

อัตราการอยู่รอดและปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ปิยะพงษ์ กัญญา, พ.บ.* , ปิยาภรณ์ ศิริจันทร์ชื่น, พ.บ.* , นลวันท์ เชื้อเมืองพาน, ปรด.*

*แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

บทคัดย่อ

ความสำคัญ: โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยหนึ่งในสามของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับมาเป็นซ้ำหลังจากที่รักษาหายแล้ว

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย DLBCL อัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปีของผู้ป่วย DLBCL

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงโดย Cox proportional hazard regression analysis ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย DLBCL 101 ราย อายุเฉลี่ย 58.82 ปี พบผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา 41 ราย (40.59%) โดยปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย DLBCL ได้แก่ ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 (HR 2.21; 95%CI 1.06-4.62, p=0.035) และระดับ lactate dehydrogenase (LDH) ในเลือดที่สูงกว่าปกติ [hazard ratio (HR) 4.01; 95%CI 1.66-9.68, p=0.002] อัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปี ของผู้ป่วย DLBCL ที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 1-2 มากกว่ากลุ่มที่มีระยะโรคที่ 3-4 (ร้อยละ 74 และ 46 ตามลำดับ, p=0.005) ผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ในเลือดปกติมากกว่ากลุ่มที่มีระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ (ร้อยละ 75 และ 52 ตามลำดับ, p=0.008)

สรุปและข้อเสนอแนะ: ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 และระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL โดยปัจจัยดังกล่าวมีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย

คำสำคัญ: การกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL ปัจจัยเสี่ยง ระดับ LDH ในเลือด ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

OVERALL SURVIVAL AND RISK FACTORS OF RELAPSED OR REFRACTORY OF THE TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN CHIANGRAI PRACHANUKROH HOSPITAL

Piyapong kanya, M.D.*, Piyaporn Sirijanchune, M.D.*, Nonlawan Chueamuangphan, Ph.D.*

*Internal Medicine Department Chiangrai Prachanukroh Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma in Thailand. One-third of patients had a condition either refractory to initial treatment or relapse after standard regimen.

OBJECTIVE: Primary outcome was risk factors of relapsed or refractory of DLBCL with a standard treatment regimen. Secondary outcomes was 3-year overall survival (OS) of DLBCL.

METHODS: A retrospective cohort study of DLBCL patients at Chiangrai prachanukroh hospital from January 2013 to December 2019. Data collection was reviewed from medical records. The Cox proportional hazards models were used to estimate the hazard ratio and 95%CI associated with the risk factors of relapsed or refractory DLBCL. p-value<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: There were 101 patients with DLBCL with a mean age of 58.82 years. 41 patients (40.59%) had a condition of relapsed or refractory DLBCL. The risk factors of relapsed or refractory DLBCL were Ann Arbor stage III-IV (HR 2.21; 95%CI 1.06-4.62, p=0.035) and elevated lactate dehydrogenase (LDH) level [hazard ratio (HR) 4.01; 95%CI 1.66-9.68, p=0.002]. Patients with Ann Arbor stages I-II had better 3-year OS compared to Ann Arbor stage III-IV (74% and 46% respectively, p=0.005). Patients with normal serum LDH had better 3-year OS compared to high serum LDH (75% and 52% respectively, p=0.008).

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS: The risk factors of relapsed or refractory of DLBCL treatment were Ann Arbor stage III-IV and elevated LDH level. The evaluation of Ann Arbor staging and serum LDH were essential categories to predict prognosis and treatment outcome.

KEYWORDS: Relapsed or refractory DLBCL, Risk factors, LDH, Ann Arbor staging.

