

Hodgkin lymphoma

Hodgkin lymphoma (HL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบน้อยในประเทศไทย อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 7 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด¹ อย่างไรก็ตาม HL เป็นโรคมะเร็งที่มีอัตราของการรักษาให้หายขาดได้สูงสุดโรคหนึ่ง จึงมีความสำคัญมากที่โลหิตแพทย์ควรทำความเข้าใจกับแนวทางการรักษาโรคนี้อย่างดี เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย แนวทางการรักษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามแผนการรักษาดังนี้

1. ผู้ป่วย Stage I-II with favorable factors
2. ผู้ป่วย Stage I-II with unfavorable factors
3. ผู้ป่วย Stage III-IV with international prognostic score ≤ 4
4. ผู้ป่วย Stage III-IV with international prognostic score > 4

ปัจจัยการพยากรณ์โรค

1. Favorable factors

หมายถึง ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยซึ่งบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี โดยแนวทางการรักษานี้ อ้างอิงข้อมูลจาก German Hodgkin Study group (GHSg)² มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

- 1) ระดับ ESR < 50 mm/hour สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มี B symptoms หรือ ระดับ ESR < 30 mm/hour สำหรับผู้ป่วยที่มี B symptoms
- 2) Mediastinal mass ratio (MMR) < 0.33 (MMR = maximum width of mass/maximum intrathoracic diameter)
- 3) จำนวน Nodal sites < 3
- 4) No extranodal lesions

สำหรับ ผู้ป่วย Stage I-II with favorable factors หมายถึง ผู้ป่วย Stage 1-2 ที่มีครบทุกปัจจัยดังกล่าว

2. International prognostic score (IPS)

จัดเป็น adverse prognostic factors ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ผู้ป่วย stage 3-4 มากกว่า 5,000 ราย พบว่า factors ดังกล่าวทำให้ survival rate ของผู้ป่วยลดลงร้อยละ 7-8/factor/ปี ปัจจัยดังกล่าว ได้แก่

- 1) อายุมากกว่า 45 ปี
- 2) เพศชาย
- 3) Stage 4
- 4) Serum albumin < 4 g/dl
- 5) Hemoglobin < 10.5 gm/dl
- 6) White blood cells (WBC) $> 15,000/\mu\text{L}$
- 7) Lymphocyte count $< 8\%$ of WBC และ/หรือ lymphocyte count $< 600/\mu\text{L}$

3. PET/CT scan (ดูบทที่ 1 ประกอบ)

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

ในกรณีที่มีข้อจำกัดเรื่องเศรษฐฐานะให้พิจารณา end of treatment PET/CT scan ก่อน รองลงมาคือ interim PET และ pretreatment PET ตามลำดับ

ในกรณีที่ทำ interim PET/CT แล้วได้ค่า DS ต่ำ แพทย์ผู้รักษาสสามารถตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยแบบ deescalated chemotherapy หรือให้การรักษาด้วย consolidation chemotherapy หรือ หยุดการรักษา ในทางตรงข้าม ถ้าได้ค่า DS สูง แพทย์ผู้รักษาสสามารถตัดสินใจเปลี่ยนการรักษาเป็น escalated chemotherapy หรือเลือกการรักษาแบบ aggressive มากขึ้นเช่น salvage treatment หรือ cellular therapy หรือ autologous bone marrow transplantation

Radiation therapy (RT)

เทคนิคการฉายแสงที่นิยมใช้ 2 วิธี ได้แก่

- 1) Involved field RT (IFRT): บริเวณของการฉายแสงจะครอบคลุม anatomical boundaries ของ lymph nodes รวมทั้ง whole lymphatic region ในบริเวณนั้น
- 2) Involved site RT (ISRT): บริเวณของการฉายแสงจะครอบคลุม pre-chemotherapy involved nodes ที่ถูกกำหนดโดย PET/CT scan ในบริเวณนั้น ทำให้ radiation field แคบลง radiation dose ลดลงมากกว่า IFRT ทำให้ลด long term side effects โดยเฉพาะ secondary cancers

Chemotherapy

สูตรเคมีบำบัดที่นิยมใช้และมีรายงานการศึกษาที่ดีที่สุดคือ

- 1) ABVD
- 2) BEACOPP (standard dose BEACOPP)
- 3) Escalated dose BEACOPP (high dose BEACOPP)

ABVD เป็นสูตรที่นิยมกันมากที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยระยะ limited stage เนื่องจากมีความสะดวกในการบริหารยา สามารถให้แบบผู้ป่วยนอก และมี adverse effects ต่ำ ส่วนประกอบของ ABVD มีดังนี้:

