

ผลการรักษาผู้ป่วย non-Hodgkin Lymphoma ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ณรงค์ ชัยวุฒินันท์*, อุมาพร อุดมทรัพย์ากุล**

Treatment Outcome of non-Hodgkin Lymphoma Patients : Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital experience

Abstract

Background: Malignant lymphoma is one of the most common hematologic malignancy. Treatment outcome of the malignant lymphoma is good response. Objective: To study non-Hodgkin lymphoma patients, treatment outcome in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. METHODS: This is a retrospective study. The patients older than 15 years who had been diagnosed with non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and had been enrolled from 1 October 2007 to 30 September 2011. The data recorded in medical records were reviewed of age, gender, type of cancer, imaging examination, staging, type of chemotherapy. RESULTS: There were 82 patients in this study. Mean age of the patients was 56 years old. The male/female ratio was 1.56:1 Patients were presented in stage I, II- 57 cases and stage III,IV-25 cases. The histologic types included were diffuse large B cell lymphoma-63 cases, peripheral T-cell lymphoma-5 case, marginal Zone lymphoma-3 cases, Follicular lymphoma-2 cases, Extranodal NK/T-cell lymphoma-2 cases, Subcutaneous T-cell lymphoma-2 cases, Chronic Lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma-1 case, Anaplastic large cell lymphoma-1case and unspecific type-2 cases. 72 patients were treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) regimen and 3 patients were treated with R-CHOP regimens. In this study 57.30% achieved Complete remission (CR) and 4.80% achieved Partial response (PR) and Stable response (SD) response 3 year overall survival of this study are 61.50%.A comparative study between the group with normal LDH level compared to the higher LDH level found that 3 years overall survival higher than the higher group with statistic significant. The incidence of febrile neutropenia (FN) was 19.50% (16/82). Low serum albumin ($p=0.005$) was highly significantly associated with a

Narong Chaivuthinun*,

Umaporn Udomsubpayakul**

*Department of Internal
Medicine, Maharaj

Nakhon Si Thammarat Hospital,
Nakhon Si Thammarat

**Statistician, Section for Clinical
Epidemiology and Biostatistics,
Faculty of Medicine Ramathibodi
Hospital Mahidol University

วารสารวิชาการแพทย์ 33

เขต 112562
Reg Med J 2019 : 403 - 416

risk of FN. CONCLUSION: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma has a similar response rate to other study. In patient with normal level of LDH patients showed overall survival is better than the high level of LDH. The serum albumin level was found that to be statistically significant predictor of febrile neutropenia

Keywords: ● non-Hodgkin Lymphoma ● survival ● LDH ● febrile neutropenia

บทคัดย่อ

ความเป็นมา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย และผลตอบสนองต่อการรักษา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษา non-Hodgkin Lymphoma (NHL) ที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช

วิธีการ การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัย และรับการรักษาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2554 โดยข้อมูลทั้งบันทึกในเวชระเบียน

ผลการศึกษา: ผลการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 82 ราย เพศชายร้อยละ 61 หญิงร้อยละ 39 อายุโดยเฉลี่ย 56 ปี ระยะของโรค Stage I, II 69.50% และ stage III, IV 30.50% โดยพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse large B cell lymphoma 76.80% Peripheral T-cell lymphoma 6.10% Marginal Zone lymphoma 3.70% Follicular lymphoma, Extranodal NK/T-cell lymphoma และ Subcutaneous T- cell lymphoma พบอย่างละร้อยละ 2.40 เท่ากัน และ Chronic Lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma 1.20% Anaplastic large cell lymphoma 1.20% Plasmablastic lymphoma 1.20% และ unspecified type 2.40% ตามลำดับ การรักษาใช้เคมีบำบัดสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) 87.80% สูตร R-CHOP 3.70% สูตร CVP 4.90% ผลการรักษากลุ่มที่ตอบสนอง Complete remission (CR) 57.30% ส่วนในกลุ่มที่ตอบสนอง Partial response (PR) และ Stable response (SD) พบผู้ป่วยกลุ่มละร้อยละ 2.40 เท่ากัน ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง Progressive response (PD) 12.20% และกลุ่มที่ไม่ได้รับการประเมินร้อยละ 25.60 จากการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีวิต (overall survival) 3 ปี ร้อยละ 61.50 เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) ปกติ เทียบกับกลุ่มระดับ LDH ที่สูงกว่าปกติ พบว่า overall survival ที่ 3 ปี สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.006$) ในการศึกษาพบ ภาวะ febrile neutropenia พบร้อยละ 19.50 โดยพบว่า ระดับ albumin ต่ำกว่าปกติ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะ febrile neutropenia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.005$)

