

บทความพิเศษ

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเด็ก

เจษฎา บัวบุญนำ

สาขาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเด็กประมาณ 6 คนต่อประชากรเด็กหนึ่งล้านคนต่อปีและพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง อัตราส่วน 2 ต่อ 1¹ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองไม่ได้เกิดเฉพาะที่เนื้อเยื่อน้ำเหลืองเท่านั้น แต่สามารถเกิดขึ้นที่ตำแหน่งอื่นของร่างกายได้ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเด็กแบ่งได้เป็น 2 ชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยา คือ

1. Hodgkin lymphoma (HL)
2. Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

Hodgkin lymphoma

ช่วงอายุที่พบมักจะเป็นช่วงวัยรุ่นอายุ 15 ถึง 19 ปี และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง HL เกิดจาก B cell ที่มีกระบวนการ transformation และ signaling pathway ที่ผิดปกติ การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV)² ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติทั้งแบบ primary และ secondary immune deficiency จะพบว่าสัมพันธ์กับการเกิด HL ซึ่งมักมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ nodular sclerosis ปัจจุบันทางพันธุกรรมยังไม่พบความสัมพันธ์ชัดเจน แต่พบว่าญาติสายตรงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด HL สูงกว่าคนปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในพี่น้องของผู้ป่วย HL³ HL สามารถจำแนกตามลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1. Classical Hodgkin lymphoma (CHL) เซลล์ที่ผิดปกติใน CHL ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่ที่เป็น mononuclear cell เรียกว่า Hodgkin cell และเซลล์มะเร็งขนาดใหญ่ที่เป็น multinucleated cell แบ่งเป็นหลาย lobe ลักษณะคล้ายตานกฮูก (owl eyes) เรียกว่า Reed-Sternberg (RS) cell เมื่อตรวจด้วย immunohistochemistry พบว่าเซลล์มะเร็งให้ผลบวกต่อ cluster of differentiation (CD) 30, CD15 และ PAX5 ให้ผลลบต่อ CD45 และ marker ของ B cell ชนิดอื่น ๆ เช่น CD20 และ CD79a แบ่งเป็น 4 ชนิดย่อยตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่

1.1 Nodular sclerosis CHL เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก

1.2 Mixed cellularity CHL พบบ่อยเป็นอันดับสองเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มักจะพบการแพร่กระจายของโรคร่วมกับ B symptoms

1.3 Lymphocyte-rich CHL พบน้อยมากในเด็ก

1.4 Lymphocyte-depleted CHL พบน้อยมากในเด็ก และเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่แย่มาก มักจะพบการแพร่กระจายของโรคร่วมกับ B symptoms

2. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)) พบบ่อยละ 10 ของ HL ในเด็ก มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ คือ พบเซลล์ที่ผิดปกติ ซึ่งมีขนาดใหญ่และ nucle us มีลักษณะคล้ายเมล็ดข้าวโพดคั่วจึงมีชื่อเรียกว่า popcorn cell หรือ lymphocyte-predominant (LP) cell เมื่อตรวจด้วย immunohistochemistry LP cell จะให้ผลบวกต่อ CD20, CD45, CD79a และ PAX5 แต่ให้ผลลบต่อ CD3, CD15 และ CD30

อาการและอาการแสดง

1. อาการต่อมน้ำเหลืองโต พบบ่อยละ 90 และมักเป็นต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือกระดูกสันหลัง เช่น คอ หรือรักแร้⁴ การตรวจร่างกายมักจะไม่มีอาการอักเสบของก้อน ก้อนมีลักษณะแข็งและติดกับอวัยวะข้างเคียง ม้ามโตพบบ่อยละ 30

2. อาการตามระบบ (systemic symptom) เช่น ไข้เรื้อรัง (Cardarelli-Pel-Ebstein fever) อ่อนเพลีย น้ำหนักลด เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ร้อยละ 30 ถึง 40 ใน HL จะมีชื่อเรียกเฉพาะว่า B symptoms ซึ่งสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

3. อาการแสดงทางโลหิตวิทยา เช่น อาการซีด ซึ่งเกิดจากการที่ไขกระดูกถูกกดการทำงานจาก inflammatory cytokine พบได้บ่อยที่สุดร้อยละ 50 และพบ immune cytopenia ร้อยละ 5⁴

4. Paraneoplastic syndrome เชื่อว่าสาเหตุจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ที่มีรายงานพบในเด็ก พบได้หลายตำแหน่ง ดังนี้

4.1 Nephrotic syndrome พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ส่วนใหญ่เป็นชนิด minimal change nephrotic syndrome พบใน nodular sclerosis CHL⁵

4.2 Neurologic syndrome ได้แก่ limbic encephalitis, paraneoplastic cerebellar degeneration และ anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis^{6,7} นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด achalasia และ Holmes-Adie pupil⁸

4.3 ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี ได้แก่ vanishing bile duct syndrome และ idiopathic cholestasis ผู้ป่วยที่ความผิดปกติดังกล่าวมีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษา ซึ่งแตกต่างจาก vanishing bile duct syndrome จากสาเหตุอื่นที่มักจะมีการทำลายของ bile duct อย่างถาวร

4.4 ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ภาวะ hypercalcemia เนื่องจาก parathyroid hormone-related peptide ที่เพิ่มขึ้น

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยประกอบด้วย การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา ร่วมกับการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count อาจพบเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และ eosinophil สูง และซีดแบบ normochromic normocytic การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ acute phase reactant เช่น erythrocyte sediment rate (ESR) หรือ ferritin) รวมถึง lactate dehydrogenase (LDH) จะพบว่าสูงและสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และสามารถใช้ในการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาได้

2. การตรวจทางรังสีวินิจฉัย ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจตรวจทางรังสีวินิจฉัย ดังนี้

2.1 การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เพื่อหารอยโรคในทรวงอก ผู้ป่วยที่อัตราส่วนของก้อนในทรวงอกต่อขนาดทรวงอกมากกว่า 0.33 จะถือว่าเป็น bulky disease ซึ่งจะมีผลต่อการพยากรณ์โรค

2.2 การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan) ของคอ ทรวงอก และช่องท้อง

2.3 การตรวจทางรังสีแบบ functional scan ได้แก่ positron emission tomography/computed tomography scan (PET/CT scan) มีความจำเป็นในการวินิจฉัย การจัดระยะของโรค และการติดตามการรักษาเนื่องจากมีความไวสูงในการตรวจหารอยโรคในตำแหน่งต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรอยโรคที่ไม่ใช้ต่อมน้ำเหลือง เช่น ไชกระดูก^{9,10} และใช้ตรวจติดตามการรักษาได้ แต่ PET/CT scan มีโอกาสเกิด false positive ได้สูง ดังนั้นจึงควรใช้หลักฐานทางคลินิกอื่นประกอบด้วย ในสถาบันที่ไม่มี

PET/CT scan อาจพิจารณาใช้ functional scan ชนิดอื่นแทน เช่น gallium scan แต่มีความแม่นยำน้อยกว่า PET/CT scan

3. การตรวจทางพยาธิวิทยา ยังคงมีความสำคัญที่สุดในการวินิจฉัย การตัดชิ้นเนื้อตรวจทั้งก้อน (excisional biopsy) ยังเป็นการตรวจมาตรฐาน ส่วนการเจาะดูดชิ้นเนื้อ (fine needle aspiration; FNA) ไม่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่สงสัย HL เนื่องจากแปลผลยาก

การจัดระยะของโรค

การจัดระยะของโรคในปัจจุบันใช้ modified Ann Arbor staging ซึ่งใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่¹¹

การรักษา

การรักษา HL ในปัจจุบันขึ้นกับระยะ ความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาจากการตรวจรังสีวินิจฉัย เช่น ในผู้ป่วยที่มี B symptoms หรือผู้ป่วยที่มี bulky disease จะต้องการการรักษาที่เข้มข้นกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวแต่ระยะเท่ากัน Table 1 แสดง risk classification ใน Hodgkin lymphoma¹¹

การรักษาหลักประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดรวมกันร่วมกับรังสีรักษา ใน CHL และ NLPHL มีการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. การรักษา CHL

1.1 ยาเคมีบำบัด เนื่องจาก HL เป็นโรคที่พบในคนอายุน้อยและตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นจึงมีการดัดแปลงสูตรยา โดยมีจุดประสงค์ที่จะลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาในระยะยาว สำหรับในประเทศไทยใช้สูตรยา 2 สูตรตามความถนัดของแต่ละสถาบัน ได้แก่ doxorubicin, bleomycin, vinblastine และ dacarbazine (ABVD) และสูตรการรักษาตาม Children Oncology Group (COG) ของสหรัฐอเมริกา¹¹ ซึ่งประกอบด้วย doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide และ prednisolone โดยใช้การรักษาแบบ risk และ response adapted therapy แต่พบว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาสูตรที่ใช้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ เช่น ABVD มีผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาด้วยยาสูตรที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะในผู้ป่วยในระยะ III และ IV จึงควรเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดกรณีที่ให้ ABVD ในผู้ป่วยเด็ก¹²

Table 1 Risk classification ใน Hodgkin lymphoma¹¹

ความเสี่ยง	ระยะของโรค
ต่ำ	- ผู้ป่วยระยะ I หรือ II ที่ไม่มี B symptoms และไม่มี bulky disease - ผู้ป่วยระยะ I หรือ II ร่วมกับมีรอยโรคที่ extra lymphatic site หรือ B symptoms หรือ bulky disease
ปานกลาง	- ผู้ป่วยระยะ III หรือ IV ที่ไม่มี B symptoms
สูง	- ผู้ป่วยระยะ III หรือ IV ที่มี B symptoms

1.2 รังสีรักษา มีความพยายามที่ลดปริมาณรังสี และจำกัดขอบเขตของรังสีรักษา เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น มะเร็งทุติยภูมิ จากการรักษาในหลาย ๆ สถาบัน พบว่าอาจพิจารณาจัดรังสีรักษาในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด¹³ อย่างไรก็ตามรังสีรักษายังมีความจำเป็นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่ หรือตอบสนองไม่ดีต่อยาเคมีบำบัด

2. การรักษาผู้ป่วย NLPHL เนื่องจาก NLPHL มีการพยากรณ์โรคดี ในผู้ป่วยระยะ I และ II จึงมีความพยายามลดปริมาณยาและหลีกเลี่ยงการให้ยาในกลุ่ม alkylating agent โดยในการศึกษาใน COG พบว่าผู้ป่วยระยะ IA ที่ผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมดอาจจะไม่ต้องทำการรักษาเพิ่มเติม ส่วนผู้ป่วยระยะ IA ที่ผ่าตัดเอาก้อนออกได้ไม่หมด หรือระยะ IIA ที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด อาจจัดรังสีรักษาได้¹⁴ ในบางการศึกษาจะพิจารณาให้ยาสูตรอื่น ๆ ที่มีผลข้างเคียงไม่มาก เช่น cyclophosphamide vincristine และ prednisolone (CVP)¹⁵ หรือ vincristine, doxorubicin, methotrexate, และ prednisone (VAMP)¹⁶ อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561 ยังแนะนำให้ใช้การรักษาสูตรเดียวกับ CHL^{2,11}

การรักษาในผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับซ้ำ ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเข้มข้น ปัจจุบันสูตรที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกตาม EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group คือ ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine และ prednisolone¹⁷ หลังจากโรคสงบควรพิจารณาให้ autologous bone marrow transplantation¹⁸ โดยแนะนำให้ใช้ conditioning regimen ด้วย carmustine, etoposide, cytarabine และ melphalan (BEAM) และไม่แนะนำการใช้ total body irradiation ผู้ป่วยที่มีโรคกลับซ้ำนานกว่า 1 ปีหลังจากรักษา ร่วมกับไม่เคยได้รับรังสีรักษาหรือมีรอยโรคกลับซ้ำในตำแหน่งที่ไม่ได้รังสี และตอบสนองดีต่อการรักษาอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาโดยดเว้นการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ในปัจจุบันยังมีการใช้ยามุ่งเป้า (targeted therapy) ได้แก่ brentuximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD30 มีรายงานใช้ได้ใน CHL ที่ให้ผลบวกต่อ CD30¹⁹ โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด สูตรที่แนะนำในปัจจุบันคือ brentuximab และ bendamustine¹⁷ ใน NLPHL อาจพิจารณาให้ rituximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 สามารถทำให้โรคสงบได้และสามารถใช้เป็น bridging therapy ก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก การใช้ยาในกลุ่ม immunotherapy กลุ่มที่ยับยั้ง immune checkpoint ได้แก่ nivolumab และ pembrolizumab ยังมีข้อมูลไม่มาก อาจ

พิจารณาเมื่อไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือ brentuximab ผู้ป่วยที่มีโรคกลับซ้ำหลัง autologous stem cell transplantation อาจพิจารณา allogeneic stem cell transplantation เพื่อหวังผล graft versus lymphoma effect²⁰

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค HL ที่ไม่ดี ได้แก่ เพศชาย bulky disease โรคในระยะ IIB, IIIB หรือ IV ผู้ป่วยที่มี hemoglobin น้อยกว่า 11 ก./ดล. หรือ เม็ดเลือดขาวสูงกว่า 13,500 เซลล์/ลบ.มม.^{2,21} อัตรารอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 5 ปีโดยเฉลี่ยในทุกกลุ่มความเสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 85 ถึง 90^{22,23}

Non-Hodgkin lymphoma

NHL พบได้บ่อยกว่า HL ในแต่ละชนิดของ NHL จะพบที่ช่วงอายุที่แตกต่างกัน เช่น Burkitt lymphoma (BL) จะพบมากในเด็กอายุ 4 ถึง 9 ปี ส่วน NHL ชนิดอื่นมักพบในช่วงอายุเด็กโต ในเด็กแบ่งชนิดของ NHL เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ lymphoblastic lymphoma (LBL), mature B cell lymphoma และ large cell lymphoma จากการศึกษาในประเทศไทยโดย นพ. วรวุฒิ เชยประเสริฐ พบว่า BL และ T cell lymphoblastic lymphoma (T LBL) พบบ่อยที่สุดในเด็ก²⁴ อย่างไรก็ตามยังมีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิดที่เริ่มให้การวินิจฉัยมากขึ้นในผู้ป่วยเด็ก เช่น post-transplant lymphoproliferative disease หรือกลุ่ม pediatric follicular lymphoma ซึ่งจะมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น กลุ่ม NHL ในเด็กมีความหลากหลายของตัวโรค กลไกการเกิดโรคในแต่ละชนิดแตกต่างกัน

1. LBL พบเป็นชนิด T cell ร้อยละ 90 และมีส่วนน้อยเป็นชนิด B มีหลักฐานว่า gene profile ของ T LBL และ T ALL มีความแตกต่างกัน และความผิดปกติทาง cytogenetics ใน T และ B cell LBL ยังแตกต่างจากใน ALL

- Mature B cell lymphoma เกิดจาก mature B cell ที่เกิดความผิดปกติในกระบวนการ proliferation และ differentiation ใน BL พบความผิดปกติของยีน c-myc (MYC) ความผิดปกติที่พบบ่อยของ MYC ได้แก่ t(8;14)(q24;q32); IGH-MYC พบร้อยละ 80 นอกจากนี้ยังมี Burkitt-like lymphoma with 11q aberration ซึ่งพบความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 11 ที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เหมือนกับ BL แต่อาจจะไม่พบความผิดปกติของยีน c-myc ส่วน diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ในเด็กพบว่ามีความแตกต่างจากในผู้ใหญ่ พบว่าเซลล์เกิดจาก B cell germinal center มากกว่า activated B-cell และยังคงพบความผิดปกติของ MYC ร่วมด้วย ปัจจัยที่พบว่าเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิด mature B cell lymphoma ได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติทั้งแบบ primary และ secondary immune deficiency การติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะ EBV หลังติดเชื้อ ในผู้ที่มีความผิดปกติของ cytotoxic T cell จะไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ ทำให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ B cell จนเกิดโรค²⁵ นอกจากนี้การติดเชื้อ *Plasmodium falciparum* ยังเป็นปัจจัยเสริมทำให้ EBV กระตุ้นให้ B cell ผิดปกติเร็วขึ้นโดยกลไกการกดภูมิคุ้มกันของเชื้อ plasmodium ทำให้ B cell ติดเชื้อ EBV ง่ายขึ้น และกระตุ้นให้ DNA ของ B cell ผิดปกติ²⁶ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ BL ประกอบด้วย lymphoid cell ขนาดกลาง nucleus กลม nucleolus ขนาดเล็กเกาะที่ขอบ nucleus พบ tingible body macrophage กระจายอยู่ท่ามกลาง lymphoid cell ทำให้เกิดลักษณะที่เรียกว่า starry sky pattern เมื่อตรวจด้วยเทคนิค immunohistochemistry เซลล์มะเร็งให้ผลบวกต่อ CD20, CD10 และ CMYC แต่ให้ผลลบต่อ BCL2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ DLBCL จะพบ lymphoid cell ขนาดใหญ่ ที่ nucleus มีรูปร่างและขนาดต่างกัน chromatin จับเป็นก้อนหนา nucleolus ขนาดเล็ก เมื่อตรวจด้วยเทคนิค immunohistochemistry เซลล์มะเร็งให้ผลบวกต่อ CD20

2. Large cell lymphoma พบว่า anaplastic large cell lymphoma (ALCL) เป็นโรคที่พบบ่อยสุดใน large cell lymphoma เกิดจากความผิดปกติของ mature T cell ความผิดปกติของยีน anaplastic lymphoma kinase (ALK) พบร้อยละ 80 และ t(2;5)(p23;q35); *NPM-ALK* เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด immunophenotype ให้ผลบวกต่อ CD30 และอาจให้ผลบวกต่อ T cell marker ผู้ป่วยที่เป็น ALK-positive ALCL จะให้ผลบวกต่อ ALK-1 ด้วย

อาการและอาการแสดง

อาการของ NHL มักมีต่อมน้ำเหลืองโตหรืออาการแสดงของการกดเบียดของต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่โตอาจจะแตกต่างกัน ลักษณะของต่อมน้ำเหลืองมักจะมีลักษณะแข็ง (firm to hard consistency) อาจคลำได้เป็นก้อนติดกัน (matted node) ในผู้ป่วย NHL และ NHL ในแต่ละชนิดอาจมีต่อมน้ำเหลืองโตในตำแหน่งหรือมีอาการที่ต่างกัน ดังนี้

1. LBL ใน T cell LBL (T LBL) มักจะพบต่อมน้ำเหลืองโตในตำแหน่งต่อกระบังลม เช่น ช่องอก ผู้ป่วยอาจมีอาการหอบเหนื่อย แน่นหน้าอก โรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดปอดในระบบประสาทส่วนกลางพบร้อยละ 5 ส่วนผู้ป่วย B cell LBL พบตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองโตไม่จำเพาะ และอาจพบรอยโรคที่ผิวหนัง หรืออวัยวะภายในอื่น ๆ เช่น ตับ และกระดูก²⁷

2. Mature B cell lymphoma มีอาการทางคลินิกหลายรูปแบบ ได้ 3 รูปแบบ คือ

2.1 Burkitt lymphoma (BL)

2.1.1 Endemic BL ผู้ป่วยจะมีก้อนที่ทรวงอกเป็นอาการเด่นพบร้อยละ 60 และพบรอยโรคที่ระบบประสาทส่วนกลางได้บ่อย ไม่ค่อยพบรอยโรคในช่องท้องและไขกระดูก

2.1.2 Sporadic BL ผู้ป่วยมักจะมีก้อนในท้อง ผู้ป่วยบางรายมีลำไส้กลืนกัน (intussusception) หรืออาการคล้ายไส้ติ่งอักเสบ ส่วนใหญ่จะพบรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ ileocecal และพบโรคในไขกระดูกได้บ่อยกว่า endemic BL

2.1.3 Immunodeficiency-related BL พบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติทั้งแบบ primary และ secondary immune deficiency มีรอยโรคไม่จำเพาะ พบโรคหลอดเลือดในไขกระดูกและระบบประสาทส่วนกลางได้บ่อย

2.2 DLBCL จะพบรอยโรคในช่องท้องและ retroperitoneum ร้อยละ 60²⁸

2.3 PMBCL ผู้ป่วยจะมีก้อนในช่องอก ผู้ป่วยอาจมีอาการหอบเหนื่อย แน่นหน้าอก หรือมีอาการ SVCS

ในกลุ่ม mature B cell lymphoma ยังมีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบบ่อยแต่มีการดำเนินโรคที่แตกต่างจากในผู้ใหญ่ เช่น pediatric follicular lymphoma และ pediatric nodal marginal zone lymphoma ซึ่งมักจะมาด้วยอาการก้อนที่คอ มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าในผู้ใหญ่^{29,30}

3. Large cell lymphoma ในกลุ่มนี้ ALCL เป็นโรคที่พบบ่อยสุด ผู้ป่วยมักมีอาการตามระบบได้บ่อย เช่น ไข้ น้ำหนักลด hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นอาการนำของ ALCL พบร้อยละ 10 และผู้ป่วยบางรายจะมีรอยโรคที่ผิวหนังและกระดูก ส่วน PTCL ชนิดอื่น ๆ มีอาการแสดงที่หลากหลาย อาจจะมีอาการไข้เรื้อรัง หรือก้อนในอวัยวะภายใน มีบางโรคที่มักมีรอยโรคที่จำเพาะได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็น subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma จะพบรอยโรคแบบ subcutaneous nodule ที่ผิวหนัง และพบว่า HLH ร่วมด้วยได้บ่อย³¹ ผู้ป่วยที่เป็น extranodal NK/T cell lymphoma มักจะพบรอยโรคที่บริเวณจมูก หรือ nasal sinus ซึ่งในอดีตมีชื่อเรียกว่า lethal midline granuloma³²

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา

1. การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและการดูลักษณะของส่วนประกอบต่าง ๆ ในเลือด ผู้ป่วย LBL หรือ BL ที่มีโรคในไขกระดูกอาจพบเซลล์ผิดปกติจากการย้อม Wright stain ได้

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ LDH จะพบว่าสูง และสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี นอกจากนี้ยังสามารถใช้ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยที่สงสัย HLH ควรส่งตรวจ ferritin, triglyceride และ fibrinogen เพื่อวินิจฉัยแยกโรค

3. การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ การถ่ายภาพรังสีทรวงอกเพื่อหารอยโรคในทรวงอก และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก และช่องท้อง ยกเว้นใน T LBL อาจจะไม่จำเป็นต้องตรวจบริเวณช่องท้อง การตรวจทางรังสีแบบ functional scan ได้แก่ gallium scan และ PET/CT scan มีแนวโน้มที่จะใช้มากขึ้นเพื่อประเมินขอบเขตของโรค และใช้ในการติดตามผลการรักษา

4. การตรวจทางพยาธิวิทยา ไม่แนะนำให้ทำ FNA เนื่องจากอาจได้ข้อมูลไม่เพียงพอ ควรพิจารณาการตัดชิ้นเนื้อตรวจทั้งก้อน ในผู้ป่วย T LBL ที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) หรือผู้ป่วย BL ที่มีน้ำในช่องท้อง (ascites) ควรส่งย้อม Wright stain และ flow cytometry เนื่องจากอาจพบเซลล์มะเร็งและให้การวินิจฉัยได้ การตรวจไขกระดูกและตรวจน้ำไขสันหลังควรทำทุกรายเพื่อประเมินการแพร่กระจาย

การจัดระยะของโรค

การจัดระยะของโรคในปัจจุบันใช้ Murphy staging ซึ่งใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่³³ แต่การจัดระยะดังกล่าวไม่ค่อยมีผลต่อการ

วางแผนการรักษาใน NHL เนื่องจากการรักษา NHL แต่ละชนิดมีข้อที่กำหนดการรักษาที่แตกต่างกัน Table 2 แสดง risk classification ของ mature B cell lymphoma โดย ThaiPOG³³ และ Table 3 แสดง risk classification ของ anaplastic large cell lymphoma³³ อย่างไรก็ตาม risk classification ของ mature B cell lymphoma ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561 จะแตกต่างจาก risk classification ของ COG กล่าวคือผู้ป่วยที่มีโรคในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 25 จึงจะจัดว่าเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงตาม COG ผู้ป่วยที่มีโรคในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 25 จะจัดว่าเป็นกลุ่มความเสี่ยงปานกลางตาม COG²

การรักษา

การรักษา NHL นอกจากจะให้การรักษาที่จำเพาะแล้ว ยังต้องเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยด้วย เช่น tumor lysis syndrome, SVCS และ HLH สำหรับการรักษาของ NHL ประกอบด้วย

1. ยาเคมีบำบัด เป็นการรักษาหลักใน NHL แต่ละชนิดจะมีการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนี้

1.1 LBL ในทุกระยะยังคงใช้การรักษาเช่นเดียวกับ ALL โดยการให้ยา induction, consolidation, และ maintenance phase³⁴

Table 2 Risk classification ของ mature B cell lymphoma โดย ThaiPOG³³

ความเสี่ยง	รอยโรค
ต่ำ	- รอยโรคที่ผ่าตัดหมดระยะที่ I หรือระยะที่ II ในช่องท้อง
ปานกลาง	- รอยโรคที่ไม่เข้ากับความเสี่ยงต่ำ และความเสี่ยงสูง
สูง	- โรคในไขกระดูก หรือ ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ การพบเซลล์ผิดปกติจากตรวจน้ำไขสันหลัง รอยโรคในสมอง ไขสันหลัง หรือ parameningeal area และ cranial nerve palsy ที่ไม่ได้เกิดจากรอยโรคนอกสมอง

Table 3 Risk classification ของ anaplastic large cell lymphoma³³

ความเสี่ยง	รอยโรค
ต่ำ	- รอยโรคที่ผ่าตัดหมดระยะที่ I
ปานกลาง	- รอยโรคในระยะอื่น ๆ ที่ไม่เข้ากับความเสี่ยงต่ำร่วมกับทุกข้อต่อไปนี้ - ไม่พบรอยโรคที่ผิวหนัง - ไม่พบรอยโรคในช่องอก - ไม่พบรอยโรคในตับ ม้าม และปอด
สูง	- พบรอยโรคที่ผิวหนังโดยยืนยันจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ยกเว้นรอยโรคที่ผิวหนังบนต่อมน้ำเหลืองหรือรอยโรค isolated skin lesion - พบรอยโรคในช่องอก - พบรอยโรคที่ตับ โดยพบตับโตเกิน 5 ซม. จากการตรวจร่างกาย หรือพบก้อนในตับจากภาพรังสี - พบรอยโรคที่ม้ามโดยพบม้ามโตจากการตรวจร่างกาย หรือพบก้อนในม้ามจากภาพรังสี - พบรอยโรคที่ปอดโดยพบรอยโรคจากภาพรังสี

1.2 Mature B cell lymphoma ใน BL และ DLBCL การรักษาจะขึ้นกับ risk classification กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ จะได้รับยาเคมีบำบัด 2 ชุดโดยไม่ต้องให้ยาทางน้ำไขสันหลังและ rituximab กลุ่มความเสี่ยงปานกลางและกลุ่มความเสี่ยงสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด tumor lysis syndrome จึงมีการเริ่มให้ reduction phase หลังให้ยาในช่วง reduction จะมีการประเมินผลการรักษาโดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ถ้าก้อนมีขนาดเล็กน้อยกว่าร้อยละ 20 ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางจะปรับการรักษาเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง³⁵ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและสูง ประกอบด้วย methotrexate ขนาดสูง ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลังเพื่อป้องกันโรคแพร่กระจายในระบบประสาทส่วนกลางและ rituximab ส่วนใน PMBCL ยังไม่มีสูตรการรักษาที่เป็นมาตรฐานในเด็ก แต่มีการศึกษาว่า การใช้ dose-adjusted etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone และ rituximab (DA-EPOCH-R) เช่นเดียวกับในผู้ป่วยผู้ใหญ่อาจจะได้ผลเช่นเดียวกับในเด็ก³⁶ อย่างไรก็ตามในแผนการรักษาล่าสุดของประเทศไทยยังไม่ได้แนะนำให้ใช้ DA-EPOCH-R ใน PMBCL ส่วน pediatric follicular lymphoma และ pediatric nodal marginal zone lymphoma ที่ผ่าตัดออกได้หมดและไม่มีการแพร่กระจายอาจจะใช้วิธีการตรวจติดตามใกล้ชิดได้

1.3 ALCL ใช้สูตรการรักษาจาก AEIOF ACL 99³⁷ การรักษาขึ้นกับ risk classification โดยให้ยา 6 ชุด เนื่องจาก ALCL มีการแสดงออกของ CD30 ที่ผิวเซลล์จึงมีการใช้ยา brentuximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD30 มาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดตั้งแต่แรกของการรักษา และมีแนวโน้มว่าอาจจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย ALCL³⁸ อย่างไรก็ตามในแผนการรักษาล่าสุดของประเทศไทยยังไม่ได้แนะนำให้ใช้ brentuximab ตั้งแต่แรกใน ALCL ส่วน PTCL ยังไม่มีแผนการรักษาเฉพาะ มีการศึกษาว่าใช้การรักษาแบบ ALL³⁹ หรือ ALCL⁴⁰ อาจจะได้ผลดี ยกเว้นในกลุ่มที่เป็น subcutaneous panniculitis like-T cell lymphoma อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย cyclosporine ร่วมกับ prednisone³¹ การทำปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่โรคสงบครั้งแรกยังไม่มีข้อสรุปใน PTCL แต่อาจจะมีประโยชน์ในบางชนิดของ PTCL เช่น hepatosplenic T cell lymphoma และ angioimmunoblastic T cell lymphoma⁴¹

การรักษาในผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับซ้ำ ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเข้มข้น หลังจากโรคสงบพิจารณาให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ยาที่ใช้ทำให้โรคสงบใน LBL สามารถพิจารณาใช้ยาเช่นเดียวกับ ALL ใน BL และ DLBCL ยาที่นิยมใช้ ได้แก่ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น ifosfamide, carboplatin และ etoposide (ICE) ซึ่งจะได้ผลดีในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้ rituximab มาก่อน⁴² ใน ALCL นิยมใช้ cytarabine ขนาดสูงร่วมกับ dexamethasone และ vinblastine

การใช้ยามุ่งเป้าเริ่มมีบทบาทมากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดต่อยาเคมีบำบัด และใช้เป็น bridging therapy ก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก ได้แก่ brentuximab และ crizotinib ซึ่งเป็น kinase inhibitor ต่อ ALK มีรายงานว่าได้ผลใน ALCL⁴³ ใน BL ยาที่มีรายงานว่าใช้ได้ผล ได้แก่ ibrutinib ซึ่งเป็น Bruton's tyrosine kinase inhibitor⁴⁴ และ blinatumomab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD19⁴⁴ ยามุ่งเป้ามีราคาแพงทำให้ผู้ป่วยในประเทศไทยยังเข้าถึงยากได้ลำบากจึงมีใช้ในบางสถาบัน

การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกใน NHL พบว่า allogeneic bone marrow transplantation ใน LBL และ ALCL มีประสิทธิภาพดีกว่า autologous bone marrow transplantation^{41,45,46} ส่วนใน BL ยังไม่มีข้อมูลมากพอว่า allogeneic bone marrow transplantation เหนือกว่า autologous bone marrow transplantation

การพยากรณ์โรค

1. LBL ยังไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ชัดเจน อายุ และระยะของโรค ไม่ได้มีผลต่อการพยากรณ์โรคใน LBL^{47,48}
2. BL ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ LDH สูงเกิน 2 เท่าของค่าปกติ รอยโรคในไขกระดูกและสมอง⁴⁹ แต่หลังจากการใช้ยา rituximab ในสูตรการรักษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีและไม่มียโรคในไขกระดูกและสมองใกล้เคียงกัน⁵⁰
3. ALCL ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ CD3 ให้ผลลบ ALK-1 ให้ผลลบ มีรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางและไขกระดูก ผู้ป่วยที่มีผลพยากรณ์วิทยาแบบ small cell/lymphohistiocytic และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีในระยะแรก⁵¹
4. LBL มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 4 ปีร้อยละ 85⁴⁷ BL มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 3 ปีร้อยละ 93⁵⁰ ALCL มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 10 ปีร้อยละ 76⁵¹

เอกสารอ้างอิง

- Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai pediatric oncology group. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:2215-20.
- Jitsupa Treetipsatit, Jassada Buaboonnam. Lymphoma. In: Jassada Buaboonnam, editor. *Pediatric Oncology*. Bangkok: PrintAble. 2021:87-112.
- Kharazmi E, Fallah M. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*. 2015;126:1990-5.
- Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009;15:124-8.
- Farruggia P, Trizzino A, Maringhini S, Grigoli A, Sapia C, D'Alessandro M, et al. Hodgkin lymphoma and nephrotic syndrome in childhood. *Indian J Pediatr*. 2010;77:1147-9.
- Juneja M, Kaur S, Mishra D, Jain S. Ophelia syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis. *Indian Pediatr*. 2015;52:335-6.
- Alavi S. Paraneoplastic neurologic syndromes in children: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2013;7:6-14.
- Srinivasan A, Satish G, Scott JX, Madhavan R, Sathiyasekaran M. Two Uncommon Paraneoplastic Neurological Syndromes in a Child With Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:473-5.
- Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Ann Hematol*. 2016;95:1-9.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-68.
- Thai Pediatric Oncology Group. Hodgkin Lymphoma. In: Surapon Wiangnon, Piti Techavichit, editor. *National protocol in childhood oncology 2018*. Bangkok: Sahamitr Printing & Publishing Company Limited. 2018:145-72.
- Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE, Chen L, Hong F, Smith SM, et al. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: an adult intergroup (E2496) and children's oncology group (COG AHOD0031) comparative analysis. *Cancer*. 2018;124:136-44.
- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr*. 2003;215:139-45.
- Appel BE, Chen L, Buxton AB, Hutchison RE, Hodgson DC, Ehrlich PF, et al. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016;34:2372-9.
- Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Leblanc T, Hayward J, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer*. 2012;48:1700-6.
- Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2012;307:2609-16.
- Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernández-Teijeiro A, Balwiercz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020;4:e329.
- Horton TM, Drachtman RA, Chen L, Cole PD, McCarten K, Voss S, et al. A phase 2 study of bortezomib in combination with ifosfamide/vinorelbine in paediatric patients and young adults with refractory/recurrent Hodgkin lymphoma: a children's oncology group study. *Br J Haematol*. 2015;170:118-22.
- Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, Llort A, Beishuizen A, Daw S, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5:e450-61.
- Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood*. 2009;114:2060-7.
- Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:2026-33.
- Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28:3680-6.
- Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Spoto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114:2051-9.
- Choeprasert W, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Lerthammakiat S, Hongeng S. Pediatric non-Hodgkin lymphoma: characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. *Pediatr Int*. 2019;61:49-57.
- Pannone G, Zamparese R, Pace M, Pedicillo MC, Cagiano S,

- Somma P, et al. The role of EBV in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: an Italian hospital based survey. *Infect Agent Cancer*. 2014;9:34.
26. Thorley-Lawson D, Deitsch KW, Duca KA, Torgbor C. The link between *Plasmodium falciparum* malaria and endemic Burkitt's lymphoma-new insight into a 50-year-old enigma. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005331.
 27. Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, Girard S, Laureys G, Pacquement H, et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol*. 2011;152:441-51.
 28. Miles RR, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Lones MA, Terrier-Lacombe MJ, et al. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:369-74.
 29. Verma A, Pan Z. Pediatric-type follicular lymphoma. *Hum Pathol Rep*. 2022;27:300590.
 30. Koo M, Ohgami RS. Pediatric-type Follicular Lymphoma and Pediatric Nodal Marginal Zone Lymphoma: Recent Clinical, Morphologic, Immunophenotypic, and Genetic Insights. *Adv Anat Pathol*. 2017;24:128-35.
 31. Chaweephisal P, Sosoithikul D, Polprasert C, Wananukul S, Seksarn P. Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome in Children and Its Essential Role of HAVCR2 Gene Mutation Analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43:e80-4.
 32. Zhen Z, Huang H, Lin T, Li Z, Zhen X, Xia Z, et al. Comparison of chemotherapy with or without asparaginase for extranodal nasal NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28901..
 33. Thai Pediatric Oncology Group. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Surapon Wiangnon, Piti Techavichit, editor. National protocol in childhood oncology 2018. Bangkok: Sahamitr Printing & Publishing Company Limited. 2018:145-72.
 34. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the children's oncology group. *Br J Haematol*. 2013;162:792-801.
 35. Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109:2773-80.
 36. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, artlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017;179:739-47.
 37. Mori T, Fukano R, Saito A, Takimoto T, Sekimizu M, Nakazawa A, et al. Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1). *Rinsho Ketsueki*. 2014;55:526-33.
 38. Lowe EJ, Reilly AF. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood*. 2021;137:3595-603.
 39. Windsor R, Stiller C, Webb D. Peripheral T-cell lymphoma in childhood: population-based experience in the United Kingdom over 20 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:784-7.
 40. Kontny U, Oschlies I, Woessmann W, Burkhardt B, Lisfeld J, Salzburg J, et al. Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents-a retrospective analysis of the NHL-BFM study group. *Br J Haematol*. 2015;168:835-44.
 41. Attarbaschi A, Abla O, Arias Padilla L, Beishuizen A, Burke GAA, Brugières L, et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: a consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28416.
 42. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:177-81.
 43. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG, Fox E, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2017;35:3215-21.
 44. Burke GAA, Beishuizen A, Bhojwani D, Burkhardt B, Minard-Colin V, Norris RE, et al. Ibrutinib plus CIT for R/R mature B-NHL in children (SPARKLE trial): initial safety, pharmacokinetics, and efficacy. *Leukemia*. 2020;34:2271-5.
 45. Knörr F, Brugières L, Pillon M, Zimmermann M, Ruf S, Attarbaschi A, et al. Stem cell transplantation and vinblastine monotherapy for relapsed pediatric anaplastic large cell lymphoma: results of the international, prospective ALCL-relapse trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3999-4009.
 46. Gross TG, Hale GA, He W, Camitta BM, Sanders JE, Cairo MS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:223-30.
 47. Hayashi RJ, Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Chen Z, Wood BL, et al. Successful outcomes of newly diagnosed T lymphoblastic lymphoma: results from children's oncology group AALL0434. *J Clin Oncol*. 2020;38:3062-70.
 48. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without

- local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95:416-21.
49. Cairo MS, Spoto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol*. 2012;30:387-93.
50. Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med*. 2020;382:2207-19.
51. Mussolin L, Le Deley M-C, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: long term results of the international ALCL99 trial. *Cancers*. 2020;12:2747.

