

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มะเร็งระบบโลหิต

อุบัติการณ์มะเร็งระบบโลหิตเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องจากอดีตถึงปัจจุบัน⁽¹⁾ (ดังรูปที่ 1) เนื่องจากเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยโรคพัฒนาดีขึ้น รวมถึงการที่ประชากรมีอายุขัยเฉลี่ยสูงขึ้น และโรคมะเร็งระบบโลหิตมักพบในวัยสูงอายุ แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตก็สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นกัน⁽¹⁾ (ดังรูปที่ 2) เนื่องจากเทคโนโลยีการรักษาพัฒนาดีขึ้น ทั้งเคมีบำบัด รังสีรักษา การรักษาด้วยแอนติบอดี และการปลูกถ่ายไขกระดูก

มะเร็งระบบโลหิตวิทยาเกิดจากการแบ่งตัวอย่างผิดปกติของเม็ดเลือดขาว ประกอบไปด้วย

1. มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) รอยโรคมักจะอยู่ที่ต่อมน้ำเหลือง และอวัยวะต่างๆ

1.1 Hodgkin lymphoma (HL) มักพบในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น และวัยสูงอายุ¹ (ดังรูปที่ 3)

1.2 Non-Hodgkin lymphoma (NHL) มักพบในวัยสูงอายุ

2. มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) รอยโรคมักจะอยู่ที่เลือด และไขกระดูก

2.1 Lymphoid leukemia

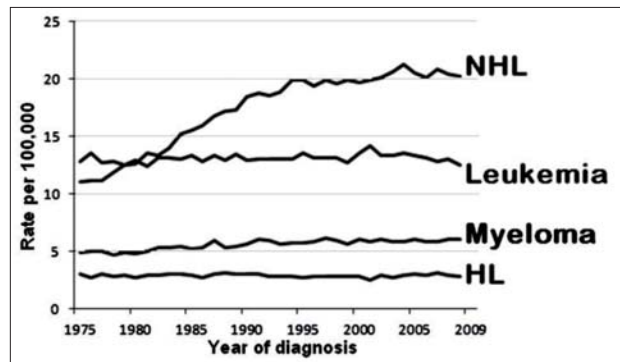
2.1.1 Acute lymphoblastic leukemia (ALL) มักพบในวัยเด็ก⁽¹⁾ (ดังรูปที่ 3)

2.1.2 Chronic lymphocytic leukemia (CLL) มักพบในวัยสูงอายุ

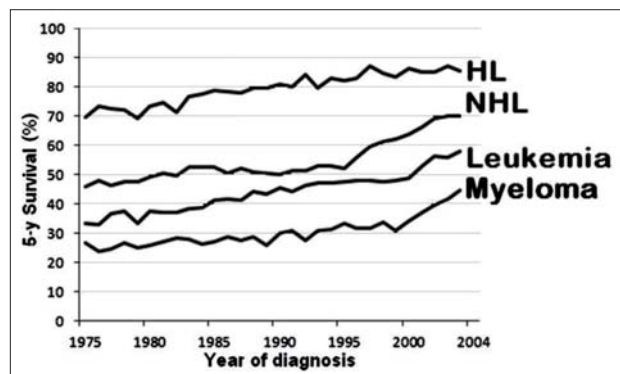
2.2 Myeloid leukemia

2.2.1 Acute myelogenous leukemia (AML) มักพบในวัยสูงอายุ

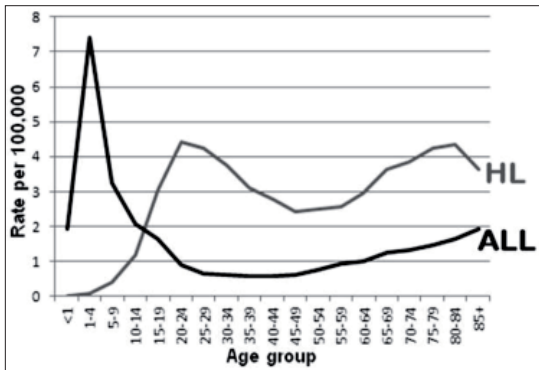
รูปที่ 1 : อุบัติการณ์ของมะเร็งระบบโลหิต



รูปที่ 2 : อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งระบบโลหิต



รูปที่ 3 : อุบัติการณ์ของ Hodgkin lymphoma และ acute lymphoblastic leukemia แยกตามกลุ่มอายุ



2.2.2 Chronic myelogenous leukemia (CML) มักพบในวัยสูงอายุ

3. มะเร็งมัยอิโลมา (Myeloma) รอยโรคเกิดจากพลาสมาเซลล์ซึ่งหลังสารโปรตีนบางชนิดมากผิดปกติ

ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปี จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีที่สูงกว่า (NHL และ ALL ประมาณ 80%, HL ประมาณ 90%) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี (NHL และ HL ประมาณ 40%)⁽¹⁾

การจัดแบ่งกลุ่มโรคโดยอาศัย histopathology, immunophenotype, และ cytogenetics ตาม WHO