Corresponding Author: Piyapong kanya Email: piyapong_kanya@hotmail.com

Accepted date: 17 April 2020

Revise date: 22 May 2020

Publish date: 31 May 2020

ความเป็นมา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) จัดเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด¹ พบร้อยละ 67 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดในประเทศไทย² ปัจจุบันการรักษาที่เป็นมาตรฐานประกอบด้วยยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline (Anthracycline-containing regimen) ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival) ร้อยละ 67 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 4 ปี³⁻⁴ อย่างไรก็ตามประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory) หรือกลับมาเป็นซ้ำหลังจากที่รักษาหายแล้ว (relapse) ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 5 ปี (early relapse)⁵ ดังนั้นการศึกษาเรื่องปัจจัยของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL จะช่วยเป็นข้อมูลในการพยากรณ์โรค การเฝ้าระวัง ตลอดจนเป็นประโยชน์ในการแนะนำผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูล 16 สถาบันในสหรัฐอเมริกา ยุโรป และ แคนาดา ที่รักษาผู้ป่วย aggressive non-hodgkin lymphoma มากกว่าสองพันราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด DLBCL ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ (age) ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) ในเลือด สภาพของผู้ป่วย (performance status) ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score และจำนวนของรอยโรคนอกตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง (number of extranodal sites) รวมเรียกว่า international prognostic index (IPI) score⁶ ผู้ป่วย DLBCL ในระยะที่ 1 และ ระยะที่ 2 (early stage) จะมีการพยากรณ์ของโรคที่ดีกว่าผู้ป่วย DLBCL ในระยะที่ 3 และ ระยะที่ 4 (advance stage)⁷ ปัจจุบันพบว่าการรักษาด้วย rituximab โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline ทำให้ผลของการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ดีมากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตาม IPI score ก็ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย⁸⁻¹² ปัจจัยด้านการรักษามีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย DLBCL ด้วยเช่นกัน ในประเทศไทยมีการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย DLBCL 553 ราย ตั้งแต่ปี 2546 - 2549 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rituximab¹³ การฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัดสามารถลดการกลับมาเป็นซ้ำของผู้ป่วย DLBCL ระยะที่ 1 และระยะที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสง¹⁴⁻¹⁵ ส่วนผู้ป่วย DLBCL ระยะที่ 3 และระยะที่ 4 การฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วยังพบว่ามีรอยโรคเหลืออยู่¹⁶⁻¹⁷ จากการศึกษาปัจจัยของการกลับมาเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL 7,247 ราย พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้ว ได้แก่ IPI score สภาพของผู้ป่วยตาม ECOG score การฉายแสง และการรักษาที่ประกอบด้วย rituximab โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้วมากกว่า 5 ปี (late relapse) จะมี IPI score และ ECOG score ที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้วน้อยกว่า 5 ปี (early relapse) การฉายแสงจะช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้วน้อยกว่า 5 ปี แต่ไม่ได้ช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้วมากกว่า 5 ปี ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย rituximab จะช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ ไม่ว่าจะเป็นหลังรักษาหายแล้วน้อยกว่า 5 ปี หรือมากกว่า 5 ปี¹⁸ นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับการกลับมาเป็นซ้ำหลังรักษาหายแล้ว เช่น ขนาดของรอยโรคก่อนการรักษาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม.¹⁹ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ที่ต่ำ หรืออัตราส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่อเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (lymphocyte/monocyte ratio) ที่ต่ำหลังรักษาหายแล้ว สัมพันธ์กับการกลับมาเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ²⁰⁻²¹

สำหรับการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในประเทศไทย ยังมีไม่มาก ประกอบกับไม่มีข้อมูลที่ศึกษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย DLBCL (relapsed or refractory DLBCL) ในโรงพยาบาล
2. เพื่อศึกษาอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปี (3-year overall survival) ของผู้ป่วย DLBCL ในโรงพยาบาล

วิธีการศึกษา

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort study) เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน อาการไข้ น้ำหนักลด และเหงื่อออกตอนกลางคืน (B-symptom) ขนาดของรอยโรคหรือต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 ซม. (bulky disease) การลุกลามของตัวโรคเข้าสู่ไขกระดูก (bone marrow involvement) จำนวนของรอยโรคนอกตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง (number of extranodal sites) ระยะของโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system สภาพของผู้ป่วย (performance status) ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score การรักษาด้วย rituximab การรักษาด้วยการฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัด การให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง (intrathecal chemotherapy) การรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัด การติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection) ระดับ LDH ในเลือด และการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count)

เกณฑ์การคัดเข้าจากการศึกษา

ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีเป็นต้นไป วินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ยืนยันการวินิจฉัยจากพยาธิวิทยา พบว่า มีความผิดปกติแบบ diffuse large lymphoid cell ร่วมกับตรวจยืนยันพบความผิดปกติ

ของ B-cell ด้วยการย้อม immunohistochemistry คือ CD20 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ world health organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms 2008²² ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2556 ถึง 31 ธันวาคม 2562

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติหรือผลพยาธิวิทยาที่วินิจฉัย low grade lymphoma มาก่อน

การวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรต่อเนื่อง โดย t-test และ Wilcoxon Rank Sum test ตัวแปรกลุ่มโดย Fisher's exact test วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงโดย cox proportional hazard regression analysis ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 time to event analysis ใช้เพื่อวิเคราะห์ time to relapsed or refractory DLBCL (event คือ relapse or refractory) และ overall survival (event คือ dead from any cause) และแสดงกราฟโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปวิเคราะห์ กำหนดนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ p-value น้อยกว่า 0.05 การศึกษานี้ ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จำนวนผู้ป่วยสำหรับการศึกษาน้อยกว่า 64 ราย โดยกำหนดค่า two-sided alpha 0.05 และ power 0.85 ผู้ป่วยที่มี IPI score ต่ำและสูงมีอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 5 ปี (pre-rituximab era) ประมาณร้อยละ 30 และ 70 ตามลำดับ²³ และคำนวณค่าทางสถิติโดยใช้โปรแกรมมาตรฐานสำเร็จรูป

คำนิยาม

complete remission คือ รักษาหายหรือการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ โดยขนาดต่อมน้ำเหลืองยุบลงเหลือน้อยกว่า 1.5 ซม. ร่วมกับไม่พบรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง โดยประเมินการตอบสนองโดยใช้การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerised tomography scan)²⁴

relapsed or refractory DLBCL คือ การกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL หลังจากรักษาหายแล้ว หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ได้แก่ ขนาดต่อมน้ำเหลืองหรือรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองขนาดคงที่ (stable of disease) ขนาดต่อมน้ำเหลืองหรือรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองยุบลงมากกว่าร้อยละ 50 (partial response) และขนาดต่อมน้ำเหลืองหรือรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองมีขนาดโตขึ้น หรือพบรอยโรคในตำแหน่งใหม่ (progression of disease) โดยประเมินการตอบสนองโดยใช้การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์²⁴

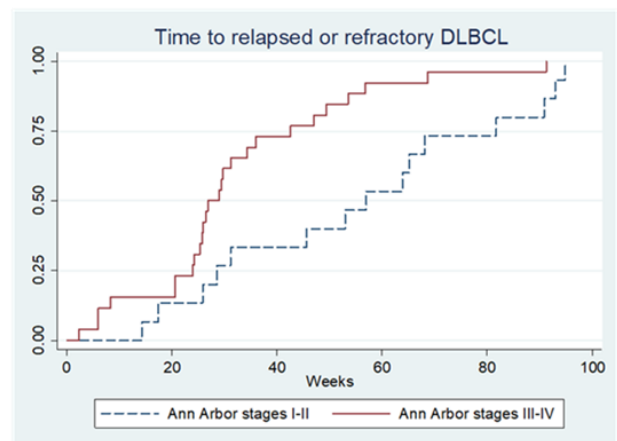
time to relapsed or refractory DLBCL คือ ระยะเวลาตั้งแต่วันที่วินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL จนถึงวันที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา

overall survival คือระยะเวลาระยะเวลาตั้งแต่วันที่วินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL จนถึงวันที่เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (dead from any cause)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา มี 101 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม relapsed or refractory DLBCL 41 ราย (ร้อยละ 40.59) ในกลุ่มนี้มี refractory DLBCL 27 ราย และ relapsed DLBCL 14 ราย กลุ่ม non-relapsed or refractory DLBCL 60 ราย (ร้อยละ 59.41) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม relapsed or refractory DLBCL และ กลุ่ม non-relapsed or refractory DLBCL (ตารางที่ 1) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในอายุ เพศ ขนาดของรอยโรคหรือต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7.50 ซม. การลุกลามของตัวโรคเข้าสู่ไขกระดูก จำนวนของรอยโรคนอกตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 ตำแหน่ง การให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง การติดเชื้อเอชไอวี และจำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell count) แต่พบว่ากลุ่ม relapsed or refractory DLBCL มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการไข้น้ำหนักลด และเหงื่อออกตอนกลางคืนมากกว่า