Doxorubicin	25 mg/m ² /day IV Day1, Day15
Bleomycin	10 mg/m ² /day IV Day1, Day15
Vinblastine	6 mg/m ² /day IV Day1, Day15
Dacarbazine	375 mg/m ² /d in 5%D/W 500 mL IV drip in 4 hr. Day1, Day15

ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์

อย่างไรก็ดี ผู้ป่วย advanced stage ตอบสนองต่อ ABVD ทั้งในด้าน remission rate, overall survival (OS) และ progression free survival (PFS) ไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงได้มีการพัฒนาสูตร BEACOPP และ escalated dose BEACOPP ขึ้น ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

Bleomycin	10 mg/m ² /day IV Day 8
Etoposide	100 (200) mg/m ² /day IV Day 1-3
Doxorubicin	25 (35) mg/m ² /day IV Day 1
Cyclophosphamide	650 (1,250) mg/m ² /day IV Day 1
Vincristine	1.4 mg/m ² /day IV Day 8
Procarbazine	100 mg/m ² /day oral Day 1-7
Prednisolone	40 mg/m ² /day oral Day 1-14

ให้ซ้ำทุก 3 สัปดาห์

โดย escalated dose BEACOPP ใช้ขนาดของ etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide ที่ระบุในวงเล็บ ในปัจจุบัน ประเทศไทยไม่มี procarbazine จำหน่าย จึงแนะนำให้ใช้ dacarbazine แทน ในขนาด 250 mg/m²/day IV drip 4 hours Day 2-3

แนวทางการรักษา

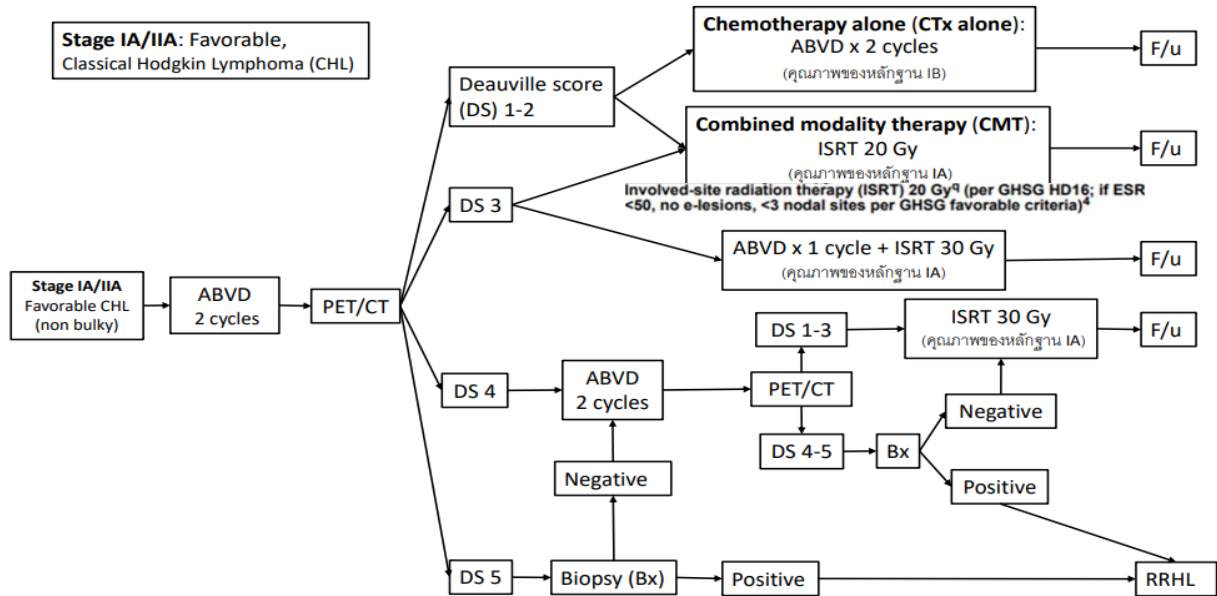
เนื่องจากปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วย interim PET/CT scan เป็น standard of care ในผู้ป่วย HL ซึ่งสามารถนำมาประกอบการตัดสินใจวางแผนการรักษา (PET guided therapy) เพื่อให้เหมาะสมกับระดับความรุนแรงของโรค และลดภาวะ toxicity จากเคมีบำบัดที่อาจเกิดขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

แนวทางการรักษาที่แนะนำจึงได้ใช้ PET/CT scan guided therapy ที่มีผลการวิจัยซึ่งเป็นที่ยอมรับในระดับสากล โดยมีหลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. Stage I-II with favorable factors

ควรเริ่มต้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร ABVD จำนวน 2 courses หลังจากนั้นทำ interim PET ถ้าผู้ป่วยได้ค่า DS 1- 2 แสดงว่าน่าจะไม่มี residual tumor เหลืออยู่ หรือเหลืออยู่น้อยมาก จะเลือกการรักษาต่อไปด้วยการให้ ABVD อีก 2 courses หรือ radiation ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษา (IA) งานวิจัยจากการศึกษาต่างๆที่สนับสนุน อาทิเช่น EORTC/LYSA/FIL H10, HD16, RAPID, CALGB 50604³⁻⁷