2008 classification⁽²⁾ (ดังรูปที่ 4-5) แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1. Mature B-cell neoplasms
2. Mature T-cell and NK-cell neoplasms
3. Hodgkin lymphoma
4. Post-transplant lymphoproliferative disorders

อาการของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

- ต่อมน้ำเหลืองโต
- กลุ่มอาการ B (เกิดจากเซลล์มะเร็งหลั่ง cytokines) ประกอบด้วย
 - ไข้สูงกว่า 38 องศา
 - เหงื่อออกเวลากลางคืน
 - น้ำหนักลดมากกว่า 10% โดยไม่ทราบสาเหตุ
- อาการอื่นๆ
 - อาการทั่วไป เช่น เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย
 - อาการเกิดจากรอยโรคบริเวณอวัยวะต่างๆ

การแบ่งระยะโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ระยะที่ 1 : รอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเพียง 1 กลุ่ม

Mature B-Cell Neoplasms	
• Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma • B-cell prolymphocytic leukemia • Splenic marginal zone lymphoma • Hairy cell leukemia • Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable ➢ Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma ➢ Hairy cell leukemia-variant • Lymphoplasmacytic lymphoma ➢ Waldenström's macroglobulinemia • Heavy chain diseases ➢ Alpha heavy chain disease ➢ Gamma heavy chain disease ➢ Mu heavy chain disease • Plasma cell myeloma • Solitary plasmacytoma of bone • Extramedullary plasmacytoma • Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT type) • Nodal marginal zone lymphoma ➢ Pediatric nodal marginal zone lymphoma • Follicular lymphoma ➢ Pediatric follicular lymphoma • Primary cutaneous follicle center lymphoma • Mantle cell lymphoma	• Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS ➢ T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma ➢ Primary DLBCL of the CNS ➢ Primary cutaneous DLBCL, leg type ➢ EBV positive DLBCL of the elderly • DLBCL associated with chronic inflammation • Lymphomatoid granulomatosis • Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma • Intravascular large B-cell lymphoma • ALK-positive large B-cell lymphoma • Plasmablastic lymphoma • Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease • Primary effusion lymphoma • Burkitt lymphoma • B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma • B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

รูปที่ 4 : WHO 2008 classification

รูปที่ 5 : WHO 2008 classification (ต่อ)

Mature T-cell and NK-cell Neoplasms • T-cell prolymphocytic leukemia • T-cell large granular lymphocytic leukemia ➢ <i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells</i> • Aggressive NK cell leukemia • Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorder of childhood • Hydroa vacciniforme-like lymphoma • Adult T-cell leukemia/lymphoma • Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type • Enteropathy-associated T-cell lymphoma • Hepatosplenic T-cell lymphoma • Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma • Mycosis fungoides • Sézary syndrome • Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders ➢ Lymphomatoid papulosis ➢ Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma • Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma • Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma • Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma • Peripheral T-cell lymphoma, NOS • Angioimmunoblastic T-cell lymphoma • Anaplastic large-cell lymphoma, ALK positive • Anaplastic large-cell lymphoma, ALK negative	Hodgkin Lymphoma • Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma • Classical Hodgkin lymphoma ➢ Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma ➢ Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma ➢ Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma ➢ Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) • Early lesions ➢ Plasmacytic hyperplasia ➢ Infectious mononucleosis-like PTLD • Polymorphic PTLD • Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types) • Classical Hodgkin lymphoma type PTLD
--	---

ระยะที่ 2 : รอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 กลุ่ม แต่อยู่บริเวณฝั่งเดียวกันของกระดูกสันหลัง (สำหรับ Hodgkin lymphoma ต้องระบุ เลขห้อยท้าย แสดงจำนวนกลุ่มต่อมน้ำเหลืองด้วย)

ระยะที่ 3 : รอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 กลุ่ม และอยู่บริเวณทั้งสองฝั่งของกระดูกสันหลัง

ระยะที่ 4 : รอยโรคที่อวัยวะอื่นๆ มากกว่า 1 อวัยวะ หรือรอยโรคที่ไขกระดูก สมองและไขสันหลัง ตับ ปอด

อักษรย่อ

- A = ไม่ปรากฏกลุ่มอาการ B
- B = ปรากฏกลุ่มอาการ B
- E = รอยโรคที่อวัยวะอื่นๆ
- X = รอยโรคขนาดใหญ่กว่า 10 ซม. หรือ mediastinum ใหญ่กว่า 1/3 ของช่องอก
- S = รอยโรคที่ม้าม

ปัจจัยที่บ่งบอกการพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

HL ระยะที่ 1-2 : ผลการรักษาดีมาก ได้มีความพยายามลดการรักษาลงในกลุ่ม favorable และเพิ่มการ

รักษาในกลุ่ม unfavorable โดยแบ่งกลุ่มความเสี่ยงจากปัจจัยต่างๆ ดังนี้

- Bulky
- B symptoms
- ESR > 50
- Nodal sites > 3

HL ระยะที่ 3-4 : International prognostic score (IPS) ประกอบด้วยปัจจัยต่างๆ ดังนี้