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [36 ราย (ร้อยละ 87.8) และ 37 ราย (ร้อยละ 61.67); $p = 0.006$] จำนวนผู้ป่วยที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [26 ราย (ร้อยละ 63.41) และ 23 ราย (ร้อยละ 38.33%); $p = 0.016$] จำนวนผู้ป่วยที่มีสภาพของผู้ป่วยตาม ECOG score 3-4 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [14 ราย (ร้อยละ 34.15) และ 6 ราย (ร้อยละ 10); $p = 0.005$] และจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [30 ราย (ร้อยละ 73.17) และ 30 ราย (ร้อยละ 50); $p = 0.024$] แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab มีจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5 ราย (ร้อยละ 12.20) และ 21 ราย (ร้อยละ 35); $p = 0.011$] จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัด มีจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [4 ราย (ร้อยละ 9.76) และ 24 ราย (ร้อยละ 40); $p = 0.001$] และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดก้อนให้ยาเคมีบำบัด มีจำนวนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [2 ราย (ร้อยละ 4.88) และ 13 ราย (ร้อยละ 21.67); $p = 0.023$]

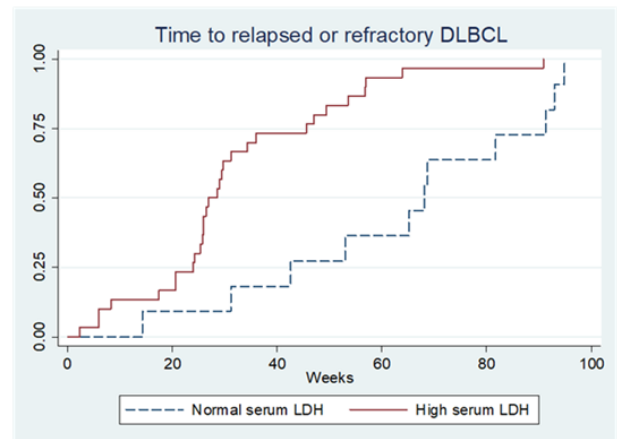


รูปที่ 1 Time to event analysis showing the cumulative proportion of patient developing relapsed or refractory DLBCL according to the patients had Ann Arbor stage I-II or Ann Arbor stage III-IV.

นอกจากนี้ พบว่ากลุ่ม relapsed or refractory DLBCL มีระดับระดับฮีโมโกลบิน (haemoglobin) ต่ำกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [11.10 g/dl และ 12.15 g/dl; $p=0.009$] และมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [236 cell/mm³ และ 278.50 cell/mm³; $p=0.0037$]

อัตราการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL มีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 เทียบกับกลุ่มที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 1-2 2.53 เท่า (95%CI 1.27-5.07, $p=0.009$) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติเทียบกับกลุ่มที่ระดับ LDH ในเลือดปกติ 4.25 เท่า (95%CI 1.84-9.83, $p=0.001$) แต่ไม่มีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไข้ น้ำหนักลด และเหงื่อออกตอนกลางคืน กลุ่มผู้ป่วยที่มีสภาพของผู้ป่วยตาม ECOG score 3-4 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรักษาด้วย rituximab กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัด กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัด กลุ่มผู้ป่วยที่ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 ก./ดล. และกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150 เซลล์/ลบ.มม. (ตารางที่ 2) เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงทั้งสองตัวพร้อมกันโดยปรับความแตกต่างของตัวแปร (multivariable Cox's regression analysis) พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL คือ ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 มีค่า hazard ratio (HR) 2.21 เท่า (95%CI 1.06-4.62, $p=0.035$) และระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ มีค่า HR 4.01 เท่า (95%CI 1.66-9.68, $p=0.002$) (ตารางที่ 3) time to relapsed or refractory DLBCL พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 ($p=0.007$) (รูปที่ 1) และผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ ($p<0.001$) (รูปที่ 2)

อัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปี ของผู้ป่วย DLBCL ที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 1-2 มากกว่ากลุ่มที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 74 และ 46 ตามลำดับ, $p=0.005$) (รูปที่ 3) และผู้ป่วย DLBCL ที่มีระดับ LDH ในเลือดปกติมากกว่ากลุ่มที่มีระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 75 และ 52 ตามลำดับ, $p=0.008$) (รูปที่ 4) โดยมีมัธยฐานระยะเวลาดิตตามผู้ป่วย (median follow-up time) ที่ 86 สัปดาห์ และมีมัธยฐานระยะเวลากลับมาเป็นซ้ำ (median time to relapse) ที่ 50 สัปดาห์



รูปที่ 2 Time to event analysis showing the cumulative proportion of patients developing relapsed or refractory DLBCL according to the patients had normal serum LDH or high serum LDH.

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

ปัจจัยที่ศึกษา	Total N (%) 101 (100)	Relapsed or refractory	Non-relapsed or re-	p-value
		DLBCL N (%) 41 (40.59)	fractory DLBCL N (%) 60 (59.41)	
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD	58.82 $\pm$ 12.27	60.37 $\pm$ 14.83	57.76 $\pm$ 10.15	0.298
เพศชาย	51 (50.50)	21 (51.22)	30 (50.00)	1.000
B-symptom*	73 (72.28)	36 (87.80)	37 (61.67)	0.006
Bulky disease**	26 (25.74)	10 (24.39)	16 (26.67)	0.822
การลุกลามของตัวโรคเข้าสู่ไขกระดูก	8 (7.92)	5 (12.20)	3 (5.00)	0.264
จำนวนของรอยโรคนอกตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 ตำแหน่ง	15 (14.85)	7 (17.07)	9 (13.33)	0.777
ระยะของโรคเมื่อเริ่มต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4	49 (48.51)	26 (63.41)	23 (38.33)	0.016
สภาพของผู้ป่วยตาม ECOG score 3-4	20 (19.80)	14 (34.15)	6 (10.00)	0.005
การรักษาด้วย Rituximab				
- R-CHOP***	26 (25.74)	5 (12.20)	21 (35.00)	0.011
- CHOP or CHOP-like****	75 (74.26)	36 (87.80)	39 (65.00)	
การรักษาด้วยการฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัด	28 (27.72)	4 (9.76)	24 (40.00)	0.001
การให้ยาเคมีบำบัดทางน้ำไขสันหลัง	16 (15.84)	3 (7.32)	13 (21.67)	0.058
การรักษาด้วยการผ่าตัดก้อนให้ยาเคมีบำบัด	15 (14.85)	2 (4.88)	13 (21.67)	0.023
การติดเชื้อเอชไอวี	7 (6.93)	4 (9.76)	3 (5.00)	0.437
ระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ	60 (59.41)	30 (73.17)	30 (50.00)	0.024
Hemoglobin (g/dl) median	11.80	11.10	12.15	
(Min.-Max.)	(6.90-17.00)	(6.90-16.90)	(6.9-17.00)	0.009
White blood cell (cell/mm ³)	7.40	7.30	7.60	
(Min.-Max.)	(3.60-87.20)	(3.60-87.20)	(4.10-18.50)	0.390
Platelet (cell/mm ³) (Min.-Max.)	266.00	236.00	278.50	
	(9.00-897.00)	(9.00-590.00)	(159.00-897.00)	0.037

*B-symptom คือ ไข้ น้ำหนักลด และเหงื่อออกตอนกลางคืน **Bulky disease คือ ขนาดของรอยโรคหรือต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 ซม. ***R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) ****CHOP or CHOP-like ได้แก่ CHOP, Mini-CHOP, CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone), CHOP-M (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone, Methotrexate)

ตารางที่ 2 อัตราคุกคาม (hazard ratio) ของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL (univariable analysis)

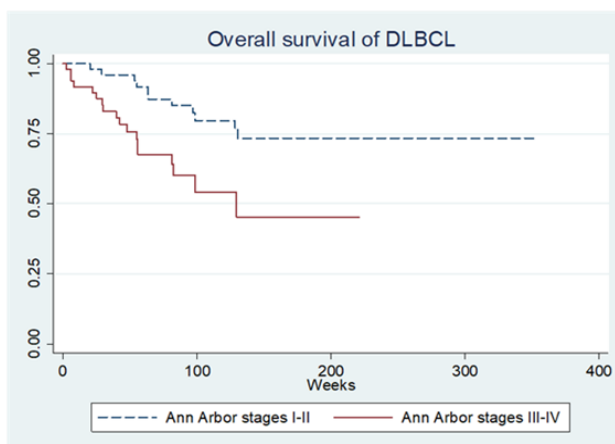
ปัจจัยเสี่ยง	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
B-symptom*	1.53	0.59-3.97	0.382
ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4	2.53	1.27-5.07	0.009
สภาพของผู้ป่วยตาม ECOG score 3-4	1.14	0.58-2.21	0.708
การรักษาด้วย Rituximab	1.66	0.63-4.40	0.305
การรักษาด้วยการฉายแสงหลังได้รับยาเคมีบำบัด	0.89	0.31-2.51	0.821
การรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัด	0.91	0.22-3.87	0.902
ระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ	4.25	1.84-9.83	0.001
Hemoglobin<12 g/dl	0.85	0.42-1.73	0.650
Platelet <150 cell/mm ³	1.04	0.50-2.14	0.919