สรุป การรักษา non-Hodgkin's lymphoma มีอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมา โดยระดับ LDH มีผลต่อ overall survival และระดับ albumin ที่ต่ำเป็นปัจจัยต่อเกิด febrile neutropenia

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย และในโลก และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยติดอันดับ 1 ใน 10 ของ ประเทศไทย¹ จากสถิติสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประจำปี 2554 พบผู้ป่วย non-Hodgkin Lymphoma (NHL) รายใหม่ในเพศชายร้อยละ 3.90 และเพศหญิงร้อยละ 2.20 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ non-Hodgkin Lymphoma (NHL) และ Hodgkin Lymphoma (HD) รายงานจากการศึกษาย้อนหลังพบ NHL บ่อยกว่า Hodgkin Lymphoma (HD) ในอัตราส่วน 6:1² ในประเทศไทยพบชนิด NHL บ่อยที่สุด และเนื่องจากต่อมน้ำเหลืองพบได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย มะเร็ง NHL จึงสามารถพบได้ในทุกวัยตั้งแต่ส่วนมาก มักเริ่มเป็นที่ต่อมน้ำเหลือง, ม้าม, ตับโดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จะสูงขึ้นตามอายุโดยพบได้น้อยในเด็กและพบมากในผู้สูงอายุ³ เพศชายพบบ่อยมากกว่าเพศหญิง โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก็ยังคงเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ของการหายขาดจากโรคหลังการรักษาได้สูงสุดโรคหนึ่ง แต่จากการศึกษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลพุทธชินราช ปี 2549-2550⁷ พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบหายขาดเพียงร้อยละ 33.60

เนื่องจากยังไม่เคยมีผู้ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย NHL ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารวบรวมลักษณะชนิด NHL การรักษา การตอบสนองต่อการรักษา อัตราการรอดชีวิต (overall survival-OS) และปัจจัยที่ผลต่อการเกิดภาวะ febrile neutropenia เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ นำมาพัฒนาการดูแลผู้ป่วย non-Hodgkin Lymphoma (NHL) ที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชต่อไป

วิธีการศึกษาและเก็บข้อมูล

ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยดูบันทึกเวชระเบียนและเก็บบันทึกข้อมูลต่างๆ ผู้ป่วยที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2550 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2554 โดยข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียน ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผล imaging staging ชนิดของยาเคมีบำบัด ผลการตอบสนองการรักษา ประวัติการเคยมีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะทุพโภชนาการ โดยวัดจากปริมาณ albumin และระดับ LDH

ประชากร

ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน และบันทึกประวัติการรักษาของผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL โดยจะถูกเอาเข้ารวมการศึกษาทั้งหมดตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยรายใหม่ที่เข้ารับการรักษาน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และได้รับการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (Biopsy) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2554

เกณฑ์การตอบสนองของโรค

จะทำการประเมินหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด cycle สุดท้ายโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจด้วยภาพรังสี ได้แก่ ultrasound หรือ CT scan โดยเกณฑ์การตอบสนอง ได้แก่

1. Complete response (CR): ได้แก่ ภาวะที่ไม่พบอาการ อาการแสดง รวมทั้งความผิดปกติของการตรวจเลือดและห้องปฏิบัติการ

2. Partial response (PR): ขนาดของต่อมน้ำเหลืองวัดจากผลคูณของเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 ด้านลดลงมากกว่า 50%

3. Stable disease (SD): ได้แก่ ผลการรักษาที่อยู่ระหว่าง PR และ PD

4. Progressive disease (PD): ขนาดของต่อมน้ำเหลืองวัดจากผลคูณของเส้นผ่าศูนย์กลางเพิ่มขึ้นมากกว่า 50%

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วงเวลาหนึ่ง (retrospective study) โดยสถิติที่ใช้วิเคราะห์เป็นเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน (ร้อยละ) อัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival-OS) โดย Kaplan–Meier curve ทดสอบความแตกต่างของปัจจัยที่มีผลต่อ Survival rate ด้วย Log Rank (Mantel-Cox) test และใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact Test สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia

ผลการวิจัย

จากการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 82 ราย แยกเป็นเพศชาย จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 61) หญิง 32 ราย (ร้อยละ 39) อายุโดยเฉลี่ย 56 ปี โดยส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยในช่วงอายุ ที่มากกว่า 60 ปี จำนวน 35 ราย (ร้อยละ 42.70) รองลงมา ช่วงอายุ 41 - 60 ปี จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 39) และช่วงอายุ 20 - 40 ปี จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 18.30) โดยระยะของโรค Stage I II จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 69.50) และ stage III IV จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 30.50) (ตารางที่ 1) โดยพบมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL ชนิด Diffuse large B cell lymphoma 63 ราย (ร้อยละ 76.80) รองลงมาพบ Peripheral T-cell lymphoma 5 ราย (ร้อยละ 6.10) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Marginal Zone lymphoma 3 ราย (ร้อยละ 3.70) โดย Follicular lymphoma, Extranodal NK/T-cell lymphoma และ Subcutaneous

T-cell lymphoma มีจำนวนอย่างละ 2 ราย (ร้อยละ 2.40) เท่ากันและ Chronic Lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma 1 ราย (ร้อยละ 1.20) Anaplastic large cell lymphoma 1 ราย (ร้อยละ 1.20) Plasmablastic lymphoma 1 ราย (ร้อยละ 1.20) และ unspecified type 2 ราย (ร้อยละ 2.40) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) การรักษาสวนใหญ่ใช้เคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในการให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (n=82)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย) (%)
เพศ	
ชาย	50(61)
หญิง	32(39)
อายุ (ปี)	
15 - 40	15(18.30)
41 - 60	32(39)
มากกว่า 60	35(42.70)
Stage	
I,II	57(69.50)
III, IV	25(30.50)
ECOG*	
0-1	56(68.29)
2-4	26(31.70)
B symptom	
มีอาการ	14(17)
ไม่มีอาการ	68(83)
Albumin	
≤ 3.5 g/dl	14(17)
> 3.5 g/dl	68(83)
IPI**	
Low - low intermediate	66(80.50)
high intermediate - high	16(19.50)

*ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status,

**IPI: International Prognostic Index

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามชนิดของมะเร็ง

ชนิดของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย(ราย) (%)
Diffuse large B cell lymphoma	63 (76.80)
Peripheral T-cell lymphoma	5 (6.10%)
Marginal Zone lymphoma	3 (3.70%)
Follicular lymphoma	2 (2.40%)
Extranodal NK/T-cell lymphoma	2 (2.40%)
Subcutaneous T-cell lymphoma	2 (2.40%)
Chronic Lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma	1 (1.20%)
Anaplastic large cell lymphoma	1 (1.20%)
Plasmablastic lymphoma	1 (1.20%)
Unspecified type	2 (2.40%)
Total	82