- Male
- Age $\geq$ 45 years
- Stage 4
- WBC $\geq$ 15,000 /mm³
- Lymphocytes < 8% or 600 /mm³
- Hemoglobin < 10.5 g/dL
- Albumin < 4 g/dL

Aggressive NHL : International prognostic index (IPI) ประกอบด้วยปัจจัยต่างๆ ดังนี้

- Age > 60 years
- Extranodal sites > 1
- Stage 3-4

- LDH > normal
- ECOG 2-4

Indolent NHL : Follicular lymphoma IPI (FLIPI)
ประกอบด้วยปัจจัยต่างๆ ดังนี้

- Age > 60 years
- Hemoglobin < 12 g/dL
- Stage 3-4
- LDH > normal
- ECOG 2-4

การวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

- การผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และการย้อมพิเศษต่างๆ รวมถึงการตรวจความผิดปกติระดับยีนส์
- การตรวจรอยโรคในไขกระดูก ยกเว้นโรคมะเร็ง HL ระยะ 1A-2A เพราะว่ามีความเสี่ยงต่ำ
- เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณลำคอ ช่องอก ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน
- PET scan
- CBC
- ESR ซึ่งเป็นปัจจัยบ่งบอกการพยากรณ์โรค มะเร็ง HL
- LDH ซึ่งเป็นปัจจัยบ่งบอกการพยากรณ์โรค มะเร็ง NHL
- เจาะตรวจน้ำไขสันหลัง กรณีที่มีความเสี่ยงสูง
 - Burkitt's lymphoma/leukemia
 - Lymphoblastic lymphoma/leukemia
 - Adult T-cell lymphoma/leukemia
 - HIV-related NHL
 - Diffuse large B-cell lymphoma บริเวณ epidural, paranasal sinus, testis, bone marrow
 - Diffuse large B-cell lymphoma ที่มี extranodal ≥ 2 และ LDH ผิดปกติ

บทบาทของ PET scan ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

1. PET scan ก่อนเริ่มการรักษา ช่วยแบ่งระยะโรคได้ถูกต้อง และให้การรักษาได้เหมาะสมกับระยะโรค
2. PET scan ระหว่างการรักษา ยังไม่แนะนำให้ใช้ อยู่ระหว่างการวิเคราะห์ประโยชน์ในงานวิจัยต่างๆ ดังเช่น

- งานวิจัย HL ระยะที่ 1-2 พบว่า PET scan ไม่สามารถพยากรณ์ความแตกต่างด้านอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค⁽³⁻⁴⁾
- งานวิจัย HL ระยะที่ 3-4 พบว่า PET scan สามารถพยากรณ์ความแตกต่างด้านอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค โดยมี sensitivity 81% และ specificity 97%⁽⁵⁾
- งานวิจัย NHL มี sensitivity และ specificity สูง แต่ข้อมูลมี heterogeneity มาก⁽⁵⁾

3. PET scan หลังจบการรักษาอย่างน้อย 3 สัปดาห์หลังเคมีบำบัด หรืออย่างน้อย 8 สัปดาห์หลังรังสีรักษา

เพื่อวิเคราะห์ความสำเร็จของการรักษา และยังเหลือรอยโรคที่จะต้องทำการรักษาเพิ่มเติมหรือไม่ โดยพิจารณาในมะเร็งที่ FDG-avid สูง และมีอัตราการหายขาดสูง คือ HL และ aggressive NHL ชนิด diffuse large B-cell lymphoma⁽⁶⁾ ส่วน indolent NHL จะมี FDG-avid ต่ำ⁽⁷⁾

การรายงานผล PET scan ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

1. Deauville criteria⁽⁸⁾ สำหรับ HL โดยอาศัยการเปรียบเทียบกับ mediastinum และ liver ดังนี้

- Score 1 : no uptake above background
- Score 2 : uptake $\leq$ mediastinum
- Score 3 : uptake > mediastinum but $\leq$ liver
- Score 4 : uptake moderately > liver
- Score 5 : uptake markedly > liver

หลังการรักษา การ uptake ควรจะน้อยกว่า liver (score 1-3) จึงจะปกติ

2. Δ SUVmax criteria⁽⁹⁾ สำหรับ NHL โดยอาศัยการเปรียบเทียบค่า SUVmax ก่อนและหลังการรักษา ดังนี้

- หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด 2 รอบ Δ SUVmax ควรจะ > 66%
- หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด 4 รอบ Δ SUVmax ควรจะ > 70%

เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาสำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ในปี คศ.1999 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาอาศัยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจลักษณะไขกระดูก โดยวิเคราะห์รอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง ก้อนในตับ/ม้าม และไขกระดูก⁽¹⁰⁾ (ดังตารางที่ 1) ต่อมาในปี คศ. 2007 ได้เพิ่ม PET scan และการตรวจไขกระดูกด้วยการย้อมพิเศษ/การตรวจระดับยีน⁽⁶⁾ ส่งผลให้ยกเลิกการใช้ complete response, unconfirmed (CRu) เช่น