*B-symptom คือ ไข้ น้ำหนักลด และเหงื่อออกตอนกลางคืน

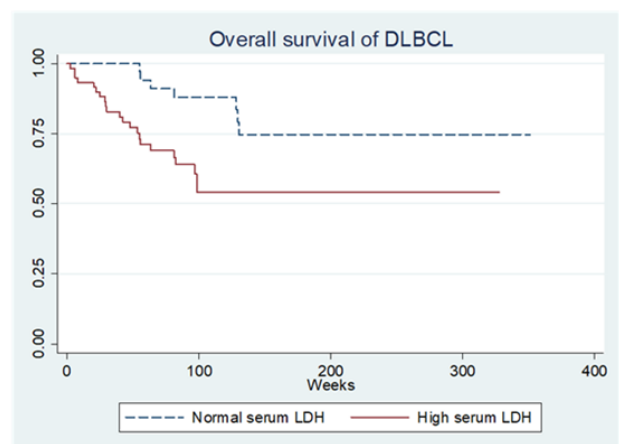
ตารางที่ 3 อัตราคุกคาม (hazard ratio) ของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL (multivariable analysis)

ปัจจัยเสี่ยง	Hazard ratio*	95% confidence interval	p-value
ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4	2.21	1.06-4.62	0.035
ระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ	4.01	1.66-9.68	0.002

* hazard ratio วิเคราะห์โดย multivariable Cox's regression analysis โดยปรับความแตกต่างของ 2 ตัวแปร



รูปที่ 3 3-year overall survival of DLBCL according to the patients had Ann Arbor stage I-II or Ann Arbor stage III-IV.



รูปที่ 4 3-year overall survival of DLBCL according to the patients had normal serum LDH or high serum LDH.

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL 101 ราย หลังจากรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline และหรือร่วมกับ rituximab พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 40.59 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL มีการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งใกล้เคียงกับกับข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกา¹ และข้อมูลในประเทศไทยที่รวบรวมโดยชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทย² โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ได้แก่ ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 และระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ ซึ่งสอดคล้องกับปัจจัยที่อยู่ใน IPI score ที่เป็นข้อมูลที่รวบรวมจาก 16 สถาบันในสหรัฐอเมริกา ยุโรป และแคนาดา⁶

ผู้ป่วย DLBCL ที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 1-2 หรือระดับ LDH ในเลือดปกติ จะมีอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 3 ปีมากกว่ากลุ่มที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 หรือระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ โดยข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษา⁷ ที่ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL 1,650 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 1-2 หรือมีระดับ LDH ในเลือดปกติ เป็นปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วย DLBCL มีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีมากกว่า

การรักษาด้วย rituximab โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline ทำให้ผลของการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ดีมากขึ้น¹³ จากการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab มีจำนวนการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rituximab คิดเป็นร้อยละ 12.2 และ 35 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ทั้งหมด ตามลำดับ

แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab มีน้อยเพียง 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.74 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ทั้งหมด

จากผลของการศึกษานี้ ผู้ป่วย DLBCL ที่มีระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 หรือระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโอกาสของการไม่ตอบสนองต่อการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่รักษาหายควรตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีโอกาสสูงที่จะกลับมาเป็นซ้ำ นอกจากนี้ การรักษาด้วย rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline (anthracycline-containing regimen) มีแนวโน้มของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย rituximab

ปัจจุบันสามารถแบ่งผู้ป่วย DLBCL ตามการตรวจ immunohistochemistry โดยใช้ CD10 BCL-6 และ MUM-1 สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ germinal center B-cell-like (GCB) DLBCL และ non-GCB DLBCL เนื่องจากพบว่า สัมพันธ์กับการแสดงออกของสารพันธุกรรม (gene expression profile) ที่แตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม non-GCB DLBCL ตอบสนองต่อยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracycline น้อยกว่าอีกกลุ่ม²⁵⁻²⁶ แต่เนื่องจากในอดีตการส่งตรวจ immunohistochemistry เพื่อแยกกลุ่มผู้ป่วย DLBCL ยังไม่นิยมอย่างแพร่หลาย ดังนั้น การศึกษาเรื่องการแสดงออกของสารพันธุกรรมในผู้ป่วย DLBCL ในอนาคตอาจมีประโยชน์ในการช่วยการพยากรณ์โรคได้ นอกจากนี้การศึกษาเฉพาะปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำ และเฉพาะปัจจัยเสี่ยงของการไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL จะทำให้ทราบข้อมูลในรายละเอียดเพิ่มเติม โดยต้องอาศัยการเก็บข้อมูลในอนาคตต่อไปให้ได้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้น

ข้อจำกัด

เนื่องจากข้อมูลได้จากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างไม่ได้ถูกบันทึกในเวชระเบียนหรือบันทึกแต่ไม่สมบูรณ์ เช่น ตำแหน่งและจำนวนรอยโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ จำนวนสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็นต้น นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab ในอดีตมีจำนวนน้อยกว่าปัจจุบัน จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ให้ข้อมูลถึงปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ซึ่งเป็นแนวทางให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์นำไปช่วยการพยากรณ์ผลการรักษาของโรคได้เป็นอย่างดี

สรุปผล

ระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor staging system ที่ 3-4 และระดับ LDH ในเลือดที่สูงกว่าปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย DLBCL โดยปัจจัยดังกล่าวมีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการวิจัยฯ แพทย์หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ที่ให้คำปรึกษาในการทำวิจัย

REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by world health organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(6): 443-59.
2. Bunworasate U, Siritanaratanakul N, Khuhapinant A, Lekhakula A, Rujirojindakul P, Sirijerachai C, et al. A nationwide prospective multicenter study of clinical features and outcomes of non-Hodgkin lymphoma in thailand: an analysis of 939 cases .*blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:2064 [Abstract].

3. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005 1;23(22):5027-33.
4. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, 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 (12): 2040-5.
5. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (12): 2094-100.
6. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987-94.
7. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014; 123(6): 837-42.
8. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol.* 2014; 25(11): 2124-33.

9. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, 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; 7(5): 379-91.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 235-42.
11. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(25): 1937-47.
12. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 2002; 8(1):68-74.
13. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Siritanaratkul N, Khuhapinant A, Nawarawong W, Norasetthada L, et al. Inferior progression-free survival for Thai patients with diffuse large B-cell lymphoma treated under Universal Coverage Scheme: the impact of rituximab inaccessability. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(1): 83-9.
14. Grass GD, Mills MN, Ahmed KA, Liveringhouse CL, Montejo ME, Robinson TJ, et al. Radiotherapy for early stage diffuse large B-cell lymphoma with or without double or triple hit genetic alterations. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(4): 886-93.
15. Norasetthada L, Nawarawong W, Lekhakula A, Julamanee J, Sirijerachai C, Chansung K, et al. Consolidation radiotherapy Improved survival in limited stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a nationwide multi-institutional registry of 816 cases in Thailand. *Blood.* 2015; 126 (23): 2712.
16. Fluge Ø, Mannsåker B, Torp A, Mjaaland I, Helgeland L, Klos J, et al. Consolidative radiotherapy to residual masses after chemotherapy is associated with improved outcome in diffuse large B-cell lymphoma. A retrospective, population-based study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(2):125-35.
17. Yap E, Law ZK, Aslan Abdullah NM, Abdul Wahid SF. Consolidation radiotherapy for advanced-stage aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2017; 16: 1233-48.
18. Modvig L, Vase M, d'Amore F. Clinical and treatment-related features determining the risk of late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2017 Oct;179 (1):75-82.
19. Jegadeesh N, Rajpara R, Esiashvili N, Shi Z, Liu Y, Okwan-Duodu D, et al. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 ; 92(1): 107-12.
20. Wei X, Wei Y, Huang F, Jing H, Xie M, Hao X, et al. Lymphopenia predicts preclinical relapse in the routine follow-up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56(5): 1261-5.

21. Zhou SJ, Ma YY, Zhang Y, Luo S, Tang LY, Chen Y, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio following completion of first-line therapy predicts early relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2017; 96(2): 237-43.
22. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19): 5019-32.
23. Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh NK, et al. Diffuse large B-cell lymphoma-review. *J Med Sci* 2018 ; 38:137-43.
24. 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(27): 3059-68.
25. Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, Kikuti YY, Jibiki T, Tazume K, et al. Clinicopathological analysis of 320 cases of diffuse large B-cell lymphoma using the hans classifier. *J Clin Exp Hematop.* 2017; 57(2): 54-63.
26. Chang ST, Chen SW, HO CH, Kuo CC, Sakata S, Takeuchi K, et al. Immunophenotypic and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in Taiwan. *J FORMOS MED ASSOC.* 2016; 115(11): 961-67.