สูตรเคมีบำบัดที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นสูตร CHOP จำนวน 72 ราย (ร้อยละ 87.80) สูตร R-CHOP จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.70) สูตร CVP จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 4.90) สูตร High dose methotrexate จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.20) โดยสูตร CHOP ประกอบด้วยยา cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone ให้การรักษา ทุก 3 สัปดาห์ และสูตร R-CHOP มี Rituximab เพิ่ม โดยจำนวนcycleที่ให้การรักษาขึ้นกับระยะของโรค กลุ่มเสี่ยง โดย International Prognostic Index (IPI) และขนาดก้อนของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการ ผ่าตัด 2 ราย (ร้อยละ 2.40) (ตารางที่ 3)

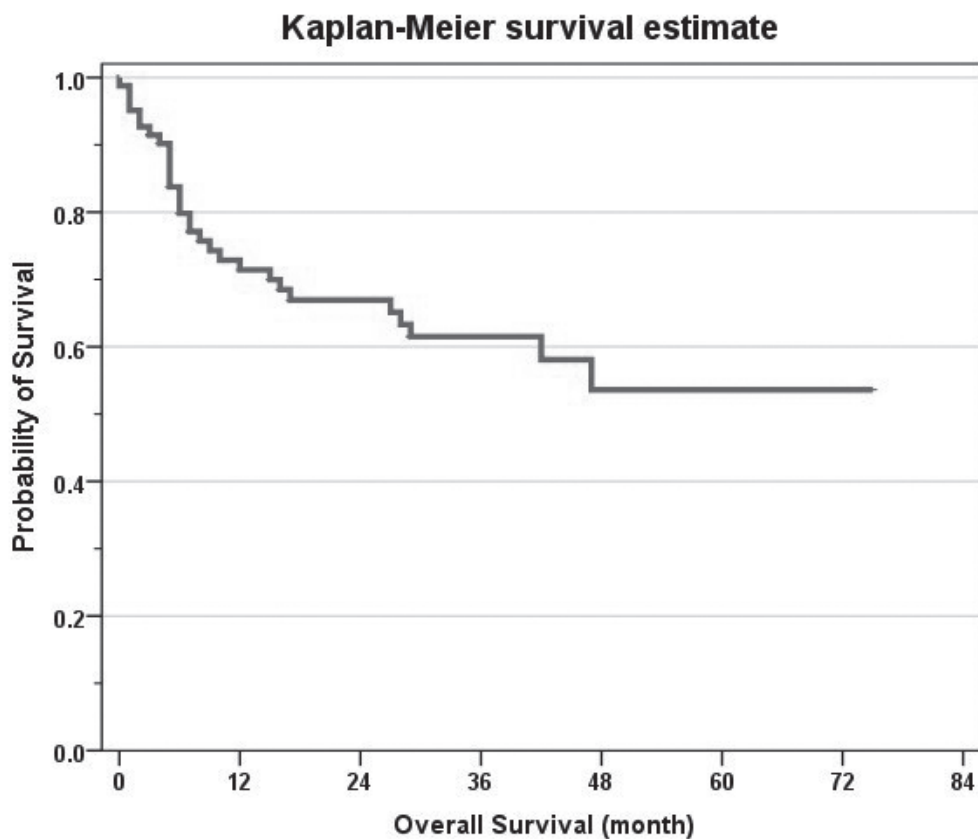
ตารางที่ 3 การรักษาที่ได้รับ

Regimen	N (%)
CHOP	72 (87.80)
R- CHOP	3 (3.70)
CVP	4 (4.90)
Surgery	2 (2.40)
High dose methotrexate	1 (1.20)
Total	82

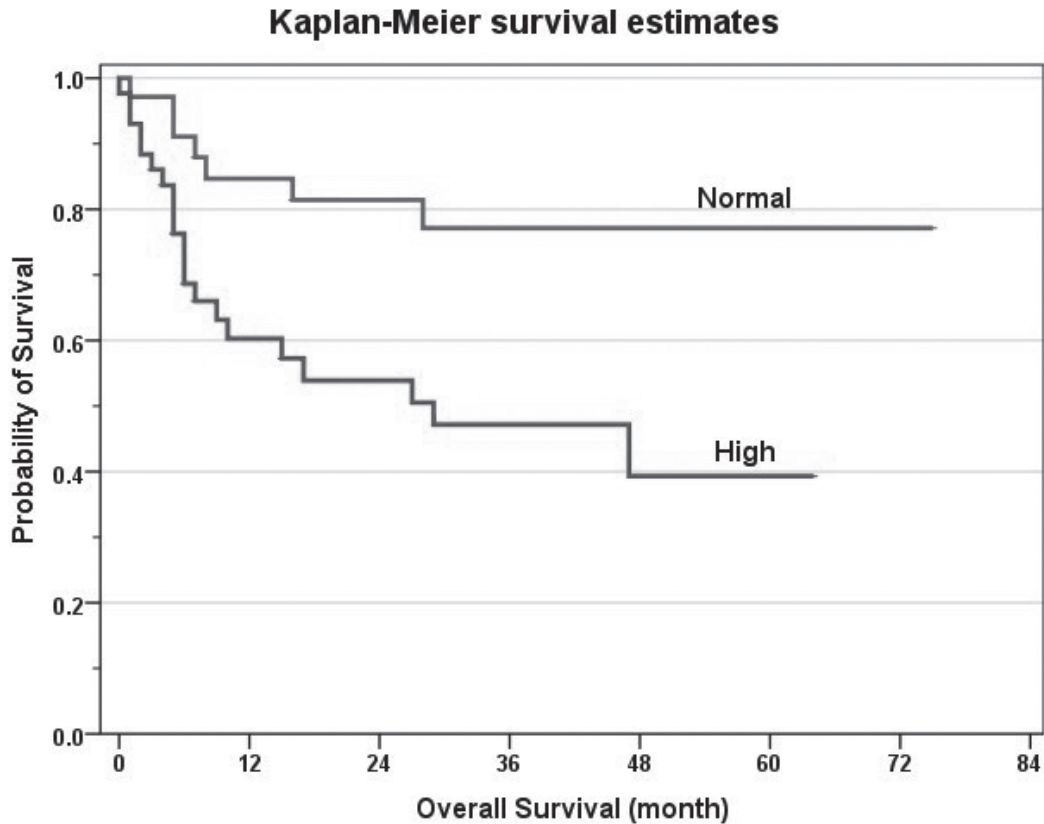
ผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนอง Complete remission (CR) มากที่สุด โดยพบถึง 47 ราย (ร้อยละ 57.30) รองลงมาพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการประเมินหลังได้รับการรักษา จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 25.60) และในกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง Progressive response (PD) พบถึง 10 ราย (ร้อยละ 12.20) ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่ตอบสนอง Partial response (PR) และ Stable response (SD) พบผู้ป่วยกลุ่มละ 2 ราย (2.40) เท่ากัน (ตารางที่ 4) โดยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการประเมินหลังได้รับการรักษาสาเหตุส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยไม่ได้มารับยาเคมีบำบัดตามที่กำหนดเนื่องจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด บางรายเสียชีวิตระหว่างการรักษา และไม่มาติดตามการรักษาต่อเนื่อง

ตารางที่ 4 การตอบสนองการรักษา

Type of response	จำนวนผู้ป่วย(ราย) (%)
Complete remission (CR)	47 (57.30)
Partial response (PR)	2 (2.40)
Stable response (SD)	2 (2.40)
Progress response (PD)	10 (12.20)
No assess	21 (25.60)



รูปที่ 1 overall survival of all patients (N = 82)



รูปที่ 2 Comparison of the overall survival of normal level LDH vs. high level LDH Groups

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิต (overall survival-OS) 3 ปี ร้อยละ 61.50 และอัตราการรอดชีวิต (overall survival-OS) 5 ปี ร้อยละ 53.60 (รูปที่ 1) และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอด พบว่ากลุ่มที่ระดับ LDH ปกติ เทียบกับกลุ่มระดับ LDH ที่สูงกว่าปกติพบอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 3 ปี สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.006$) (รูปที่ 2)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ผลต่อการเกิด Febrile neutropenia

ปัจจัย	Patients with FN	Patients without FN	P-value
Albumin : ≤ 3.5 g/dl	7(43.80%)	7(10.60%)	0.005
>3.5 g/dl	9(56.30%)	59(89.40%)	
Age(ปี) : 15 - 40	3(18.20%)	12(18.80%)	0.990
41 - 60	6(37.50%)	26(39.40%)	
61 ปี ขึ้นไป	7(43.80%)	28(42.40%)	
Sex : ชาย	9(56.30%)	41(62.10%)	0.616
หญิง	7(43.80%)	25(37.90%)	
ECOG : 0 - 1	9(56.30%)	47(71.20%)	0.244
2 - 4	7(43.80%)	19(28.80%)	
B-symptom : มี	3(18.80%)	11(16.70%)	0.503
ไม่มี	13(81.30%)	55(83.30%)	
LDH : ≤ 225	5(31.30%)	30(48.40%)	0.219
>225	11(68.80%)	32(51.60%)	
Stage : I - II	12(75%)	45(68.20%)	0.765
III - IV	4(25%)	21(31.80%)	

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่ได้รับการรักษา และเกิดภาวะ febrile neutropenia หลังจากการได้รับเคมีบำบัดพบจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 19.50) โดยพบว่า ภาวะ albumin ต่ำ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด febrile neutropenia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.005$) (ตารางที่ 5) แต่ไม่พบปัจจัยอื่นๆ อาทิเช่น อายุ ECOG ระดับ LDH อาการ B-symptom และ stage ที่ผลต่อการเกิด febrile neutropenia

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่รับการรักษาโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช จำนวน 82 ราย ส่วนใหญ่เป็นชนิด B cell lymphoma ประมาณร้อยละ 85 และพบว่า subtype ส่วนใหญ่เป็น Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าสถิติในการศึกษานี้เหมือนข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย⁴ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร CHOP จำนวน 72 ราย (ร้อยละ 87.80) มีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (ร้อยละ 3.70) ที่ได้รับสูตร R-CHOP ในช่วงเวลา

การศึกษาค้นครั้งนี้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยา Rituximab ค่อนข้างยากเนื่องจากยามีราคาสูงแต่ในปี พ.ศ. 2561 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) อนุมัติยา Rituximab ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย DLBCL โดยปัจจุบันผู้ป่วย DLBCL จึงได้รับสูตรยาเคมีบำบัด R-CHOP ทุกราย

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิต (overall survival-OS) 3 ปี ร้อยละ 61.50 และเมื่ออัตราการรอดชีวิต (overall survival-OS) 5 ปี ร้อยละ 53.60 พบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ รพ. จุฬาลงกรณ์⁵ ที่มี OS 5 ปี ร้อยละ 52 และเมื่อศึกษาผลการตอบสนองในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่ม complete response (CR)

ตอบสนองร้อยละ 57.3 โดยใกล้เคียงกับการศึกษาอนอมศรี ศรีชัยกุลและคณะ⁶ ที่ผลการรักษา CR ร้อยละ 57 ซึ่งได้รับการรักษาด้วยสูตร CHOP ที่เหมือนกัน แต่เมื่อศึกษาอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลพุทธชินราช ปี 2549-2550⁷ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ในภูมิภาคเช่นกัน พบว่าการศึกษานี้มีอัตรา CR ที่สูงกว่า และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองแบบหายขาดของการศึกษานี้ในบางสถาบันที่เป็นโรงเรียนแพทยอื่นๆพบว่า ได้ผลต่ำกว่าบางการศึกษาที่ผ่านมา^{5,8} ดัง ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการรักษาผู้ป่วย NHL ของสถาบันต่าง ๆ จำแนกตามระยะโรค

สถาบัน	จำนวน	stage	CR (%)	OS
รพ. จุฬาลงกรณ์ ⁵	75	II-IV	75.0	OS-5 yrs = 52%
คณะแพทยศาสตร์ ม. สงขลา ⁸	25	II-IV	62.0	OS-1 _{1/2} yrs = 50%
Multicenter ⁶	30	III-IV	57.0	OS-7 yrs = 18%
รพ. พุทธชินราช ⁷	95	I-IV	33.6	-
รพ. มหาราชนครศรีธรรมราช	82	I-IV	57.3	OS-3 yrs = 61.50% OS-5 yrs = 53.50%

ทั้งนี้ผลการรักษาที่ต่ำกว่าใน โรงเรียนแพทยอื่นๆ เนื่องจากผู้ป่วยไม่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องและไม่ได้รับการประเมินผลการรักษาถึงร้อยละ 25.60 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้เนื่องจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด บางรายเสียชีวิตระหว่างการรักษา รวมทั้งผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุมากกว่า 60 ปี ถึงร้อยละ 42.70 อาจมีผลต่อการให้เคมีบำบัด ที่อาจมีการปรับขนาดยาลง การเลื่อนการให้ยาแทนการให้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนด และผู้ป่วยขาดการติดตามไม่มาติดตามการรักษาในที่สุด โดยการศึกษาของ Grogan และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าจะมีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ CR น้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย คือ ร้อยละ 65 กับร้อยละ 76 ตามลำดับ⁹ อีกทั้งการศึกษานี้การบันทึกข้อมูลบางส่วนอาจไม่ครบถ้วน การปรับปรุงการบันทึกข้อมูลที่ดีจะเกิดประโยชน์ต่อการศึกษาวิจัยต่อไป

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab จำนวน 3 ราย ได้รับการประเมิน 2 ราย ซึ่งตอบสนอง CR ทั้ง 2 ราย โดยยา Rituximab เป็น chimeric human/mouse antibody เป็น targeted therapy รักษาอะเร็กซ์ต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell พบว่าได้ผลดีเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP จากการรักษาที่เพิ่ม Rituximab ร่วมกับ CHOP 8 ครั้ง ทุก 21 วัน ในผู้ป่วยสูงอายุจะได้ผลดีกว่าการให้ CHOP เพียงอย่างเดียว^{10,11} MabThera International Trial (MInT) study พบว่าการให้ R-CHOP 6 ครั้ง ดีกว่ากลุ่ม CHOP 6 ครั้งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี¹² โดยในปัจจุบันผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษา มีโอกาสการเข้าถึงยา Rituximab ทุกราย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้ผลการรักษาดีขึ้นและผลการตอบสนอง CR เพิ่มขึ้นในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

จากการศึกษานี้พบว่าระดับ LDH มีผลต่ออัตราการอยู่รอด โดยผู้ป่วยมีระดับ LDH ปกติจะมีอัตราการอยู่รอดที่ 3 ปี สูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ที่มากกว่าปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.006$) ซึ่งระดับ LDH เป็นส่วนประกอบหนึ่งของค่า International Prognostic Index (IPI) นอกเหนือจาก อายุ performance status ระยะของโรค และ Extranodal site โดยการศึกษาที่ผ่านมาค่า IPI จะช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา¹³ และบาง

การศึกษาพบกลุ่มที่ระดับ LDH ปกติจะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่มีระดับ LDH ที่สูงกว่า¹⁴ บางการศึกษายังพบว่าระดับ LDH มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับอัตราความรุนแรงของโรคและอัตราการอยู่รอดชีวิตของผู้ป่วย¹⁵ ซึ่งระดับ LDH ยังสามารถพยากรณ์การกลับมาของ โรค DLBCL ได้¹⁶ ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ใช้ในการวางแผนการรักษาและติดตามหลังให้การรักษาครบ ในกลุ่มที่มีระดับ LDH มากกว่าปกติในอนาคตต่อไป

จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การมีภาวะ FN 19.5% โดยพบว่าผู้ป่วยมีระดับ albumin ที่น้อยกว่า 3.5 g/dl เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะ FN ($P=0.005$) ซึ่งระดับ albumin ป่งถึงภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยที่มารับการรักษา โดยเหมือนการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าระดับ albumin มีผลต่อการเกิดภาวะ febrile neutropenia¹⁷⁻²⁰ ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการพยากรณ์ ผู้ป่วย NHL ที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีระดับ albumin น้อยกว่า 3.5 g/dl จะเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะ FN ซึ่งต้องเฝ้าระวังและติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดต่อไป

สรุป การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ส่วนใหญ่เป็นชนิด Diffuse large B cell lymphoma การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐานมีอัตราการตอบสนองสูงกว่าบางโรงพยาบาลศูนย์ในภูมิภาคและมีระดับใกล้เคียงกับผลการศึกษาบางสถาบัน ทั้งนี้ผลการศึกษาที่ได้จะนำมาพัฒนาการดูแลผู้ป่วย NHL โดยเฉพาะการเฝ้าระวังภาวะ FN ในผู้ป่วยที่มีภาวะ albumin ต่ำ รวมถึงควรติดตามผลการรักษานานกว่านี้เพื่อทราบผลการรักษาในระยะยาว

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ หน่วยโลหิตวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และนายแพทย์ กรัณย์ พรหมมี นายแพทย์เชี่ยวชาญ กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาค โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ที่ให้คำแนะนำในการเขียนต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. Cancer in Thailand. Vol IV, 1998-2000, Bangkok; 2007.
2. Prayoonwiwat W, SriChaikul T. Clinicopathological analysis of malignant lymphoma 100 case from Phramongkutklao Hospital. Intern Med 1986;2:193-200.

3. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 2007; 25:1916-23.
4. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. Hematological Oncology. 2018;36:28-36.
5. Intragumtornchai T, Sutcharitchan P, ahasandhana S, et al. Prognostic factors of Thai Patients with aggressive NHL abstract present ใน International Society of Hematology Congress Brisban, Australia. 1995.
6. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, วิชัย อติชาตการ, บุญสม ชัยมงคล, อนงค์ เพียรวิจิตรกรรม, และคณะ. การรักษาผู้ป่วย NHL: ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ CHOP และ CEOPจาก

- 5 สถาบันระหว่างปี ค.ศ. 1986-1988. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2537; 2:93-100.
7. อุดมลักษณ์ เจนพานิชย์. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลพุทธชินราชปี 2549-2550. พุทธชินราชเวชสาร 2551;25:464-471.
8. ธรรมชาติ ธรรมประสิทธิ์, อานุกาฬ เลขากุล. CVP VS CHOP in intermediate and High Grade NHL:วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2534; 1(2) : 153-63
9. Grogan L, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN. Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. Ann Oncol 1994;5 Suppl 2:47-51.
10. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23:4117-26.
11. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116:2040-5
12. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 5:379-91.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993;329:987-994.
14. Ugroseno, Muhamad Ali, Boediwarsono. Lactate dehydrogenase level and the response of non Hodgkin lymphoma pateints to chemotherapy cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP). Folia Medica Indonesiana. 2008;44: 184-187.
15. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-94.
16. Magdy William B, Rao Bongu N, Bast M. The utility of lactate dehydrogenase in the follow up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter 2013;35(3):189-91.
17. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening

- neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351-60.
18. Saleem L, Anjum Zahid N, IS Serum Albumin an Independent Predictor of post Chemotherapy Febrile neutropenia? *Pak Armed Forces Med J* 2017; 67(5): 768-74.
19. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003;98:2402-9.
20. จุฑารัตน์ สุทธิโสภณ. การศึกษาปัจจัยเสริมการเกิดภาวะโลหิตขาวต่ำรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด (วิทยานิพนธ์มหาบัณฑิต). ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานคร:จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2540.