- ถ้าผล PET scan เปลี่ยนจากผิดปกติก่อนการรักษา เป็นปกติหลังการรักษา แม้ว่าจะยังคงมีรอยโรคจากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ก็ตาม จะตัดสินว่า complete response (CR)
- ถ้าผล PET scan ปกติก่อนการรักษา หรือไม่มี PET scan และยังคงมีรอยโรคจากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หลังการรักษา จะตัดสินว่า partial response (PR)

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย Targeted therapy

NHL ชนิด B-cell จะมี CD20 อยู่บริเวณผิวเซลล์ ส่วน HL จะมี CD30 อยู่บริเวณผิวเซลล์ ซึ่งการรักษาด้วยยากลุ่ม Anti-CD20 หรือ Anti-CD30 จะออกฤทธิ์เจาะจงเป้าหมาย ทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ เช่น

- Rituximab เป็น anti-CD20 เมื่อจับ CD20 แล้วจะกระตุ้นให้เกิดการทำลายเซลล์ผ่านกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันทั้ง complement activation และ anti-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
- Ibritumomab tiuxetan เป็น anti-CD20 ซึ่งติดกับสารกัมมันตภาพรังสี 99Y เมื่อจับกับ CD20 แล้วสารกัมมันตภาพรังสีจะปล่อย radioactive particles ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์
- Brentuximab vedotin เป็น anti-CD30 ซึ่งติดกับยา Vedotin (antimitotic agent) เมื่อจับกับ CD30 แล้วจะถูกกลืนเข้าไปในเซลล์และปล่อยยาไปทำลายเซลล์

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงสูงที่จะกลับ

ตารางที่ 1 : เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาสำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ผลการตอบสนอง	ต่อมน้ำเหลือง [@]	ก้อนในตับ/ม้าม	ไขกระดูก
Complete response (CR)	ปกติ#	ปกติ	ปกติ
CR / unconfirmed (CRu)	เล็กลง $\geq$ 75%	ปกติ	ไม่แน่ชัด
Partial response (PR)	เล็กลง $\geq$ 50%	เล็กลง $\geq$ 50%	ผิดปกติ
Stable disease (SD)	-----	ระหว่าง PR และ PD	-----
Progressive disease (PD)	โตขึ้น $\geq$ 50%, ก้อนใหม่ > 1.5 ซม.	โตขึ้น $\geq$ 50%, ก้อนใหม่ > 1.5 ซม.	ผิดปกติ

@ พิจารณาจากผลรวมของผลคูณเส้นผ่านศูนย์กลาง ของต่อมน้ำเหลือง 6 ต่อมน้ำเหลืองที่ใหญ่ที่สุดจากบริเวณต่างๆกัน

ต่อมน้ำเหลืองขนาดปกติ พิจารณาจาก

- short axis $\leq$ 1 ซม. กรณีก้อนรักษามีขนาด 1.1-1.5 ซม.
- long axis $\leq$ 1.5 ซม. กรณีก้อนรักษามี long axis > 1.5 ซม.

เป็นซ้ำ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในช่วงแรก (induction therapy) หรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ แบ่งเป็น 2 วิธี คือ

1. Autologous stem cell transplant คือการนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วยไปเก็บไว้ แล้วนำมาปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยเองภายหลังจากได้รับเคมีบำบัดปริมาณสูงเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งในร่างกาย ข้อดีคือผลข้างเคียงน้อยกว่าอีกวิธี เหมาะสำหรับโรคระยะเริ่มต้นน้ำเหลืองและมะเร็งมัลติโบลมา แต่ไม่เหมาะกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือผู้ป่วยที่ยังมีเซลล์มะเร็งอยู่ในไขกระดูก เพราะว่าเซลล์มะเร็งที่อยู่ในเลือดและไขกระดูกนี้อาจจะทำให้โอกาสกลับเป็นซ้ำสูงหลังการรักษา