แต่อย่างไรก็ตาม combined modality treatment ให้ผลการรักษาโดยรวมในแง่ disease control ดีกว่า และ long term toxicity ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน จึงแนะนำให้รักษาผู้ป่วยด้วย combined modality treatment มากกว่า chemotherapy alone (IB) ยกเว้น ผู้ป่วยปฏิเสธ radiotherapy หรือ radiotherapy ที่ให้มีแนวโน้ม จะเกิด injury ต่ออวัยวะข้างเคียงหรือผลข้างเคียงอื่น



ข้อมูลสนับสนุน

EORTC/LYSA/FIL H10 trial⁵: พบว่า 5 years PFS ในผู้ป่วยที่ได้รับ ABVD + INRT เท่ากับ 99.0% (95%CI = 95.9-99.7) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ ABVD อย่างเดียว 87.1% (95%CI = 82.1-90.8)

HD 16 trial⁴: พบว่า 5 years PFS เท่ากับ 93.4% (95%CI = 90.4-96.5) ในกลุ่มที่ได้ ABVD x 2 courses + 20 Gy IFRT และ 86.1% (95%CI = 81.4-90.9) ในกลุ่มที่ได้เพียง ABVD x 2 courses

RAPID trial⁷: 3 year PFS เท่ากับ 94.6% (95%CI = 91.5-97.7) ในกลุ่ม ABVD x 3 courses + RT และ 90.8% (95%CI = 86.9-94.8) ในกลุ่มที่ได้เพียง ABVD x 3 courses

2. Stage I-II with unfavorable factors

เริ่มต้นการรักษาด้วย ABVD จำนวน 2 courses และประเมินด้วย interim PET/CT scan

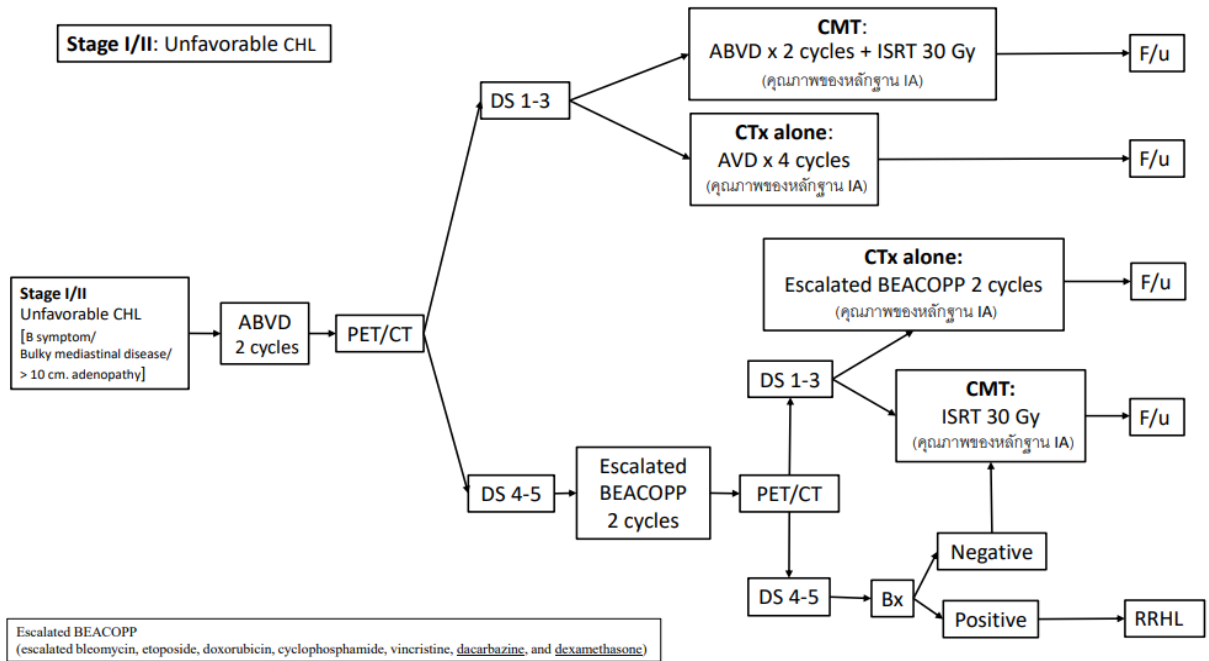
2.1 กรณีที่ DS = 1-3

แพทย์ผู้ดูแลสามารถเลือกการรักษาได้ 2 แบบคือ

1. Combined modality therapy ให้ ABVD อีก 2 courses ร่วมกับ INRT

อ้างอิงตามการศึกษาของ EORTC/LYSA/FIL H 10 trial⁵ (IA) หรือ

2. Chemotherapy alone รักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว โดยปรับลดจากสูตร ABVD เป็น AVD อีก 4 courses อ้างอิงตามการศึกษาของ RATHL trial⁸ (IA)



