

บทบรรณาธิการ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทย

เอกรัตน์ รัชฎาธิ์ธำรง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด โดย 5th edition of World Health Organization (WHO) Classification of Hematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms (ค.ศ. 2022)¹ ได้แบ่งกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

Mature B-cell neoplasms ที่พบบ่อยได้แก่ diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS), marginal zone lymphoma (MZL), follicular lymphoma (FL), chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL), mantle cell lymphoma (MCL), Burkitt lymphoma (BL) รวมทั้ง Hodgkin lymphoma (HL) เป็นต้น

Mature T-cell and NK-cell neoplasms ที่พบบ่อยได้แก่ peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS), extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL), anaplastic large cell lymphoma (ALCL), nodal T-follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic type (AITL), mycosis fungoides (MF) เป็นต้น

การศึกษาแบบสหสถาบันในประเทศไทยซึ่งรวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin (NHL) ในผู้ใหญ่ 4,056 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007-2014 พบว่าค่ามัธยฐานของอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 56 ปี (พิสัย 16-99 ปี) อัตราส่วนระหว่างเพศชายและหญิงเท่ากับ 1.3 ต่อ 1 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL, NOS เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดคิดเป็นร้อยละ 58.1 รองลงมาเป็น FL (ร้อยละ 5.6) และ MZL (ร้อยละ 5.2) สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T/NK-cell นั้นคิดเป็นร้อยละ 12.6 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด และมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับชนิด B-cell กล่าวคือค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 28.8 และ 76.5 เดือน ตามลำดับ ($p = 0.0001$)² สำหรับผู้ป่วยเด็ก มีการศึกษาจากรพ.รามาธิบดีซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 114 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998-2014 พบว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่พบบ่อยได้แก่ BL (ร้อยละ 22.8), DLBCL (ร้อยละ 20.2), large cell lymphoma (ร้อยละ 20.2) และ PTCL (ร้อยละ 15.8) มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ร้อยละ 74.8³ ดังนั้นในประเทศไทยพบ NHL ชนิด T-cell พบบ่อยกว่าประเทศทางฝั่งตะวันตกทั้งผู้ใหญ่และเด็ก

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองโต และอาจมีอาการ B-symptoms ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามบางรายอาจมาด้วยอาการแสดงนอกต่อมน้ำเหลือง (primary extranodal lymphoma) โดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตเป็นอาการหลักก็ได้ การศึกษาจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย primary extranodal lymphoma 104 รายพบว่าระบบทางเดินอาหาร เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 41.3) รองลงมาคือระบบหู คอ จมูก (ร้อยละ 34.6) ระบบผิวหนัง (ร้อยละ 6.7) และระบบประสาท (ร้อยละ 3.8) โดยมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ DLBCL (ร้อยละ 59.6) รองลงมาคือ MZL (ร้อยละ 15.4)⁴

สำหรับ primary extranodal lymphoma ในระบบทางเดินอาหาร (primary gastrointestinal lymphoma) มีการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชในผู้ป่วย 175 รายพบว่าค่ามัธยฐานของอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 60 ปี (พิสัย 20-98 ปี) ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 38.9) รองลงมาคือลำไส้เล็กและหลายตำแหน่ง (ร้อยละ 23.4) มะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ DLBCL (ร้อยละ 61.1)⁵ ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่⁴

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ENKTL เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศแถบเอเชีย สำหรับในประเทศไทย การศึกษาโรงพยาบาลศิริราชซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 27 ราย ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 52 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77) เป็น nasal type ซึ่งมาด้วยอาการทางหู คอ จมูกได้แก่ อาการคัดจมูก เลือดกำเดาไหล ไช้สนอักเสบ หรือมีอาการไข้เรื้อรัง (ร้อยละ 30)⁶

สำหรับ primary cutaneous lymphoma มีการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราช รวบรวมผู้ป่วย 137 ราย ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 40 ปี พบว่าผู้ป่วยแทบทั้งหมด (ร้อยละ 97.8) เป็น cutaneous T-cell lymphoma โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ MF (ร้อยละ 67.9) ซึ่งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84) เป็น early-stage disease รองลงมาคือ subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) (ร้อยละ 21.2) ซึ่งถือว่ามีสัดส่วนของ cutaneous T-cell lymphoma มากกว่าประเทศฝั่งตะวันตก⁷

การรักษา

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชั้นอยู่ชนิดและระยะโรค สำหรับ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด การให้ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ร่วมกับ rituximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 (R-CHOP) ถือเป็นการรักษามาตรฐาน ซึ่งสนับสนุนโดยการศึกษาแบบสหสถาบันจากประเทศไทย การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วย DLBCL ทั้งหมด 553 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003-2006 ในระบบ Thai Lymphoma Registry เปรียบเทียบผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ได้ในขณะนั้น กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab ไม่ได้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ได้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 45.3 และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab ไม่ได้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3.1 ได้รับ rituximab-based therapy ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab-based therapy มี progression-free survival (PFS) ที่ 6 ปีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 34.2 และ 23.2, $p = 0.005$) รวมทั้งพบว่าการที่ไม่ได้รับ rituximab สัมพันธ์กับ PFS ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 2.1, $p < 0.001$)⁸ การศึกษานี้เป็นส่วนสำคัญในการผลักดันให้เกิดการรับรองให้ใช้ rituximab ในผู้ป่วย DLBCL ในประเทศไทยทุกสิทธิ์การรักษาในปัจจุบัน

สำหรับผู้ป่วย DLBCL ซึ่งไม่ตอบสนองหรือเป็นซ้ำ การรักษาประกอบด้วย การให้ salvage chemotherapy ต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (autologous stem cell transplantation, ASCT) กรณีที่เป็น chemo-sensitive disease โดยสูตรยาที่ใช้เป็น salvage chemotherapy มีการศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ซึ่งใช้สูตร ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ในผู้ป่วย NHL 69 ราย พบว่ามีการตอบสนองโดยรวม (overall response, OR) ร้อยละ 55 โดยเป็น complete response (CR) ร้อยละ 29 ผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่ได้รับการทำ ASCT ต่อเนื่องจากปัญหาการเข้าถึงการรักษาดังกล่าวในช่วงที่ทำการศึกษา (พ.ศ. 2542-2553) ทำให้ event-free survival (EFS) และ OS ที่ 1 ปีเพียงร้อยละ 34.4 และ 52.7 เท่านั้น⁹ จึงสนับสนุนการรักษาด้วย ASCT ดังการศึกษาจากพ.ศ. 2556-2561 ในช่วงเวลาต่อมา (พ.ศ. 2556-2561) ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 55 ราย ได้รับ salvage chemotherapy สูตร ESHAP, ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) หรือ R-ICE พบว่า OR เท่ากับร้อยละ 56.5, 50, 66.7 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.41$) เช่นเดียวกับ OS ที่ 1 ปี แต่พบว่า ASCT เป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับ OS ที่ดีกว่า ($p < 0.01$) โดย OS ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ ASCT ที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 24.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 100 ในกลุ่มที่ได้ ASCT¹⁰

การรักษา DLBCL ในระบบประสาทหรือ primary central nervous system lymphoma (PCNSL) จะมีการรักษาซึ่งแตกต่างออกไปโดยการรักษาจะเป็นการให้ systemic chemotherapy ที่ผ่าน blood brain barrier ได้และ/หรือการฉายแสงซึ่งมีการศึกษาในประเทศไทยอยู่หลายการศึกษา

การศึกษาของรพ.สงขลานครินทร์ รวบรวมผู้ป่วย 87 ราย แบ่งการรักษาเป็น 4 กลุ่มได้แก่ palliative treatment, whole brain radiation therapy (WBRT) อย่างเดียว, chemotherapy อย่างเดียว และ WBRT ร่วมกับ chemotherapy พบว่า median OS โดยรวมเท่ากับ 7 เดือน โดยการรักษาด้วย WBRT ร่วมกับ chemotherapy มี median OS มากที่สุดคือ 15 เดือน เปรียบเทียบกับการรักษาที่เดียว (1, 7 และ 2 เดือนตามลำดับ)¹¹

การศึกษาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวบรวมผู้ป่วย 37 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วย high dose methotrexate (HD-MTX) หรือ HD-MTX ร่วมกับ ifosfamide (MTX-Ifos) โดยผู้ป่วยร้อยละ 16 ได้รับ rituximab ร่วมด้วย พบว่า OR (CR) เท่ากับร้อยละ 50 (37.5) และ 66.7 (47.6) ตามลำดับ ($p = 0.34$) ผู้ป่วยซึ่งได้ CR แล้วได้รับ consolidation therapy ต่อด้วย WBRT มี PFS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ WBRT (PFS ที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 78.7 และ 35 ตามลำดับ) แต่จะมีผู้ป่วยบางส่วนเกิด mild cognitive impairment¹²

การศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ รวบรวมผู้ป่วย 41 รายซึ่งได้รับการรักษา sequential therapy ด้วย HD-MTX, WBRT และ cytarabine โดยผู้ป่วยที่มีปัญหา disability รุนแรงจะให้ WBRT ก่อนต่อด้วย HD-MTX และ cytarabine พบว่า OR (CR) เท่ากับร้อยละ 85.4 (60.9) มี median PFS และ OS ร้อยละ 35.2 และ 46.5 เดือนตามลำดับ¹³ ดังนั้นโดยรวมการรักษาด้วย HD-MTX-based chemotherapy ร่วมกับ WBRT น่าจะเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพของผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal T-cell ได้แก่ PTCL, ALK-negative ALCL, AITL ด้วย CHOP chemotherapy ได้ผลไม่ด้นักเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาใน DLBCL จึงได้มีการศึกษาสูตรยาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยเพิ่มขึ้น การศึกษาสูตรยา CHOEP (CHOP ร่วมกับ etoposide) ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ในผู้ป่วย 24 รายพบว่า OR (CR) เท่ากับร้อยละ 58 (42) มี EFS และ OS ที่ 2 ปีร้อยละ 37.6 และ 54.4 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจาก historical control ซึ่งให้ CHOP¹⁴ ดังนั้นยังคงเป็นประเด็นสำหรับการวิจัยเพิ่มเติมต่อไป ส่วนผู้ป่วย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell ซึ่งไม่ตอบสนองหรือเป็นซ้ำ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเช่น ESHAP regimen โดยไม่ได้ทำ ASCT ต่อให้การตอบสนอง OR (CR) ร้อยละ 46 (39) แต่มี median

PFS และ OS เพียงร้อยละ 8 และ 11 เดือน โดยผู้ป่วยที่ได้ CR มี median PFS และ OS ดีที่สุดคือ 33 และ 39 เดือนตามลำดับ¹⁵ ดังนั้นยังสนับสนุนการทำ ASCT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน

การรักษา ENKTL ด้วยยาเคมีบำบัดแนะนำให้ใช้ L-asparaginase-based regimen การศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชซึ่งให้การรักษาด้วย SMILE (24 ราย) และ AspaMetDex regimen (3 ราย) โดย 14 รายได้รับ post-chemotherapy local radiation พบว่า OR (CR) เท่ากับร้อยละ 69 (52) ได้ median PFS และ OS 32 และ 33 เดือนตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ซึ่งให้ ASCT ร่วมด้วย⁶

สำหรับ SPTCL นั้นมีรายงานผู้ป่วยจากประเทศไทยว่าการรักษาด้วย cyclosporin รับประทาน (อาจให้ร่วมกับ prednisolone) ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยทั้งรายใหม่¹⁶ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือกลับเป็นซ้ำ¹⁷ ได้การตอบสนองแบบ CR ได้ โดยมีผลข้างเคียงไม่มากนัก

โดยสรุปมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบบ่อยในประเทศไทยคือ DLBCL ซึ่งมีหลักฐานการศึกษาในประเทศไทยเองซึ่งสนับสนุนการรักษาด้วย R-CHOP อย่างไรก็ตามมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell รวมทั้ง ENKTL ก็พบในสัดส่วนที่มากกว่าประเทศฝั่งตะวันตก ซึ่งหลายชนิดยังไม่มีมารักษามาตรฐาน จึงต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในประเทศไทยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48.
- 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. *Hematol Oncol*. 2017;1-9.
- Choeyprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, et al. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: Characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. *Pediatr Int*. 2019;61:49-57.
- Nanthakwang N, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, et al. Clinicopathological study and outcomes of with primary extranodal lymphoma. *Hematol Rep*. 2019;11:89-93.
- Owattanapanich W, Ruchutrakoola T, Pongpruttipanb T, Maneerattapanorn M. A 10-year cohort study of 175 primary gastrointestinal lymphoma cases in Thailand: clinical features and outcomes in the immunochemotherapy era. *Hematology*. 2021;26:249-55.
- Vittayawacharin P, Khuapinant A. A five-year retrospective study of treatment outcomes using the L-asparaginase-based regimen as a first-line chemotherapy protocol for patients diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type, in Thailand. *Hematology*. 2021;26:75-82.
- Pruksaeakanan C, Teyateeti P, Patthamalai P, Thumrongtharadol J, Chairatchaneeboon M. Primary cutaneous lymphomas in Thailand: A 10-year retrospective study. *BioMed Res Int*. 2021;4057661.
- Intragumtornchai T, Bunworasate U, Siritanaratkul N, et al. Inferior progression-free survival for Thai patients with diffuse large B-cell lymphoma treated under Universal Coverage Scheme: the impact of rituximab inaccessibility. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:83-9.
- Jitraknatee J, Norasetthada L, Tantiworawit A, Rattarittamrong E, Chai-adisaksopha C, Nawarawong W. The efficacy of ESHAP without stem cell transplantation as a salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: A single center experience from Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Hematol Transfus Med*. 2012;22:247-58.
- Boonyarat R, Chansung K, Sirijeerachai C, Lanamtieng T. Retrospective Study of Efficacy and Safety of Various Salvage Chemotherapy Regimens in Relapsed or Refractory Lymphoma. *J Hematol Transfus Med*. 2021;31:327-35.
- Sopittapan T, Tunthanathip T, Kaewborisutsakul A. Outcome and prognostic factors of primary central nervous system lymphoma in southern Thailand. *Asian J Neurosurg*. 2020;15:560-5.
- Chanswangphuwana C, Rojnuckarin P, Cherdchoo N, Raiyawa T, Uaprasert N. Balancing relapses versus cognitive impairment in primary central nervous system lymphoma: a single-center experience. *Hematology*. 2018;23:385-90.
- Piriyakuntom P, Rattanathammethee T, Hantrakool S, et al. Outcome of patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma after highdose methotrexate followed by consolidation wholebrain radiotherapy and cytarabine: an 8 year cohort study. *Int J Clin Oncol*. 2021;26:1805-11.
- Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Chai-Adisaksopha C, Nawarawong W. CHOEP-21 Chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-Cell lymphomas (PTCLs) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:1416-22.
- Norasetthada L, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Chai-Adisaksopha C, Chaipoh T, Rattarittamrong E. Efficacy of ESHAP regimen in transplant ineligible patients with relapsed/refractory T-cell lymphoma. *J Hematol*. 2018;7:131-9.
- Girdwichai N, Nolvachai N, Promrattanakun A. Cyclosporine and prednisolone as first-line treatment of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: Clinical features and outcomes in 4 patients. *Greater Mekong Sub-Region Medical Journal*. 2021;2:15-23.
- Rojnuckarin P, Na Nakorn T, Assanasen T, Wannakrairot P, Intragumtornchai T. Cyclosporin in subcutaneous panniculitislike T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:560-3.

