

Evaluation และ Response Assessment

การประเมินผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่จำเป็นต้องทราบถึง ชนิดของพยาธิสภาพ (histology subtype) ที่แน่นอน ตำแหน่งและขอบเขตของโรคว่าอยู่เฉพาะที่ (localized) หรืออยู่ในระยะลุกลาม (advanced) รอยโรคอยู่บริเวณต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลือง ตลอดจนสถานะทางสุขภาพทั่วไปของผู้ป่วย การประเมินผู้ป่วยที่เหมาะสมก่อนการรักษาอาจมีความแตกต่างกันบ้างในแต่ละชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่จะช่วยวางแผนการรักษา ตลอดจนสามารถพยากรณ์โรคผู้ป่วยได้ ที่จะกล่าวในที่นี่จะเป็นการตรวจพื้นฐานทั่วไป

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยพยาธิสภาพ (histology subtype) ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่แน่นอน ต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อ และเป็นที่ยอมรับว่าการตรวจโดย fine needle aspiration (FNA) ไม่เพียงพอ ต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อแบบ excisional หรือ incisional biopsy สำหรับ core needle biopsy อาจพิจารณาเมื่อการ ตัดชิ้นเนื้อแบบ excisional หรือ incisional biopsy ทำไม่ได้

การย้อมทาง immunohistochemistry (IHC panel) ได้แก่ CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, CD21, or CD23, อาจร่วมกับ kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10 หรือ IHC อื่น ๆ เช่น Ki-67 (บอก proliferative activity ของโรค), IF4/MUM1 (nongerminal center subtype of DLBCL, คูบที่ 7 และใน FL grade 3b), cyclin D1 (diagnostic marker for MCL, คูบที่ 8) รวมถึง molecular analysis เพื่อดูความผิดปกติทางพันธุกรรมในกรณีมีข้อบ่งชี้และในสถานที่ที่ดำเนินการได้ เช่น *BCL2* rearrangements, *BCL6* rearrangements ใน double/triple hit lymphoma

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นในผู้ป่วยทุกรายเพื่อบอกระยะของโรค (staging)¹

1. การซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ละเอียด รวมถึงการกำหนด performance status (PS) และ B symptoms

การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด จะทำให้แพทย์สามารถทราบได้คร่าว ๆ ว่า ผู้ป่วยมีโรคลุกลามไปที่แห่งใดหรืออวัยวะใด ทำให้เกิดปัญหาแทรกซ้อนกับอวัยวะระบบใด เพื่อวางแผนการตรวจวินิจฉัยและการรักษาเบื้องต้น

การวัด PS เป็นการประเมินสมรรถภาพของผู้ป่วยว่ามีความสามารถช่วยเหลือตนเองได้มากน้อยเพียงใด สามารถใช้ป็นปัจจัยการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษา การประเมิน PS ทำได้หลายวิธี ที่นิยมกันคือ Karnofsky performance status (KPS) และ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)(ตารางที่ 1) ส่วน B symptoms ได้แก่ การที่ผู้ป่วยมีอาการข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้คือ ไข้ไม่ทราบสาเหตุ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ใน 6 เดือนที่ผ่านมา และมีเหงื่อออกตอนกลางคืน ผู้ป่วยที่มี B symptoms มักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

ตารางที่ 1 เกณฑ์คะแนนการประเมินสมรรถภาพการทำงานวัตรประจำวัน (Performance status)

ECOG grade	สมรรถภาพที่ทำได้
0	สามารถทำกิจกรรมต่างๆ เท่าก่อนป่วยโดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมาก แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ เช่น งานบ้าน งานในที่ทำงาน
2	เดินไปมาได้ สามารถดูแลช่วยเหลือตัวเอง แต่ไม่สามารถทำงาน อยู่บนเตียงน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น
3	ดูแลช่วยเหลือตัวเองในขีดจำกัด ต้องอยู่บนเตียงมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น
4	ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย อยู่บนเตียงตลอดเวลา

2. การตรวจ complete blood count (CBC) และ differential count

ในการประเมินผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (NHL) เมื่อแรกวินิจฉัยนั้น อาจพบความผิดปกติของ complete blood count ถึงร้อยละ 60² และมีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ cytopenia กับการที่มีโรคลุกลามไปไขกระดูก การตัดตรวจไขกระดูก (bone marrow biopsy) พบว่ามีโรคลุกลามเข้าไปไขกระดูกร้อยละ 100, 69, 63 และ 13 ในผู้ป่วยที่มี neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, หรือภาวะโลหิตจางตามลำดับ²

3. Bone marrow aspiration และ biopsy

ผู้ป่วย NHL ทุกรายต้องได้รับการตรวจ bone marrow aspiration และ biopsy ก่อนให้การรักษา เพื่อประเมินระยะของโรค (ตารางที่ 2) พบว่าร้อยละ 30 ถึง 50 ของผู้ป่วย NHL จะพบโรคลุกลามไปไขกระดูก ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นชนิด indolent lymphoma^{3,4} การตรวจไขกระดูกอาจรวมถึงการตรวจพิเศษหรือการทำ flow cytometry โดยเฉพาะผู้ป่วย indolent B-cell lymphoma จากการศึกษาผู้ป่วย NHL 176 ราย ในจำนวนนี้ 57 รายเป็นชนิด indolent พบว่าร้อยละ 12 และ 44 มีโรคลุกลามเข้าไขกระดูกข้างเดียว (unilateral) และทั้งสองข้าง (bilateral) ตามลำดับ^{5,6} ส่วนผู้ป่วย 112 รายที่เป็นชนิดรุนแรง จะพบโรคลุกลามเข้าไขกระดูกข้างเดียวหรือสองข้าง ร้อยละ 5 และ 8 ตามลำดับ

ในปัจจุบัน สามารถใช้ผลการตรวจ PET/CT scan เพื่อบอกการลุกลามเข้าไขกระดูกแทนการตรวจไขกระดูกได้ในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma (HL) ที่ทำ PET/CT เพื่อบอกระยะของโรค

4. การตรวจสมรรถภาพทางไต

การตรวจเลือดเพื่อประเมินสมรรถภาพทางไตและความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาแทรกซ้อนทางไต ได้แก่ การตรวจระดับ blood urea nitrogen (BUN) creatinine ระดับเกลือแร่ และ uric acid ในกระแสเลือด แม้ว่าอุบัติการณ์ของการพบโรค lymphoma ลุกลามเข้าไต โดยอาศัยหลักฐานทางคลินิกพบได้ร้อยละ 2 ถึง 14 แต่ระดับ creatinine ในซีรัมสูง พบได้ถึงร้อยละ 26 ถึง 56 การที่ระดับ BUN และ creatinine เพิ่มขึ้น แสดงว่ามีต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณ retroperitoneal กดทับท่อไตทั้งสองข้างหรือมีรอยโรคที่ไต หรือเกิดจากภาวะขาดน้ำ ภาวะ hyperuricemia หรือผู้ป่วยมีภาวะไตเสื่อมจากสาเหตุอื่น ๆ ก่อนหน้าอยู่แล้ว หรือหลาย ๆ ปัจจัยเหล่านี้ร่วมกัน การตรวจสมรรถภาพของไตมีความสำคัญในการวางแผนการรักษา เนื่องจากยาเคมีบำบัดบางชนิดมีพิษต่อไตหรือมีการขับออกทางไต การตรวจระดับ uric acid ก่อนการรักษาสามารถใช้ประเมินภาวะ tumor lysis syndrome และใช้ติดตามการเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา

5. การประเมินสภาพตับ

การประเมินสมรรถภาพตับมีความสำคัญก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากยาเคมีบำบัดหลายชนิดขับออกทางตับ และอาจมีภาวะโรคลุกลามเข้าสู่ตับ หรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณ portahepatis กดทับบริเวณ common bile duct เป็นต้น

6. การตรวจระดับซีรัม lactate dehydrogenase (LDH) และ erythrocyte sedimentation rate (ESR)

การตรวจระดับซีรัม LDH มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับอัตราความรุนแรงของโรคและอัตราการรอดชีวิต (survival) ของผู้ป่วย NHL เช่นเดียวกับค่า ESR จะสัมพันธ์กับความรุนแรงและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย HL

7. การตรวจภาวะตั้งครรภ์

การตรวจภาวะตั้งครรภ์ในผู้ป่วยหญิงในวัยเจริญพันธุ์ มีความสำคัญในกรณีที่จะต้องได้รับยาเคมีบำบัด

8. HIV serology

Systemic NHL และ primary CNS lymphoma ถือเป็น AIDS-defining malignancies โดยพบว่าประมาณร้อยละ 25 ถึง 40 ของผู้ป่วย HIV-1 seropositive จะเกิดเป็นโรคมะเร็ง ในจำนวนนี้ร้อยละ 10 เป็น NHL โดยพบว่ามีความเสี่ยงมากกว่าใน

กลุ่ม seronegative 100 เท่า จากรายงานประมาณร้อยละ 12 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NHL รายใหม่ พบว่า HIV ได้ผลบวก⁷

9. Hepatitis B และ C

ผู้ป่วย NHL รายใหม่ควรได้รับการตรวจการติดเชื้อ hepatitis B และ C โดยตรวจ hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibody ต่อ hepatitis B core antigen (anti-HBc) และ antibody ต่อ HCV (anti-HCV)⁸

ผู้ป่วยที่มี HBsAg positive หรือ HBsAg-negative แต่มี anti-HBc positive ที่จะต้องรับยาเคมีบำบัดและหรือยา immunotherapy มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ HBV reactivation จนเกิด liver failure และเสียชีวิต^{9,10} ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิด HBV reactivation ก่อนเริ่ม ในระหว่างการรักษา และให้ต่ออย่างน้อย 12 เดือนหลังรักษา^{11,12} (IIA)

10. Computed tomography (CT) scanning หรือ fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)/CT scan

การทำ contrast enhanced CT scan ของ chest, abdomen และ pelvis มีความจำเป็นในการประเมินผู้ป่วยเมื่อแรกเริ่ม เนื่องจากช่วยบอกถึงระยะของโรคและยังสามารถใช้เปรียบเทียบกับ การตรวจครั้งต่อ ๆ ไป เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษา จากการศึกษาต่าง ๆ สนับสนุนประโยชน์ที่ชัดเจนของการตรวจด้วย PET/CT scan เมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วย HL และผู้ป่วย DLBCL (IA) ส่วน NHL ชนิดอื่น ๆ เช่น FL, MCL, PTCL หรืออื่น ๆ ให้พิจารณาเป็นราย ๆ แล้วแต่ความพร้อม และเศรษฐฐานะของผู้ป่วย

ในระยะหลังมีการศึกษาพบว่า การตรวจ FDG-PET/CT scan มีความแม่นยำกว่า conventional CT scan โดยเฉพาะในผู้ป่วย HL และ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ถือเป็น การตรวจที่ดีที่สุดอันหนึ่งในการบอกการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค ตั้งแต่ปี คศ. 2007 มีการนำ PET/CT scan มาใช้ประเมินผลการตอบสนองของโรคหลังให้การรักษา PET/CT scan สามารถวัด metabolic activity ของโรค ซึ่งได้แก่ คุณสมบัติของเซลล์มะเร็งที่สามารถ uptake fluorodeoxyglucose (FDG-avid) ทำให้แยก CRu (complete remission, unconfirmed) ว่าเป็น true CR หรือ partial remission

ในปี คศ. 2009 ได้มีการนำ Deauville score (DS) criteria มาใช้แบ่งปริมาณ metabolic activity เป็น 5 ระดับ แต่การแปลผลว่า บวกหรือลบ ขึ้นกับสถานการณ์ และ/หรือ ข้อตกลงกันของแพทย์ผู้รักษา

Score	PET/CT scan result
1	No uptake
2	Uptake < mediastinum
3	Uptake > mediastinum and < liver
4	Uptake moderately higher than liver
5	Uptake markedly higher than liver and/or new lesion

โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่มี DS ที่ 1 - 3 แสดงว่ามี metabolic activity ต่ำ เทียบได้กับภาวะที่ไม่น่าจะมี tumor cell หลงเหลืออยู่ เป็น complete remission ส่วนผู้ป่วยที่มี DS ที่ระดับ 4 - 5 แสดงว่ามี metabolic activity สูงเทียบได้กับภาวะที่ยังมี residual tumor cells อยู่

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการแปลผล metabolic activity จาก PET/CT scan จะมีค่า negative predictive value ที่สูง ในขณะที่ค่า positive predictive value ต่ำ ดังนั้นในกรณีของ PET/CT scan positive จำเป็นต้องยืนยันว่ามีรอยโรคจริงด้วยการตรวจ tissue biopsy เสมอ

ในปัจจุบันมีการทำ PET/CT scan 3 รูปแบบ ตามช่วงเวลาที่ทำ ได้แก่

1. Pre-treatment PET/CT scan for staging
2. Interim PET/CT scan นิยมหลังได้รับ chemotherapy 2 cycles
3. End of treatment PET/CT scan

สำหรับผู้ป่วยในประเทศไทย ผู้ป่วย HL ทั้ง 3 สิทธิ ได้แก่ สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า สิทธิประกันสังคม และสิทธิข้าราชการ สามารถเบิกจ่าย PET/CT ได้ในทั้ง 3 รูปแบบข้างต้น ส่วนผู้ป่วย DLBCL ทั้ง 3 สิทธิเบิกจ่ายได้ เฉพาะ PET/CT สำหรับ staging และเมื่อสิ้นสุดการรักษารักษา

การตรวจอื่นๆ เฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

1. การตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้

ควรพิจารณาการทำ endoscopy ในผู้ป่วยที่มีอาการความผิดปกติของทางเดินอาหาร ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณ Waldeyer's ring (tonsils, base of tongue และ nasopharynx) จะมีโรคหลอดลมในทางเดินอาหาร¹³⁻¹⁵ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคบริเวณ Waldeyer's ring ผู้ป่วยที่มีอาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้รวมทั้ง ผู้ป่วย mantle cell lymphoma (คูบทที่ 8) ควรได้รับการตรวจประเมินทางกระเพาะอาหารและลำไส้

2. การตรวจตับและม้าม

การตัดชิ้นเนื้อตับตรวจมีข้อบ่งชี้ได้แก่ ในกรณีที่พบมีความผิดปกติในการตรวจสมรรถภาพของตับ หรือพบความผิดปกติจาก imaging study ซึ่งไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น เป็นโรคตับเดิม จากยา จากไวรัส เป็นต้น โดยทั่วไปจะไม่แนะนำการตัดชิ้นเนื้อของม้าม

3. การตรวจทางระบบประสาทส่วนกลาง

การตรวจทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น magnetic resonance imaging (MRI) หรือ CT scan พิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของระบบประสาท ส่วนการเจาะน้ำไขสันหลังหลังตรวจจะกระทำในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะ lymphomatous meningitis หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะมีโรคหลอดลมเข้าระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดลมเข้าไขกระดูก ลูกอัมพาต ต่อมหมวกไตหรือบริเวณ paranasal sinus เป็นต้น

4. การตรวจหัวใจ

การประเมินสมรรถภาพของหัวใจด้วยการทำ echocardiogram หรือ multi-gated acquisition scan (MUGA) เพื่อวัด cardiac ejection fraction ควรทำในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยา anthracycline หรือยาเคมีบำบัดขนาดสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี หรือมีประวัติโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคหัวใจมาก่อน

5. การตรวจสมรรถภาพของปอด

การตรวจ pulmonary function test ควรทำในผู้ป่วยที่จะต้องได้รับยา bleomycin เพื่อใช้ติดตามสมรรถภาพของปอด ระหว่างหรือหลังได้รับการรักษา

6. ระดับ beta-2 microglobulin ในซีรัม

มีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค และเป็นหน่วยวัดที่เป็นตัวแทน (surrogate) บอกถึงปริมาณของโรค สามารถใช้เพื่อติดตามการตอบสนองต่อการรักษา นิยมใช้ตรวจในผู้ป่วย lymphoplasmacytic leukemia (ดูบทที่ 5)

7. Serum protein electrophoresis (SPEP) และ immunoglobulin study

การตรวจ immunoglobulin มีความสำคัญในบางกลุ่มโรค เช่น ผู้ป่วย chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma บางรายพบมี monoclonal gammopathy หรือ hypoglobulinemia ผู้ป่วย lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia จะพบว่ามี IgM paraproteinemia ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรได้รับการตรวจหาระดับ IgG, IgA, และ IgM ร่วมด้วย (ดูบทที่ 5)

Staging

การบอกระยะของโรคงอิงตาม Ann Arbor staging system (ตารางที่ 2) ที่ใช้ใน HL^{16,17} ในการทำ staging นั้นจะเน้นว่าโรคมะเร็งอยู่ในต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลือง มีหรือไม่มี “B symptoms” พบว่าเมื่อแรกวินิจฉัย เพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วย follicular lymphoma มีระยะของโรคเฉพาะที่ (stage I-II) ในขณะที่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย aggressive lymphoma จะอยู่ในระยะ advanced stage (stage III, IV)¹⁸

ตารางที่ 2 Ann Arbor Staging ของผู้ป่วย lymphoma

Stage I	Involvement of a single lymph node region (I) or localized involvement of a single extralymphatic organ or site (IE).
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (II) or localized involvement of a single associated extralymphatic organ or site and is regional lymph node(s), without involvement of other lymph node regions on the same side of the diaphragm (IIE). Note: The number of lymph node regions involved may be indicated by a subscript (e.g. II3).
Stage III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may also be accompanied by localized involvement of an associated extralymphatic organ or site (IIE), by involvement of the spleen (IIIs), or by both (IIIE+S).
Stage IV	Disseminated (multifocal) involvement of one or more extralymphatic organs, with or without associated lymph node involvement, or isolated extralymphatic organ involvement with distant (nonregional) nodal involvement.

A: No systemic symptoms present

B: Unexplained fevers >38 C; drenching night sweats; or weight loss >10% of bodyweight

สรุปคำแนะนำการตรวจเพื่อบอกระยะของโรค

การตรวจที่จำเป็นในผู้ป่วยทุกราย (IIA)

1. การซักประวัติและการตรวจร่างกายรวมทั้ง performance status
2. การตรวจ complete blood count, differential count
3. การตัดตรวจไขกระดูก
4. การตรวจสมรรถภาพทางไต สารเรโนในร่างกาย และกรดยูริก
5. การตรวจสมรรถภาพของตับ และ
6. การตรวจระดับซีรัม LDH (NHL) ระดับ ESR (HL)
7. การตรวจภาวะของการตั้งครรภ์
8. การตรวจ HIV
9. การตรวจไวรัสตับอักเสบบี, C
10. การตรวจ CT scan หรือ PET/CT scan (โดยเฉพาะผู้ป่วย HL และ DLBCL)

การตรวจที่ทำเฉพาะผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ (IIA)

1. การตรวจ serum protein electrophoresis (เฉพาะผู้ป่วยชนิด CLL/SLL, lymphoplasmacytic)
2. การตรวจกระเพาะและลำไส้
3. การตรวจชิ้นเนื้อตับ
4. การตรวจทางระบบประสาทส่วนกลาง
5. การตรวจหัวใจ
6. การตรวจสมรรถภาพของปอด
7. การตรวจระดับ beta-2 microglobulin ในซีรัม

การตรวจเพื่อบอกระยะของโรคและการติดตามผู้ป่วย

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด cycle สุดท้าย และ cycle ที่ 2 หรือ 3 (interim analysis) ควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตรวจด้วยภาพทางรังสี เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาว่าเป็น complete remission, partial remission, stable disease หรือ progressive disease (ตารางที่ 4) ในผู้ป่วยที่ได้ complete remission หลังรักษา ควรติดตามประเมินผู้ป่วยเป็นระยะๆ ด้วยการตรวจร่างกาย ตรวจเลือด เช่น CBC, LFT, LDH ทุก 3 เดือนในปีแรก และห่างออกจนเหลือปีละครั้ง หลังติดตามนาน 5 ปีถ้าไม่พบสิ่งผิดปกติ ก็ไม่จำเป็นต้องทำอีก Interim analysis มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ complete remission โดยเฉพาะในผู้ป่วย HL ซึ่งจะนำไปสู่การเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (ดูบทที่ 2)

PET/CT scan เป็นเทคนิคการถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่แสดงถึงเมตาบอลิซึมของเซลล์มะเร็ง มีความไวในการตรวจหารอยโรค ที่เป็น FDG-avid ทั้งที่ต่อมน้ำเหลืองและนอกต่อมน้ำเหลือง เมื่อเทียบกับ CT scan การทำ FDG-PET/CT scan

มีความแม่นยำในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยมีความไวและความจำเพาะสูงกว่า CT scan สามารถแยกแยะก้อนที่ยังมีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเหลืออยู่จากก้อนที่เกิดจาก fibrosis ที่เกิดขึ้นหลังรับการรักษา ซึ่งมักพบได้เสมอในผู้ป่วยที่มี bulky disease นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้ complete metabolic response หลังการรักษา ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามด้วย PET/CT หรือ CT scan ปีในระยะ ๆ อีก

ในปี พ.ศ. 2557 ได้มีการทบทวนเกณฑ์การตอบสนองที่รู้จักกันในชื่อ Lugano criteria ซึ่งใช้ PET/CT scan ในการทำ staging และประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (ตารางที่ 4)^{19,20} การประเมินการตอบสนองด้วย PET/CT นั้นอาศัย metabolic activity ที่เกิดจากการที่มี FDG uptake ของเซลล์มะเร็ง เรียกว่าค่า standardized uptake value (SUV) การประเมินการตอบสนองขึ้นกับปริมาณของ FDP uptake โดยแบ่งเป็น 5 ลำดับขั้น (five-point scale) (5-PS) ตาม Deauville criteria (ตารางที่ 5) โดยใช้ uptake ของ FDG ที่ mediastinal blood pool และที่ตับ เป็น internal control²¹

บทบาทของ PET/CT scan ในการประเมินการตอบสนองของโรค

การประเมินการตอบสนองด้วย 5-PS ใน Deauville criteria แบ่งการตอบสนองเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้คือ (ก) complete metabolic response คะแนน 1, 2 หรือ 3 (ข) partial metabolic response คะแนน 4 หรือ 5 ร่วมกับมีการ uptake ของ FDG ลดลง (ค) no metabolic response คะแนน 4 หรือ 5 ร่วมกับการ uptake ของ FDG ที่ไม่เปลี่ยนแปลง และ (ง) progressive disease คะแนน 4 หรือ 5 ร่วมกับมีการ uptake ของ FDG เพิ่มขึ้น หรือมีรอยโรคใหม่ ในการแปลผล 5-PS นั้น คะแนน 1 หรือ 2 แปลว่า ผลการตรวจได้ผลลบ ส่วนคะแนน 4 หรือ 5 แปลว่า ผลการตรวจได้ผลบวก ส่วนคะแนน 3 ในระยะสิ้นสุดการรักษาที่เป็นมาตรฐาน แปลว่ามี complete metabolic response และ ถือว่ามีการพยากรณ์โรคที่ดี ส่วนในกรณีของ interim study คะแนน 3 ให้ถือเป็นผลบวก²⁰ หนึ่ง ในทุกกรณีที่ผลเป็นบวก จำเป็นต้อง exclude ภาวะอื่น ๆ ที่ให้ผลบวกกลาง โดยเฉพาะภาวะ inflammation ที่พบร่วมด้วย จึงแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อตรวจเสมอ เพื่อยืนยันว่ายังมีโรคอยู่จริง

ตารางที่ 3 Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma¹⁹

Response	Site	PET-CT (Metabolic response)	CT (Radiologic response)
Complete response	Lymph nodes and Extralymphatic Sites	Score 1, 2, or 3 ^a with or without a residual mass on 5PS ^{b,c}	All of the following: Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
	Non-measured Lesion	Not applicable	Absent
	Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
	New lesions	None	None
	Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial response	Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 ^b with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. No new or progressive lesions. At interim, these findings suggest responding disease. At end of treatment, these findings indicate residual disease	All of the following ≥ 50% decrease in SPDof up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm x 5 mm as the default value When no longer visible, 0 x 0 mm For a node > 5 mm x 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
	Non-measured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
	Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
	New lesions	None	None
	Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consider further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease	Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 ^b with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment No new or progressive lesions.	< 50% decrease from baseline in SPDof up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
	Non-measured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
	Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
	New lesions	None	None
	Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Individual target nodes/nodal	Score 4 or 5 ^b with an increase in intensity of uptake from	Requires at least one of the following PPDprogression:

	masses Extranodal lesions	baseline and/or New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline. If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
	Non-measured lesions	None	New or clear progression of preexisting non-measured Lesions
	New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
	Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Adapted from: Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32: 3059–3068. and National Comprehensive Cancer Network. *Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 3.2016*

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (Accessed on Oct27, 2016)

Abbreviations: SPS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LDi, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LDi and perpendicular diameter; SDi, shortest axis perpendicular to the LDi; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.

^aScore of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment).

^bPET Five Point Scale (5-PS)¹. 1. No FDG uptake > background 2. FDG uptake ≤ mediastinum 3. FDG uptake > mediastinum but ≤ liver. 4. FDG uptake moderately > liver. 5. FDG uptake markedly > liver and/or new lesions X. New areas of FDG uptake unlikely to be related to lymphoma
^cIt is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake

ตารางที่ 4 PET 5-point scale (Deauville criteria)²⁰

Score	PET/CT scan result
1	No uptake above background
2	Uptake ≤ mediastinum
3	Uptake > mediastinum but ≤ liver
4	Uptake moderately increased compared to the liver at any site
5	Uptake markedly increased compared to the liver at any site
X	New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

เอกสารอ้างอิง

1. Freedman AS, Friedberg JW. Evaluation and staging of non-Hodgkin lymphoma. In: UptoDate, Lister A (Ed.), (Accessed on December 30,2016)
2. Bloomfield CD, McKenna RW, Brunning RD. Significance of haematological parameters in the non-Hodgkin's malignant lymphomas. *Br J Haematol.* 1976;32:41-6.
3. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, et al. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1990;8:1163-72.
4. Foucar K, McKenna RW, Frizzera G, et al. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer.* 1982;49:888-97.
5. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, et al. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med.* 1975;82:365-6.
6. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol.* 1990;43:630-2.
7. D'Addario G, Dieterle A, Torhorst J, et al. HIV-testing and newly-diagnosed malignant lymphomas. The SAKK 96/90 registration study. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:133-8.
8. National Comprehensive Cancer Network. B-cell Lymphoma (Version 1.2017-Dec 7, 2016) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed January 19, 2017
9. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010;116:4769-76.
10. Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica.* 2008;93:951-2.
11. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer.* 2010;116:115-21.
12. Loomba, R., Rowley, A., Wesley, R., Liang, T.J., Hoofnagle, J.H., Pucino, F. et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 2008;148: 519–28.
13. Shibuya H, Kamiyama R, Watanabe I, et al. Stage I and II Waldeyer's ring and oral-sinonasal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1987;59:940-4.
14. Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. *Cancer.* 1985;56:157-66.

15. Dodd GD. Lymphoma of the hollow abdominal viscera. *Radiol Clin North Am.* 1990;28:771-83.
16. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1977;61:1023-7.
17. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol.* 1990;17:43-50.
18. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer.*1982; 50:2699-707.
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–3068.
20. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048–3058.
21. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, 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.