	13.70 – 15.10	
High-intermediate	12	1	13.00	10.41 – 15.59	
High	24	2	13.40	8.94 – 17.86	
โรคร่วม (comorbid diseases)					0.882
มี	13	0	13.00	9.95 – 16.05	
ไม่มี	33	3	13.40	11.30 – 15.50	
ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (complications)					0.566
มี	22	3	13.40	10.63 – 16.17	
ไม่มี	24	0	13.00	9.64 – 16.36	
G-CSF primary prophylaxis					0.385
ได้รับ	34	3	13.20	10.78 – 15.62	
ไม่ได้รับ	12	0	13.40	8.28 – 18.52	

การศึกษานี้มีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย (median follow-up time) 14 เดือน โดยพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับอัตราการรอดชีวิตคือ ระดับ LDH ในเลือด และ ECOG performance status ของผู้ป่วย

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลมหาสารคาม จำนวน 82 ราย ส่วนใหญ่เป็นชนิด non-Hodgkin lymphoma 79 ราย โดยร้อยละ 79.7 เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าข้อมูลดังกล่าว มีความใกล้เคียงกับข้อมูลจากการศึกษาอื่นที่มีรายงานในประเทศไทย

ผู้ป่วย DLBCL ในโรงพยาบาลมหาสารคามเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 58.7 และ 41.3 ตามลำดับ) มีอายุอยู่ในช่วง 51-60 ปี และ 61-70 ปี คิดเป็นร้อยละ 37 ทั้งสองช่วง ส่วนมากพบโรคในระยะที่ 3 (ร้อยละ 52.2) ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคไม่ดี (high IPI) ถึงร้อยละ 52.2 และผู้ป่วยส่วนมากไม่มีโรคร่วมอื่น (comorbid disease) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP regimen

ในแง่ของผลการตอบสนองต่อการรักษาพบว่า ผู้ป่วยในการศึกษามีผลการตอบสนองของโรคโดยรวม (ORR) ร้อยละ 73.91 โดยคิดเป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) ร้อยละ 69.57 เหนือกว่าการศึกษาของนอมศรี ศรีชัยกุลและคณะ ที่ได้ผลการรักษาในระดับ CR ร้อยละ 57 ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP เหมือนกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองแบบหายขาดของการศึกษานี้กับสถาบันที่เป็นโรงเรียนแพทย์อื่นๆ พบว่า ได้ผลการตอบสนองต่ำกว่า เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab ซึ่งเป็นยาที่ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP เป็นมาตรฐานหลักในการรักษา DLBCL ในปัจจุบัน ทั้งนี้เกิดจากปัญหาด้านการเข้าถึงยา การเบิกจ่ายยา เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง ซึ่งอาจส่งผลให้อัตราการหายขาดต่ำกว่าเล็กน้อย

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ที่ 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 93.48 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 63.04 และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 54.35 จะเห็นว่าอัตราการรอดชีวิตลดลงเมื่อติดตามการรักษาไประยะยาว อาจเนื่องจากมีผู้ป่วยบางส่วนเกิดการเป็นซ้ำของโรคในช่วงหลัง (ร้อยละ 13) และมักเกิดการเป็นซ้ำของโรคหลังจากรักษาไปแล้วมากกว่า 6 เดือน เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตตามระยะของโรคพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคระยะที่ 1 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงสุด คือร้อยละ 100 ผู้ป่วยที่มีโรคระยะที่ 2 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนร้อยละ 91.3 เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตตาม ECOG PS พบว่าผู้ป่วยที่มี ECOG เท่ากับ 0 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงสุด คือร้อยละ 95.65

ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีจะมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งจากการวิเคราะห์เชิงลึกพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษาทั้งหมด 3 ราย อายุ 51, 52 และ 66 ปี โดยเสียชีวิตจากการติดเชื้อรุนแรงทั้งหมด และการติดเชื้อนั้นเกิดหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว 2, 6 และ 5 รอบตามลำดับ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีจะไม่ได้รับ G-CSF เป็น Primary prophylaxis ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีได้รับทุกราย จึงอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยมีการติดเชื้อรุนแรงและเสียชีวิต เมื่อนำมาวิเคราะห์โดยรวมทำให้อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี

จากการศึกษานี้พบว่าระดับ LDH ในเลือด และ ECOG performance status มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน (median survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.010 และ 0.038 ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยที่มี

ระดับ LDH ในเลือดระหว่าง 901-1100 IU/L และผู้ป่วยที่มี ECOG performance status ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป จะมีระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐานที่ต่ำกว่า ซึ่งทั้งระดับ LDH และ ECOG performance status เป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ในการประเมิน International Prognostic Index (IPI) ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่า IPI จะช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ปกติจะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ที่สูง และบางการศึกษาพบว่าระดับ LDH มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งระดับ LDH ยังสามารถพยากรณ์การกลับมาของโรค DLBCL ได้อีกด้วย ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ใช้ในการวางแผนการรักษาและติดตามหลังให้การรักษากรบ ในผู้ป่วยที่มีระดับ LDH สูงกว่าค่ากว่าปกติต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. ณรงค์ ชัยวุฒินันท์, อุมาพร อุดมทรัพย์กุล. ผลการรักษาผู้ป่วย non-Hodgkin Lymphoma ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช. วารสารวิชาการแพทย์ เขต 11. 2562;403-416
2. PiyapongKanya, Piyapornsirijanchune, NonlawanChueamuangchan. Overall survival and risk factors of relapsed or refractory of the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chiangraiprachanukroh hospital. เชียงรายเวชสาร. 2020;11-12
3. ปวีณรัตน์ ลิ้มปวิทยากุล. ระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐานและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B cell. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2559;31(2):216-221
4. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, วิชัย อติชาติการ, บุญสม ชัยมงคล, อนงค์ เพียรกิจกรรม, และคณะ. การรักษาผู้ป่วย NHL: ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ CHOP และ CEOP จาก 5 สถาบันระหว่างปี ค.ศ. 1986-1988. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2537;2:93-100.
5. กาญจนา จันทร์สูง. ภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือดของยาเคมีบำบัด. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2550;155-167
6. ธาณินทร์ อินทรกำธรชย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. กรุงเทพฯ : สมาคมโลหิตวิทยา.
7. vanBesien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate grade and immunoblastic lymphoma. Blood. 1998;91:1178-1184.
8. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. J Clin Oncol 2003;21:20-27.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Growth Factors 2019 [cited 2019 1 October]. Version 2.2019:[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.

10. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(3):190-8.
11. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111-v8.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections 2018 [cited 2019 1 October]. Version 1.2018:[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf].