

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความตรงของแบบจำลองการพยากรณ์โรคแบบต่างๆ ในการทำนายผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Peripheral T-Cell Lymphoma

อานูภาพ เลชะกุล จินฉา ประเสริฐบุญชัย และ จักราวดี จุฬามณี

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

บทนำ โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด peripheral T-cell lymphoma (PTCL) ประกอบด้วยกลุ่มย่อยที่หลากหลายและผลการรักษาแตกต่างกันในแต่ละชนิด โรค PTCL มีความชุกในแถบกลุ่มประเทศเอเชียมากกว่าในกลุ่มประเทศตะวันตก ได้มีการใช้แบบจำลองการพยากรณ์โรคได้แก่ International Prognostic Index (IPI), Prognostic Index for T-Cell lymphoma (PIT) และ International Peripheral T-Cell Lymphoma Project score (IPTCLP) เพื่อทำนายผลการรักษาในผู้ป่วย PTCL **วัตถุประสงค์** เพื่อประเมินความตรงของแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบดังกล่าว และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ **วัสดุและวิธีการ** ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL ตาม WHO classification 2008 ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2544 ถึงธันวาคม 2557 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการคำนวณคะแนนของแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ คือ IPI, PIT และ IPTCLP เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ (complete response) และการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มความเสี่ยง **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยจำนวน 182 ราย (ผู้ชาย 128 ราย ผู้หญิง 54 ราย) มีอายุเฉลี่ย 53 ปี (พิสัย 15-89 ปี) แบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ สามารถทำนายผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยโรค PTCL ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk) จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมดีกว่ากลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk) แบบจำลองการพยากรณ์โรค IPICPL สามารถจำแนกการพยากรณ์โรคได้ดีกว่าอีกสองแบบ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ สภาพของผู้ป่วยตามคะแนน Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ที่สูง จำนวนเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 150,000 ตัว/ลบ.มม. และการมีรอยโรคในไขกระดูก **สรุป** แบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยโรค PTCL แต่ละกลุ่มได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ IPTCLP เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าแบบ IPI และ PIT อย่างไรก็ตาม ควรมีการสร้างแบบจำลองการพยากรณ์โรคโดยใช้ข้อมูลปัจจัยการพยากรณ์โรคจากผู้ป่วยในการศึกษารุ่นนี้ต่อไป

คำสำคัญ ● Peripheral T-cell lymphoma ● Prognostic models ● Validity ● Outcome

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560;27:35-43.

ได้รับต้นฉบับ 17 สิงหาคม 2559 รับลงตีพิมพ์ 1 มีนาคม 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.อานูภาพ เลชะกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา 90110
arnuparp.l@gmail.com

Original Article

The Validity of Various Prognostic Models for Predicting the Outcome in Peripheral T-Cell Lymphoma

Arnuparp Lekhakula M.D., M.S., Jinda Prasertboonchai M.D. and Jakrawadee Julamanee M.D.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Abstract:

Background: Peripheral T-Cell lymphomas (PTCLs) are a heterogeneous group of lymphomas with different outcomes and are more prevalent in Asian than in Western countries. International Prognostic Index (IPI), Prognostic Index for T-Cell lymphoma (PIT) and International Peripheral T-Cell Lymphoma Project score (IPTCLP) were proposed to predict clinical outcome for PTCLs. The objectives of this study were to validate these three models and identify the prognostic factor associated with overall survival of Thai patients with PTCLs in Songklanagarind Hospital. **Materials and Methods:** The retrospective study of adult patients with age ≥ 15 years old and with a diagnosis with PTCLs according to WHO classification 2008 in Songklanagarind Hospital from January 2001 to December 2014 was performed. Prognostic scores regarding IPI, PIT and IPTCLP were calculated. Complete response (CR) rate and overall survival (OS) were analyzed using different prognostic models. **Result:** In all, 182 patients were recruited (128 males, 54 females). Median age was 53 years (range 15-89 years). IPI, PIT and IPTCLP could significantly predict both CR rate and OS in patients with PTCLs. CR rate, as well as OS, in the lower risk group was better than in the higher risk group. IPTCLP provided more discrimination among prognostic groups than the other two models. Independent prognostic predictors associated with shorter survival in this study included poor ECOG score, platelets $< 150 \times 10^9/L$ and bone marrow involvement. **Conclusion:** All three prognostic models demonstrated predictive significance on CR rate and OS of our patients with PTCLs. And IPTCLP presented the best model. Further, a new model will be proposed based on independent prognostic factors derived from our patients.

Keywords : ● Peripheral T-cell lymphoma ● Prognostic models ● Validity ● Outcome

J Hematol Transfus Med 2017;27:35-43.

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Peripheral T-Cell lymphoma (PTCL) ประกอบด้วยกลุ่มย่อยหลากหลายแบ่งตามลักษณะของเนื้อเยื่อ^{1,2} และมีผลการรักษาที่แตกต่างกัน พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin lymphoma (NHL) ในประเทศกลุ่มตะวันตก ในขณะที่ประเทศกลุ่มเอเชียรวมถึงประเทศไทยจะมีความชุกที่สูงกว่า คิดเป็นประมาณร้อยละ 15-20 ซึ่งเป็นผลจากพันธุกรรมและปัจจัยแวดล้อมที่แตกต่างกัน การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL จะดีกว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ชนิด B-cell

มีการศึกษาหลายชิ้นที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL การศึกษาดังกล่าวมีการใช้คะแนนการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันในการจำแนกผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยง (risk score) ในปัจจุบันแบบจำลองการพยากรณ์โรค (prognostic model) ที่ใช้กันอยู่อย่างแพร่หลาย ได้แก่ International Prognostic Index (IPI), Prognostic Index for T-Cell Lymphoma (PIT), International Peripheral T-Cell Lymphoma Project score (IPTCLP) ดังแสดงใน Table 1 International Prognostic Index (IPI) เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งเป็นการศึกษาของ International Non-Hodgkin Lymphoma Prognosis Factors Project³ จากประเทศสหรัฐอเมริกา ยุโรป และแคนาดา ระหว่าง ค.ศ. 1982-1987 แบบพยากรณ์โรคประกอบด้วยปัจจัย 5 อย่าง ได้แก่ (1)

อายุ (2) สภาพของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG (3) ระดับ LDH (4) การมีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง และ (5) ระยะของโรคตาม Ann Arbor stage แต่ข้อจำกัดของ IPI นั้น ส่วนใหญ่กลุ่มประชากรที่นำเข้าสู่การศึกษาเป็นโรคกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell ทำให้ข้อจำกัดในการนำมาใช้เพื่อประเมินผู้ป่วยกลุ่ม PTCL จนใน ค.ศ. 1997 ได้มีการศึกษาของ The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project⁴ ที่นำคะแนน IPI ไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่ม PTCL ก็พบว่าคะแนน IPI สามารถจำแนกผู้ป่วยกลุ่ม PTCL ได้เช่นกัน ในปี ค.ศ. 2004 กลุ่มศึกษาจากประเทศอิตาลี⁵ (Intergruppo Italiano Linfomi) เสนอแบบจำลองการพยากรณ์โรค Prognostic Index for PTCL-U (PIT) เพื่อใช้ในการประเมินผู้ป่วยกลุ่ม PTCL, unspecified โดยได้แบบจำลองการพยากรณ์โรคซึ่งคำนวณจากปัจจัย 4 อย่าง ได้แก่ (1) อายุ (2) สภาพของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG (3) ระดับ LDH และ (4) การมีรอยโรคในไขกระดูก สำหรับ International Peripheral T-Cell Lymphoma Project score⁶ (IPTCLP) เป็นการศึกษาผู้ป่วย PTCL จากอเมริกาเหนือ ยุโรปและเอเชีย ได้เสนอแบบจำลองการพยากรณ์โรค โดยคำนวณจากปัจจัย 3 อย่าง ได้แก่ (1) อายุ (2) สภาพของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG และ (3) จำนวนเกล็ดเลือด

Gutierrez-Garcia G และคณะ⁷ ได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบในผู้ป่วย PTCL จำนวน 121 ราย โดยประเมินจากอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ (complete response rate) การรอดชีวิตปลอดการลุกลามของโรค (progression free survival)

Table 1 Different prognostic models for PTCL

Factor	IPI	PIT	IPTCLP
Age (≤ 60 vs. > 60)	X	X	X
ECOG (≤ 1 vs. > 1)	X	X	X
LDH (normal vs. high)	X	X	
Ann Arbor stage (I-II vs. III-IV)	X		
Extranodal involvement (< 2 vs. ≥ 2 sites)	X		
BM involvement (negative vs. positive)		X	
Platelet count (≤ 150 vs. $> 150 \times 10^9/L$)			X
Risk group	0-1, low 2, low-intermediate 3, high-intermediate 4-5, high	1, low 2, low-intermediate 3, high-intermediate 4, high	0, low 1, low-intermediate 2, high-intermediate 3, high

IPI, International Prognostic Index; PIT, Prognostic Index for PTCL-U; IPTCLP, International Peripheral T-cell Lymphoma Project; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, Lactate Dehydrogenase

อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) พบว่าแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ สามารถจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงได้ IPI เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่สามารถใช้ในการทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ได้ ในขณะที่ PIT เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในการทำนายระยะเวลาการรอดชีวิตปลอดการลุกลามของโรคหลังการรักษา และ IPTCLP เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในการทำนายอัตราการรอดชีวิต นอกจากนี้ H-N Lin และคณะ⁸ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็น PTCL จำนวน 176 ราย พบว่า IPI เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในการทำนายอัตราการเสียชีวิตตอนต้น (early mortality rate) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความตรง (validity) ของแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ (IPI, PIT และ IPTCLP) ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ นอกจากนี้เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นแบบเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL โดยใช้ผลชิ้นเนื้อ ตาม WHO classification 2008 ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2544 และธันวาคม พ.ศ. 2557 เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ได้แก่ อายุ เพศ ผลการตรวจร่างกาย คะแนน ECOG ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) ในซีรัม ผลการเจาะตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration และ bone marrow biopsy) การตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินระยะของโรคตาม Ann Arbor staging (เช่น ภาพรังสีทรวงอก ภาพรังสีคอมพิวเตอร์ของศีรษะ คอ ทรวงอกและช่องท้อง เป็นต้น) การรักษาที่ได้รับ และผลการรักษาของผู้ป่วย การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาตามจริยธรรมและอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ตามหนังสือหมายเลข 57-024-14-1 ลงวันที่ 20 มกราคม 2557

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยดังกล่าวจะนำไปคำนวณเป็นคะแนนตามแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ (IPI, PIT และ IPTCLP) และนำไปวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ (Complete response rate) และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (Overall survival rate)

การตอบสนองต่อการรักษา จำแนกเป็น การตอบสนองแบบสมบูรณ์ (Complete remission, CR) - ไม่สามารถตรวจพบรอยโรคของมะเร็งหลังจากให้การรักษา การตอบสนองบางส่วน (Partial response, PR) - ขนาดของก้อนมะเร็งเล็กลงอย่างน้อยร้อยละ 50 โรคเสถียร (Stable disease, SD) - ขนาดของก้อนมะเร็งเท่าเดิมก่อนการรักษา หรือโตขึ้นไม่เกินร้อยละ 25 และโรคลุกลาม (Progressive disease, PD) - ขนาดก้อนของมะเร็งโตขึ้น หรือมีก้อนมะเร็งตำแหน่งใหม่เพิ่มขึ้น สำหรับอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival rate, OS) ประเมินจากจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่เป็นโรคที่รอดชีวิตเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละช่วงเวลา

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS statistic version 17 เปรียบเทียบหรือหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลชนิดนับ โดยใช้การทดสอบ chi-square เปรียบเทียบข้อมูลชนิดต่อเนื่องระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้การทดสอบ Mann-Whitney การวิเคราะห์การรอดชีวิต (survival analysis) ใช้วิธี Kaplan-Meier method เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตระหว่างกลุ่มโดยใช้ log rank test การวิเคราะห์ multivariate analysis ใช้วิธี Cox proportion hazards model พิจารณาความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 182 ราย เป็นผู้ชาย 128 ราย และผู้หญิง 54 ราย คิดเป็นอัตราส่วนผู้ชายต่อผู้หญิงเท่ากับ 2.37 ต่อ 1 มีฐานของอายุ เท่ากับ 53 ปี (พิสัย 15-89 ปี) ผู้ป่วยจะมีรอยโรคตามอวัยวะต่างๆ ดังแสดงใน Table 2 ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ผิวหนังและเนื้อเยื่อพุง (ร้อยละ 35.7) ต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 25.8) และโพรงจมูก (ร้อยละ 14.3) การกระจายของจุลพยาธิวิทยาตาม Figure 1 ชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ PTCL, NOS คิดเป็นร้อยละ 34

Table 2 Organ involvement among 182 patients with PTCL

Organ	Number (%)
Skin and connective tissues	65 (35.7)
Lymph node	47 (25.8)
Nasal cavity	26 (14.3)
Bone marrow	21 (11.5)
Tonsils and Waldeyer ring	10 (5.5)
Gastrointestinal tract	5 (2.7)
Liver	3 (1.6)
Other	5 (2.7)

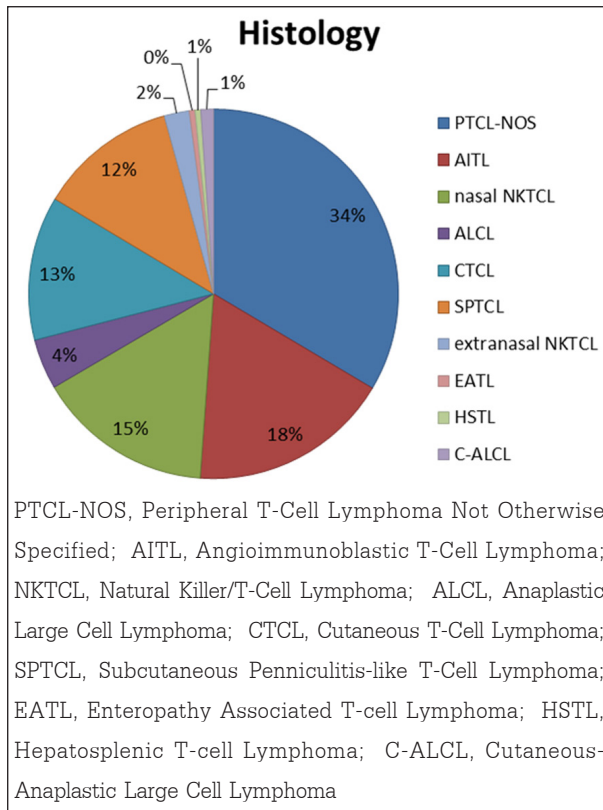


Figure 1 Distribution of histopathology of 182 patients with PTCL

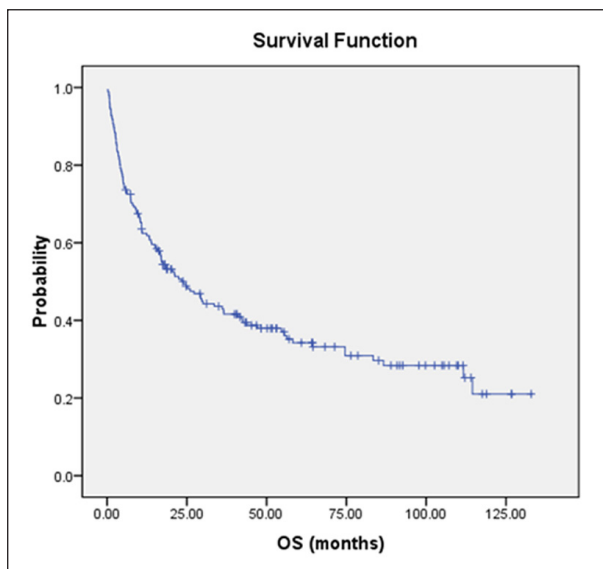


Figure 2 Overall survival of 182 patients with PTCL

คุณลักษณะของผู้ป่วย การรักษาที่ได้รับ และผลการรักษา สรุปได้ใน Table 3

เมื่อพิจารณาถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรค PTCL พบว่า มัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (median overall survival) เท่ากับ 23.9 เดือน ดัง Figure 2 โดยมัธยฐานของระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย (median follow up time) เท่ากับ 18 เดือน

Table 3 Main characteristics at diagnosis, treatment regimens and outcomes of 182 patients with PTCL

Age	
Median (range), in years	53 (15-89)
> 60 years, n(%)	63 (34.6)
Sex, n (%)	
Female	54 (29.7)
Male	128 (70.3)
Performance status, n (%)	
ECOG ≥ 2	23 (12.6)
B symptoms, n (%)	91 (50.0)
Ann Arbor stage III-IV, n (%)	88 (48.4)
Extranodal involvement ≥ 2 sites, n (%)	41 (28.1)
BM involvement, n (%)	42 (23.5)
High serum LDH, n (%)	116 (63.7)
Platelet count $< 150 \times 10^9/L$, n (%)	19 (10.4)
Chemotherapy regimen, n (%)	
None	27 (14.8)
CHOP	120 (65.9)
Hyper CVAD	1 (0.5)
Others	34 (18.7)
Result of treatment, n (%)	
Overall response	103 (69.6)
Complete response	70 (47.3)
Partial response	33 (22.3)
Stable disease	5 (3.4)
Progression of disease	40 (27.0)
Salvage chemotherapy, n (%)	60 (33.5)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, Lactate Dehydrogenase; CHOP, combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone; Hyper CVAD, combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone (including methotrexate and cytarabine)

เมื่อคำนวณคะแนนตามแบบจำลองพยากรณ์โรค พบว่าส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มเสี่ยง low และ low-intermediate แต่สัดส่วนจะแตกต่างกันดัง Table 4 โดยคิดเป็นร้อยละ 60.3, 62.1 และ 91.9 เมื่อใช้แบบจำลอง IPI, PIT และ IPTCLP ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (CR rate) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (OS rate) พบว่า คะแนนการพยากรณ์โรคจากแบบจำลองการพยากรณ์ทั้ง 3 แบบสามารถทำนายอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยแบบจำลองที่สามารถทำนายได้ดี คือ IPTCLP, IPI และ PIT ตามลำดับ โดยที่มีค่า $p < 0.001, 0.004,$

Table 4 CR rate and OS according to the different prognostic scores and its distribution

Prognostic score	N (%)	CR, n (%)	Median OS (months)
Whole group	148 (100)*	70 (47.3)	
IPI			
L (Score 0-1)	65 (43.9)	44 (29.7)	64.4
LI (Score 2)	39 (26.4)	12 (8.1)	17
HI (Score 3)	33 (22.3)	10 (6.8)	10.8
H (Score 4-5)	11 (7.4)	4 (2.7)	9
P value		0.004	< 0.001
PIT			
L (Score 0)	32 (21.6)	25 (16.9)	58.2
LI (Score 1)	60 (40.5)	28 (18.9)	54.7
HI (Score 2)	43 (29.1)	14 (9.5)	10.8
H (Score 3-4)	13 (8.8)	3 (2.0)	9
P value		0.017	< 0.001
IPTCLP			
L (Score 0)	86 (58.1)	47 (31.8)	54.7
LI (Score 1)	50 (33.8)	19 (12.8)	16.8
HI (Score 2)	11 (7.4)	4 (2.7)	4
H (Score 3)	1 (0.7)	0 (0.0)	11
P value		< 0.001	< 0.001

*Number of patients receiving chemotherapy and evaluated

IPI, International Prognostic index; PIT, Prognostic Index for T-cell lymphoma; IPTCLP, International Peripheral T-Cell Lymphoma Project Score; L, low; LI, low-intermediate; HI, high-intermediate; H, high

0.017 ตามลำดับ นอกจากนี้แบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ ยังสามารถใช้ในการทำนายอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยตามความเสี่ยงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ดัง Table 4 และ Figure 3

เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยมาศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยการวิเคราะห์แบบ univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาของการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อายุ สภาวะของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG จำนวนรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ระยะของโรค B symptom ระดับ LDH ในซีรัม จำนวนเกล็ดเลือด และรอยโรคในไขกระดูก แต่เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาของการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญจะเหลือเพียง 3 อย่าง คือ (1) สภาวะของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG (2) จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 ตัว/ลบ.มม. และ (3) รอยโรคในไขกระดูก ดัง Table 5

วิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL ส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยเพศชายวัยกลางคน สภาวะผู้ป่วยค่อนข้างดี มักมีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ที่พบบ่อยได้แก่ ผิวหนัง และโพรงจมูก พบรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเพียงประมาณร้อยละ 25 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม ประมาณร้อยละ 70 โดยมีอัตราตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ ร้อยละ 47 การพยากรณ์โรคไม่ดี มีหลักฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม เท่ากับ 24 เดือน

ได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนาแบบจำลองการพยากรณ์โรคเพื่อประเมินผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL หลายแบบ แบบที่ได้มีการอ้างอิงและใช้กันบ่อยได้แก่ IPI, PIT และ IPTCLP โดย IPI ประกอบด้วยปัจจัย 5 อย่าง (อายุ สภาพของผู้ป่วยประเมินตามคะแนน ECOG ระดับ LDH ในซีรัม การมีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ระยะของโรคตาม Ann Arbor stage) PIT ประกอบ

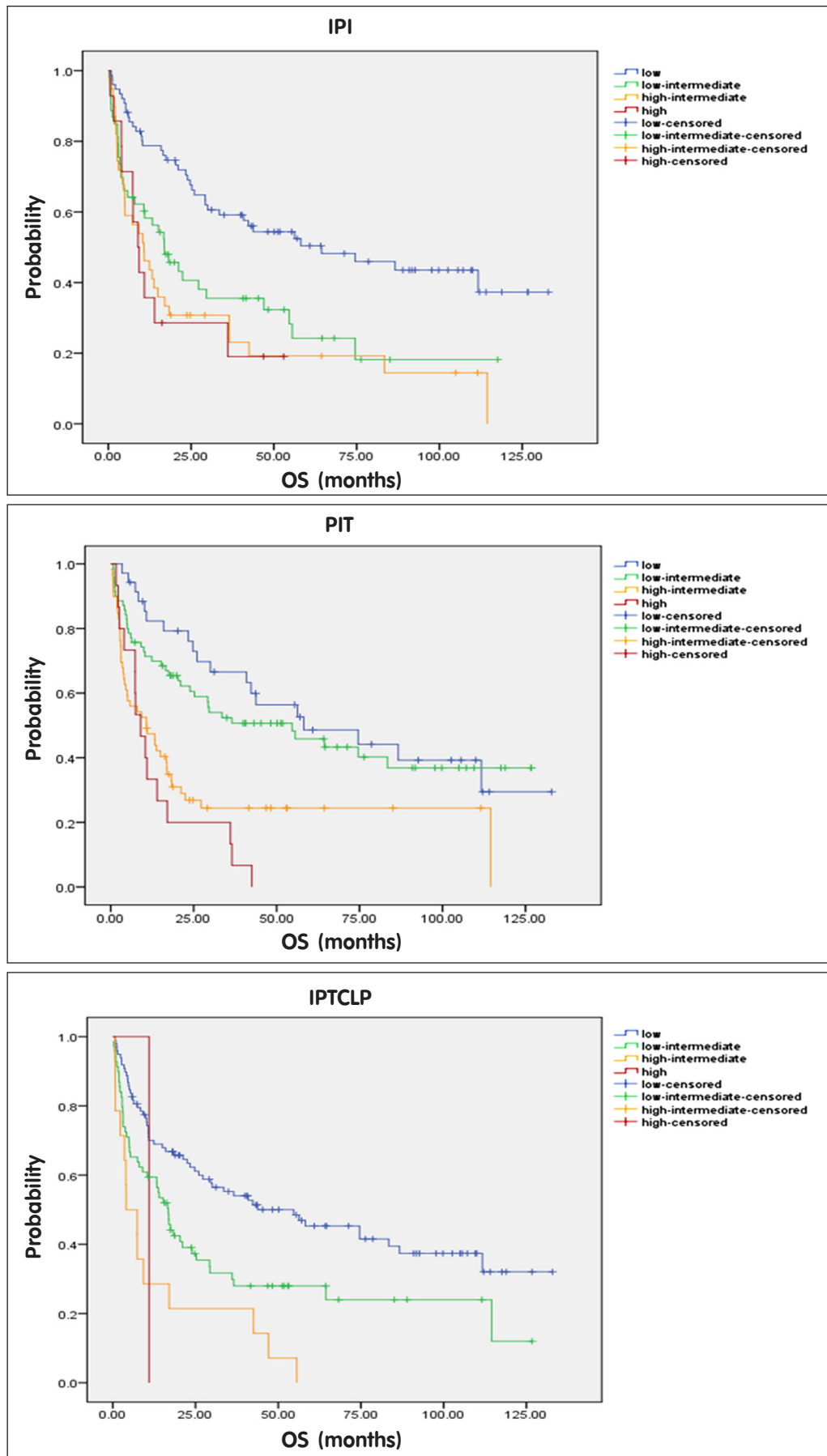


Figure 3 Overall survival of patients with PTCL according the different scores: IPI, International Prognostic Index; PIT, Prognostic Index for T-cell lymphoma; IPTCLP, International Peripheral T-Cell Lymphoma Project Score

Table 5 Univariate and multivariate analyses of factors affecting overall survival of patients with PTCL

Factor	Univariate analysis	Multivariate analysis		
		Wald statistics	p	Hazard ratio (95%CI)
Age (≤ 60 vs. > 60 years)	$p = 0.013$	1.587	0.208	1.375 (.838, 2.259)
Performance status (ECOG ≤ 1 vs. > 1)	$p < 0.001$	9.311	0.002	2.505 (1.389, 4.520)
Extranodal involvement (< 2 vs. ≥ 2 sites)	$p = 0.011$	.637	0.425	1.297 (.635, 2.455)
Ann Arbor stage (I-II vs. III-IV)	$p = 0.002$	.213	0.645	1.202 (.550, 2.629)
B symptom (no vs. yes)	$p = 0.001$	.001	0.972	.972 (.521, 1.965)
Serum LDH (normal vs. high)	$p = 0.018$	.873	0.350	1.321 (.737, 2.369)
Platelet count (≤ 150 vs. > 150 x 10 ⁹ /L)	$p = 0.001$	5.308	0.021	2.182 (1.124, 4.238)
BM involvement (negative vs. positive)	$p = 0.010$	4.264	0.039	2.022 (1.036, 3.943)

ด้วยปัจจัย 4 อย่าง (อายุ สภาพของผู้ป่วยประเมินตามคะแนน ECOG ระดับ LDH รอยโรคในไขกระดูก) และ IPTCLP ประกอบด้วยปัจจัย 3 อย่าง (อายุ สภาพของผู้ป่วยประเมินตามคะแนน ECOG ปริมาณเกล็ดเลือด) แบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้งสามแบบจะจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามความเสี่ยง คือ low (L), low-intermediate (LI), high-intermediate (HI) และ high (H) เมื่อคำนวณคะแนนตามแบบจำลองการพยากรณ์โรค ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มความเสี่ยง low และ low-intermediate แต่สัดส่วนจะแตกต่างกัน เมื่อนำแบบจำลองดังกล่าวมาใช้กับผู้ป่วยในการศึกษานี้ เพื่อเปรียบเทียบความตรงในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม พบว่าคะแนนความเสี่ยงที่คำนวณจากแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ มีความสัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์และกับระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดัง Table 4 และ Figure 3

จากการศึกษานี้ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มความเสี่ยงตามแบบจำลองพยากรณ์โรค IPI พบว่าสามารถจำแนกระยะเวลาของการรอดชีวิตของกลุ่มความเสี่ยง L (มัธยฐาน 64.4 เดือน) ออกจากกลุ่มความเสี่ยงอื่นๆ ได้อย่างชัดเจน โดยที่ระยะเวลาของการรอดชีวิตของกลุ่มความเสี่ยง LI, HI และ H ไม่แตกต่างกันมากนัก (มัธยฐาน 17, 10.8 และ 9 เดือน ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม แบบจำลองพยากรณ์โรค IPI สร้างขึ้นจาก

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell อาจมีข้อจำกัดในการนำมาใช้เพื่อประเมินผู้ป่วยกลุ่ม PTCL หากพิจารณาตามแบบจำลองการพยากรณ์โรค PIT ระยะเวลาของการรอดชีวิตในกลุ่มเสี่ยง low และ low-intermediate ใกล้เคียงกัน (มัธยฐาน 58.2 และ 54.7 เดือน ตามลำดับ) แตกต่างอย่างชัดเจนจากกลุ่มเสี่ยง high-intermediate และ high ซึ่งระยะเวลาของการรอดชีวิตก็ใกล้เคียงกัน (มัธยฐาน 10.8 และ 9 เดือน ตามลำดับ) และเมื่อใช้แบบจำลองการพยากรณ์โรค IPTCLP พบว่าระยะเวลาของการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยง low, low-intermediate และ high-intermediate แตกต่างกันชัดเจน (มัธยฐาน 54.7, 16.8 และ 4 เดือน ตามลำดับ) แต่ข้อจำกัดจากข้อมูลในการศึกษานี้ คือ กลุ่มเสี่ยง high มีจำนวนผู้ป่วยเพียง 1 ราย เท่านั้น (Figure 3)

การศึกษานี้ พบว่าแบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ มีความตรงในการประเมินอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาของการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรค PTCL กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงต่ำ จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาของการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงสูง สอดคล้องกับการศึกษาของ Gutierrez-Garcia G และคณะ⁷ ที่ศึกษาในสเปนพบว่า กลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงต่ำจะมีผลการตอบสนองต่อการรักษาแบบสมบูรณ์ การรอดชีวิตปลอดการลุกลามของโรคภายหลังการรักษา และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ดีกว่ากลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงสูง และการศึกษาของ Lin และคณะ⁸

ที่ศึกษาในได้พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงต่ำ จะมีอัตราการเสียชีวิตตอนต้น และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ดีกว่ากลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงสูง นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่า IPTN CLP เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่จำแนกระยะเวลาของการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มเสี่ยงแต่ละกลุ่มได้ชัดเจนกว่าอีกสองแบบ ในขณะที่แบบจำลองพยากรณ์โรค IPI จะจำแนกผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง low ออกจากกลุ่มเสี่ยง low-intermediate, high-intermediate และ high ส่วน PIT จำแนกผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง low และ low-intermediate ออกจากกลุ่มเสี่ยง high-intermediate และ high ได้ชัดเจน

ได้มีผู้เสนอแบบจำลองการพยากรณ์โรคอีกแบบหนึ่ง คือ modified Prognostic Index for T-cell lymphoma (mPIT) ซึ่งประกอบด้วยปัจจัย 4 อย่าง คือ อายุ สภาพของผู้ป่วยประเมินตามคะแนน ECOG ระดับ LDH และการแสดงออกของ Ki-67 แต่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ไม่ได้ตรวจการแสดงออกของ Ki-67 จึงไม่ได้ประเมินผู้ป่วยตามแบบจำลอง mPIT

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาของการรอดชีวิตแบบ multivariate analysis จากผู้ป่วยในการศึกษานี้ ดัง Table 5 พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ สภาพของผู้ป่วยตามคะแนน ECOG จำนวนเกล็ดเลือด และการมีรอยโรคในไขกระดูก จากปัจจัยดังกล่าวอาจนำไปพิจารณาสร้างแบบจำลองการพยากรณ์โรคใหม่ เพื่อนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโรค PTCL และประเมินความตรงของแบบจำลองใหม่ดังกล่าวในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันต่อไป

แม้ว่าจุดแข็งการศึกษา เป็นการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยโรค PTCL ที่มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างมาก คือ 182 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ แต่ข้อจำกัดของการศึกษา ได้แก่ ความสมบูรณ์ของข้อมูล เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลังซึ่งใช้วิธีการเก็บข้อมูลโดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน ทำให้ข้อมูลที่ได้อาจมีการบันทึกที่เพี้ยน ไม่สามารถหาข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมได้หากบันทึกไว้ไม่สมบูรณ์ และผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงมีเพียง 1 รายเพื่อใช้แบบจำลองการพยากรณ์โรค IPTCLP นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาในสถาบันเดียวอาจไม่ได้เป็นตัวแทนผู้ป่วยโรค PTCL ทั้งหมดในประเทศไทย การศึกษาพหุสถาบันจะทำให้ได้ผลการศึกษามี generalizability ดีขึ้น

สรุป

แบบจำลองการพยากรณ์โรคทั้ง 3 แบบ สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยโรค PTCL แต่ละกลุ่มเสี่ยงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ IPTCLP เป็นแบบจำลองการพยากรณ์โรคที่จำแนกได้ชัดเจนกว่าแบบ IPI และ PIT อย่างไรก็ตาม ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาของการรอดชีวิตในการศึกษานี้ อาจนำไปใช้สร้างแบบจำลองการพยากรณ์โรคใหม่ เพื่อประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโรค PTCL ในบริบทที่แตกต่างกัน การศึกษาพหุสถาบันจะทำให้ได้แบบจำลองการพยากรณ์โรคที่มีความตรงขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-cell Lymphoma Study: pathologic findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-30.
3. The International Non-Hodgkin's Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *The International Non-Hodgkin's Prognostic Factors Project. N Engl J Med* 1993;329:987-94.
4. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood* 1997;89:3909-18.
5. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from retrospective multicenter clinical study. *Blood* 2004;103:2474-79.
6. Vose JM. International Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathological Review Project: Poor Outcome by Prognostic Indices and Lack of Efficacy with Anthracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*. 2005;106:Abstract 811.
7. Gutierrez-Garcia G, Garcia-Herrera A, Cardesa T, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:397-404.
8. H-N Lin, C-Y Liu, J-T Pai, et al. How to predict the outcome in mature T and NK cell lymphoma by currently used prognostic models. *Blood Cancer Journal* 2012;2:e93.