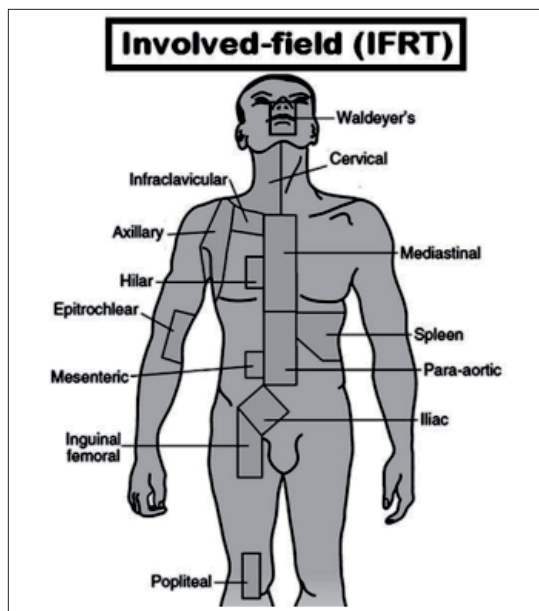
2. Allogenic stem cell transplant คือการนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่มี HLA-matched มาปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยภายหลังจากได้รับเคมีบำบัดปริมาณสูงร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งในร่างกายและยับยั้งปฏิกิริยาต่อต้านเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น ผลข้างเคียงมากกว่าอีกวิธี แต่เหมาะสำหรับโรคระยะเม็ดเลือดขาวหรือผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรคในไขกระดูก เพราะอาจจะสามารถทำให้โรคสงบได้มากขึ้นจากปฏิกิริยาต่อต้านเซลล์มะเร็ง ที่เรียกว่า graft versus leukemia or lymphoma effect

รังสีรักษามีบทบาทในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด คือ

- Involved-field radiation ก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก เพื่อการควบคุมโรคเฉพาะที่
- Total body irradiation ก่อนการทำ allogenic stem cell transplant

วิธีการฉายรังสีในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

• Involved-field radiation (IFRT) ฉายรังสีบริเวณกลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรคเท่านั้น (ดังรูปที่ 6) งานวิจัยพบว่าการฉายรังสีวิธี IFRT ให้ผลไม่แตกต่างจาก extended-field radiation และ subtotal nodal irradiation เมื่อทำการรักษาร่วมกับเคมีบำบัด⁽¹¹⁻¹⁴⁾



รูปที่ 6 : Involved-field radiation (IFRT)

(ดังตารางที่ 2) ดังนั้นจึงเป็นการรักษามาตรฐานในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ทั้งชนิด HL และ NHL ภายหลังจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด

• Reduced involved-field radiation (rIFRT) ลดขอบเขตของการฉายรังสี เช่น ในกรณีที่มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ upper mediastinum อาจพิจารณาไม่ฉายรังสีบริเวณ lower mediastinum เพื่อหลีกเลี่ยงหัวใจ

• Extended-field radiation (EFRT) เนื่องจากรอยโรค HL มักกระจายตามกลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่ต่อเนื่องกัน ในอดีตจึงพิจารณาฉายรังสีบริเวณกลุ่มต่อมน้ำเหลืองหลายๆ กลุ่ม เช่น mantle field สำหรับรอยโรคเหนือกระบังลม และ inverted-Y field สำหรับรอยโรคต่ำกว่ากระบังลม (ดังรูปที่ 7)

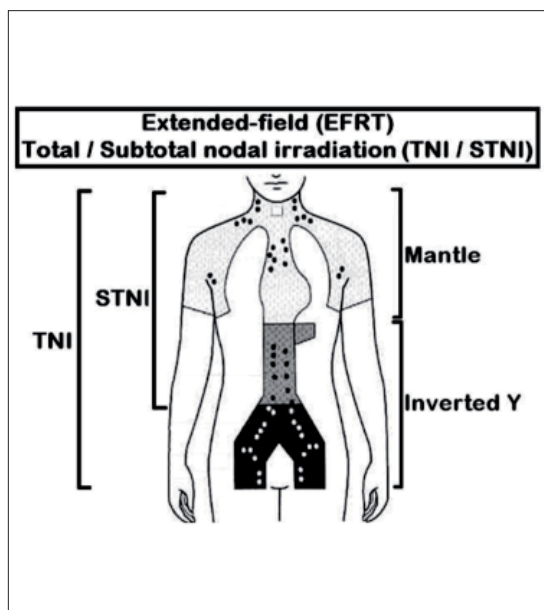
• Total nodal irradiation (TNI) เป็นการฉายรังสีคลุมบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งเหนือและต่ำกว่ากระบังลม ประกอบด้วย mantle field และ inverted-Y field โดยจะมีปัญหาเรื่องการซ้อนทับของลำรังสีและผลข้างเคียงสูงจากการฉายรังสี ในอดีตจะหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวด้วยการฉายรังสีทีละส่วน

ตารางที่ 2 : เปรียบเทียบผลการฉายรังสีด้วยวิธีต่างๆ ในมะเร็ง Hodgkin lymphoma

	EORTC H8-U ⁽¹¹⁾	Milan ⁽¹²⁾	GHSG HD8 ⁽¹³⁾	British Columbia ⁽¹⁴⁾
Number of patients	996	136	1,068	325
Arm 1	CT 4c + STNI	CT 4c + STNI	CT 4c + EFRT	CT 2-4c + EFRT
Arm 2	CT 4c + IFRT	CT 4c + IFRT	CT 4c + IFRT	CT 2-4c + IFRT
Arm 3	CT 6c + IFRT	-	-	CT 2-4c + INRT
Chemotherapy	MOPP-ABV	ABVD	COPP/ABVD	Not specify
Radiation dose (Gy)	36-40	30.6-40	30-40	30-35
Event-free survival	87, 88, 84%	93, 94%	86, 84%	NS
Overall survival	84, 85, 88%	96, 94%	91, 92%	NS

CT = chemotherapy; c = cycles; IFRT = involved-field radiation; EFRT = extended-field radiation; STNI = subtotal nodal irradiation; INRT = involved-node radiation; MOPP-ABV = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; COPP/ABVD = Cyclophosphamide + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone alternating with Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine

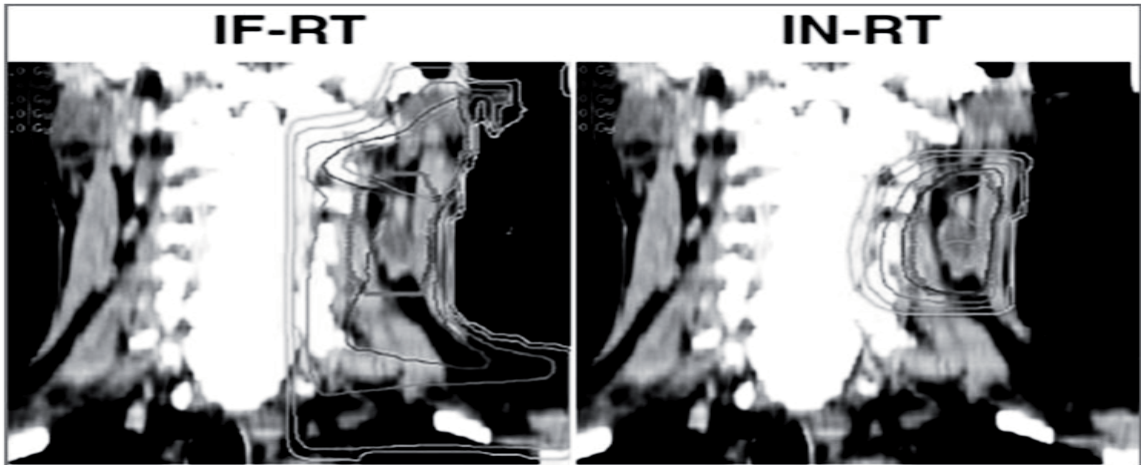
• Subtotal nodal irradiation (STNI) เป็นการฉายรังสีเช่นเดียวกับ TNI แต่ไม่รวมบริเวณอุ้งเชิงกราน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อรังไข่และลูกอัณฑะ ในอดีตเป็นการรักษามาตรฐานแต่ปัจจุบันเคมีบำบัดเข้ามาเป็นบทบาทหลักและลดขอบเขตของการฉายรังสีเหลือเพียง IFRT



รูปที่ 7 : Extended-field radiation (EFRT)

• Involved-node radiation (INRT) เป็นการฉายรังสีเฉพาะบริเวณรอบๆ ต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรค ไม่ต้องครอบคลุมทั้งกลุ่มต่อมน้ำเหลืองนั้น (ดังรูปที่ 8) เพื่อลดผลข้างเคียงจากรังสีรักษา การฉายรังสีแบบนี้ยังอยู่ในงานวิจัย เช่น งานวิจัย EORTC-GELA H10 และ GHSG HD17 โดยพิจารณาขอบเขตลำรังสีให้ครอบคลุมรอยโรคก่อนการรักษา ส่วนขอบด้านข้างของ mediastinum และ para-aortic ให้ใช้รอยโรคที่เหลืออยู่หลังการรักษา เพื่อลดปริมาณปอดและช่องท้องที่ได้รับรังสีโดยไม่จำเป็น (15-16)

• Proton therapy เป็นการฉายรังสีโดยใช้โปรตอน ซึ่งจะแตกตัวให้พลังงานสูงในร่างกายที่ความลึกจุดหนึ่ง แล้วพลังงานก็จะลดลงอย่างรวดเร็ว (Bragg peak) ทำให้อวัยวะถัดไปโดนรังสีเพียงเล็กน้อย เช่น การฉายรังสีบริเวณ mediastinum จากด้านหลังจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อเต้านมได้ จากด้านหน้าจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้ นอกจากนั้น ยังลดปริมาณรังสีโดยรวมทำให้ลดความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งทุติยภูมิภายหลังการรักษาได้⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ แต่เครื่องฉายรังสีชนิดนี้ยังมีราคาแพงและยังไม่มีในประเทศไทย



รูปที่ 8 : Involved-node radiation (INRT)

• Intensity-modulated radiotherapy (IMRT), Volumetric-modulated arc therapy (VMAT), Tomotherapy เป็นการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อหลีกเลี่ยงอวัยวะรอบข้างที่สำคัญ เช่น หัวใจ, ไชสันหลัง, ต่อมไทรอยด์ แต่จะเพิ่มปริมาณรังสีโดยรวมทำให้เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งทุติยภูมิภายหลังการรักษาได้⁽¹⁹⁾ และเนื่องจากการฉายรังสีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองใช้ปริมาณรังสีต่ำเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ ทำให้เทคนิคนี้จึงยังไม่เป็นที่นิยมในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ขอบเขตของการฉายรังสีในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

- Neck, axilla : ต้องฉายรังสีคลุม supraclavicular ด้านเดียวกันด้วย
- Mediastinum : ต้องฉายรังสีคลุม supraclavicular ทั้งสองข้างด้วย
- Hilar : ต้องฉายรังสีคลุม mediastinum ด้วย
- Groin : ต้องฉายรังสีคลุม iliac ด้านเดียวกันด้วย
- Widespread mesenteric : ฉายรังสีเข้าด้านข้าง (RL/LL) เพื่อหลีกเลี่ยงไต
- Parotid gland : ฉายรังสีคลุม upper neck ด้านเดียวกันด้วย
- Bone : ฉายรังสีบริเวณรอยโรค ไม่ต้องคลุมทั้งกระดูกชิ้นนั้น

- Tonsil, base of tongue, nasopharynx : ฉายรังสีบริเวณรอยโรค ไม่ต้องคลุมทั้ง Waldeyer's ring
- Orbit : ฉายรังสีคลุมทั้งเบ้าตา
- Stomach : ฉายรังสีคลุมทั้งกระเพาะอาหาร รวมถึง celiac
- Testis : ฉายรังสีคลุมลูกอัณฑะด้านตรงข้าม อาจพิจารณาคลุม para-aortic ถ้ามีรอยโรค

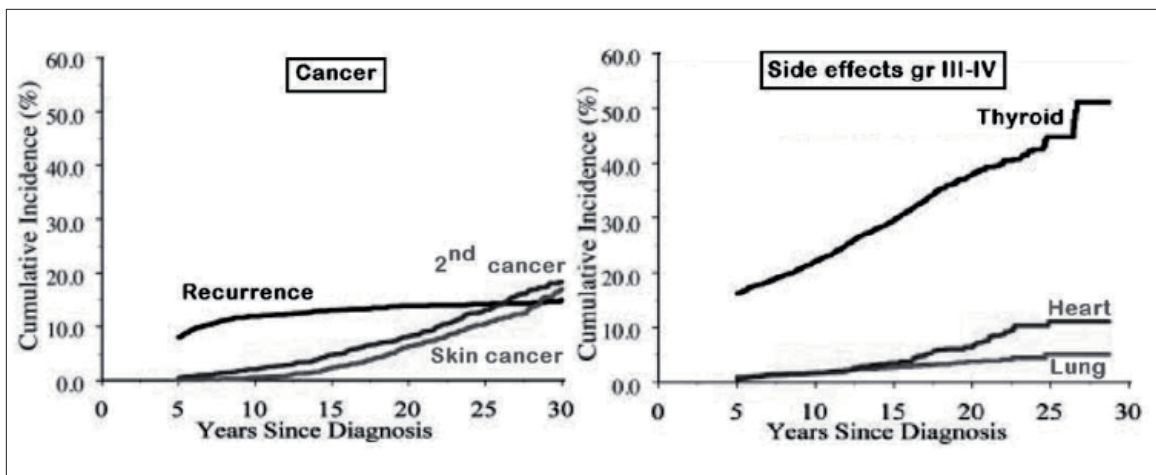
ปริมาณรังสีในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งที่ตอบสนองดีต่อรังสีรักษา ในอดีตให้ปริมาณรังสีสูงถึง 40-50 Gy แต่ปัจจุบันการรักษาประกอบไปด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษา โดยสามารถลดปริมาณรังสีลงเหลือ 20-30 Gy (ดังตารางที่ 3)

ผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

เนื่องจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นโรคที่รักษาหายขาดสูง และผู้ป่วยสามารถมีชีวิตยืนยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง HL จนปรากฏผลข้างเคียงจากการรักษาต่างๆ เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ⁽²⁰⁾ (ดังรูปที่ 9) เช่น

- Secondary cancer มะเร็งทุติยภูมิที่พบบ่อยหลังการฉายรังสีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง HL คือ มะเร็งกระดูก มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งเต้านม และมะเร็งเม็ดเลือดขาว



รูปที่ 9 : อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา

ตามลำดับ ส่วนที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ คือ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ตามลำดับ⁽²⁰⁻²¹⁾ เคมีบำบัดก่อให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยจะพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในช่วง 10 ปีแรกหลังการรักษาและหลังจากนั้นจะพบน้อยลง ขณะที่รังสีรักษาก่อให้เกิดมะเร็งชนิดอื่นๆ โดยจะพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น⁽²²⁾ การลดขอบเขตการฉายรังสีจาก mantle field เหลือเพียง IFRT และการลดปริมาณรังสีจาก 35 Gy เหลือเพียง 20 Gy สามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอดลงได้⁽²³⁾

- Cardiovascular disease โรคหัวใจที่พบบ่อยหลังการฉายรังสีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง HL คือ congestive heart failure/cardiomyopathy และ valvular disease ส่วนที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ คือ myocardial infarction ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดโรค คือ เคมีบำบัด Adriamycin และการฉายรังสีบริเวณเหนือกระดูกสันหลัง โดยได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 15 Gy⁽²⁴⁻²⁵⁾

- Pulmonary function เคมีบำบัด Bleomycin ทำให้ปอดทำงานน้อยลงชั่วคราว ถ้าฉายรังสีร่วมด้วยจะทำให้ปอดทำงานน้อยลงถาวร ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่ออัตรา

ตารางที่ 3 : ปริมาณรังสีในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ชนิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง		ปริมาณรังสี
Hodgkin lymphoma	• Pediatric	15-25 Gy
	• Adult, favorable stage 1-2	20-30 Gy
	• Adult, others	30 Gy
Indolent non-Hodgkin lymphoma	• Palliative	4 Gy (2 x 2F)
	• Curative	30 Gy
Aggressive non-Hodgkin lymphoma	• Palliative	20-30 Gy
	• Complete response	30+ Gy
	• Partial response	40+ Gy
	• Nasal NK-T cell	50+ Gy

การเกิดโรค คือ ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ปอดได้รับมากกว่า 13 Gy และการสูญบุหรื⁽²⁶⁾

- Gonadal failure เคมีบำบัด Mechlorethamine, Procarbazine และปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยก็ทำให้เป็นหมันได้ (มากกว่า 1.2 Gy ในผู้ชาย และมากกว่า 2 Gy ในผู้หญิง) ดังนั้นการป้องกันสามารถทำได้โดยเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด หลีกเลี่ยงการฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ การผ่าตัดยับยั้งไข่ และ ovarian cryopreservation⁽²⁷⁾

- Thyroid abnormalities ความผิดปกติที่พบบ่อยหลังการฉายรังสี คือ hypothyroid, Graves' disease, adenoma, cancer ตามลำดับ ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดโรค คือ ปริมาณรังสีมากกว่า 25 Gy⁽²⁸⁻²⁹⁾

- Bone growth การฉายรังสีบริเวณกระดูกในช่วงก่อนเข้าวัยรุ่น ร่วมกับปริมาณรังสีที่มากกว่า 33 Gy จะทำให้เด็กสูงน้อยลงประมาณ 8%⁽³⁰⁾

การตรวจติดตามผู้ป่วย

เพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำซึ่งพบบ่อยใน 2 ปีแรกหลังการรักษา และเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวดังกล่าวจากการรักษาซึ่งพบได้ตั้งแต่ปีแรกหลังการรักษา ดังนั้นควรตรวจติดตามผู้ป่วย ดังนี้

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ lab ต่างๆ ทุก 3-6 เดือน ใน 5 ปีแรก หลังจากนั้นปีละครั้ง
- เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ ทุก 6-12 เดือน ใน 2 ปีแรก หลังจากนั้นทำเมื่อสงสัยโรคกลับเป็นซ้ำ ไม่จำเป็นต้องทำเป็นประจำมากกว่า 2 ปี เพราะหาพบอุบัติเหตุการฉีกขาด มักมีอาการหรือผลเลือดผิดปกติร่วมด้วย⁽³¹⁻³²⁾ ราคาสูง ไม่คุ้มค่า⁽³³⁻³⁴⁾ และยังได้รับปริมาณรังสีโดยไม่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats>
2. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
3. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerninski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. Ann Oncol 2009; 20: 1848-53.
4. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011; 22: 910-5.
5. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. J Clin Oncol 2009; 27: 1906-14.
6. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 579-86.
7. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer 2007; 110: 652-9.

8. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1824-33.
9. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 37-43.
10. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
11. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916-27.
12. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-41.
13. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-8.
14. Campbell BA, Voss N, Pickles T, Morris J, Gascoyne RD, Savage KJ, et al. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5170-4.
15. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 2008; 88: 202-10.
16. Eich HT, Müller RP, Engenhart-Cabillic R, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, et al. Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 406-10.
17. Holtzman A, Flampouri S, Li Z, Mendenhall NP, Hoppe BS. Proton therapy in a pediatric patient with stage III Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol* 2013; 52: 592-4.
18. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 449-55.
19. Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, et al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol* 2013; 8: 22.
20. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117: 1806-16.

21. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484-94.
22. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1232-9.
23. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110: 2576-86.
24. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339: b4606.
25. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206-14.
26. Ng AK, Li S, Neuberg D, Chi R, Fisher DC, Silver B, Mauch PM. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 1754-8.
27. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 12-28.
28. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599-605.
29. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227-32.
30. Willman KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 85-92.
31. Voss SD, Chen L, Constone LS, Chauvenet A, Fitzgerald TJ, Kaste SC, et al. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2635-40.
32. Rathore N, Eissa HM, Margolin JF, Liu H, Wu MF, Horton T, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: are we over-scanning our patients? *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29: 415-23.
33. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4116-22.
34. Dryver ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003; 89: 482-6.