ข้อมูลสนับสนุน

EORTC/LYSA/FIL H10 trial⁵: ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของผู้ป่วยที่ให้ผล interim PET/CT scan DS = 1-3 หลังได้รับการรักษาด้วย ABVD 2 courses โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับ ABVD 2 courses ร่วมกับ INRT และกลุ่มที่ 2 ABVD 4 courses

พบว่ากลุ่มที่ 1 มีค่า Intention to treat (ITT) 5 years PFS เท่ากับ 92.1% (95%CI = 88.0-94.8) และกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 89.6% (95%CI = 85.5-92.6)

RATHL trial⁸: เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย advanced HL (stage IIB-IV และ IIA with adverse prognostic factors เช่น bulky mass, MMR > 0.33, > 3 nodal areas) โดยเริ่มต้นด้วย ABVD 2 courses ทำ interim PET/CT scan ผู้ป่วยที่ได้ค่า DS เท่ากับ 1-3 จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ AVD 4 courses และกลุ่มที่ได้รับ ABVD 4 courses

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ AVD มี 3 year PFS เท่ากับ 84.4% (95%CI = 80.7-87.5) และ 3 years OS เท่ากับ 97.6% (95%CI = 95.6-98.7) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ ABVD มี 3 year PFS เท่ากับ 85.7% (95%CI = 82.1- 88.6) และมี 3 year OS เท่ากับ 97.2% (95%CI = 95.1-98.6) ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้ AVD มีผลข้างเคียงทางปอดน้อยกว่าชัดเจน จึงแนะนำให้ใช้ AVD 4 ครั้ง แทนการให้ ABVD 4 ครั้ง

2.2 กรณีที่ DS เท่ากับ 4-5

แนะนำให้ปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเป็น escBEACOPP 3 courses หลังจากนั้นตรวจ interim PET/CT scan ถ้า DS เท่ากับ 4-5 แนะนำให้รักษาแบบ relapsed/refractory lymphoma (RRHL) ถ้า DS เท่ากับ 1-3 สามารถพิจารณาการรักษาได้ 2 แบบ

1. ให้ escBEACOPP ต่ออีก 1 course อ้างอิงจากการศึกษาของ RATHL trial⁸ (IA) หรือ
2. ให้ INRT 30 Gy (IA)

ข้อมูลสนับสนุน

RATHL trial: ศึกษาผู้ป่วย 182 รายที่ผล interim PET/CT scan-2 ได้ค่า DS เท่ากับ 4-5 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ baseline BEACOPP ทุก 14 วัน 4 courses (94 ราย) และกลุ่มที่ได้รับ escalated dose BEACOPP (escBEACOPP) ทุก 21 วัน 3 courses (78 ราย) หลังจากนั้นตรวจ interim PET/CT scan ถ้า DS เท่ากับ 4-5 ถือว่าดียาเคมีบำบัด ถ้าเท่ากับ 1-3 จะให้ consolidation treatment ตามชนิดของ BEACOPP ที่ได้รับ ผู้ป่วยที่ได้ baseline BEACOPP-14 จะให้ baseline BEACOPP-14 ต่ออีก 2 course ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ escBEACOPP จะใช้ escBEACOPP อีก 1 course พบว่า 3 years PFS เท่ากับ 67.5% และ 3 years OS เท่ากับ 87.8% และไม่พบความแตกต่างใน OS, PFS และ toxic effects ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้นภาวะ thrombocytopenia และ febrile neutropenia พบมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ escBEACOPP อย่างไรก็ตาม ถ้าเลือกให้ baseline BEACOPP ต้องให้ถึง 6 courses จึงแนะนำให้เป็น escBEACOPP

EORTC/LYSA/FIL H10 trial: ในกรณีที่ได้ค่า DS เท่ากับ 4-5 หลังได้ ABVD 2 courses จะเปลี่ยนเคมีบำบัดเป็น escBEACOPP จำนวน 2 courses ตามด้วย INRT พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ ABVD + INRT (กลุ่มควบคุม) ค่า 5 year PFS เท่ากับ 77.4% (95 %CI = 70.4 -82.9) เทียบกับ 90.6% (95%CI=84.7-94.3) ในกลุ่มที่ได้รับ escBEACOPP + INRT เช่นเดียวกัน 5 years OS ก็พบว่าดีกว่าชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้ escBEACOPP + INRT (96.0% vs. 89.3%, HR = 0.45)

3. Stage III-IV

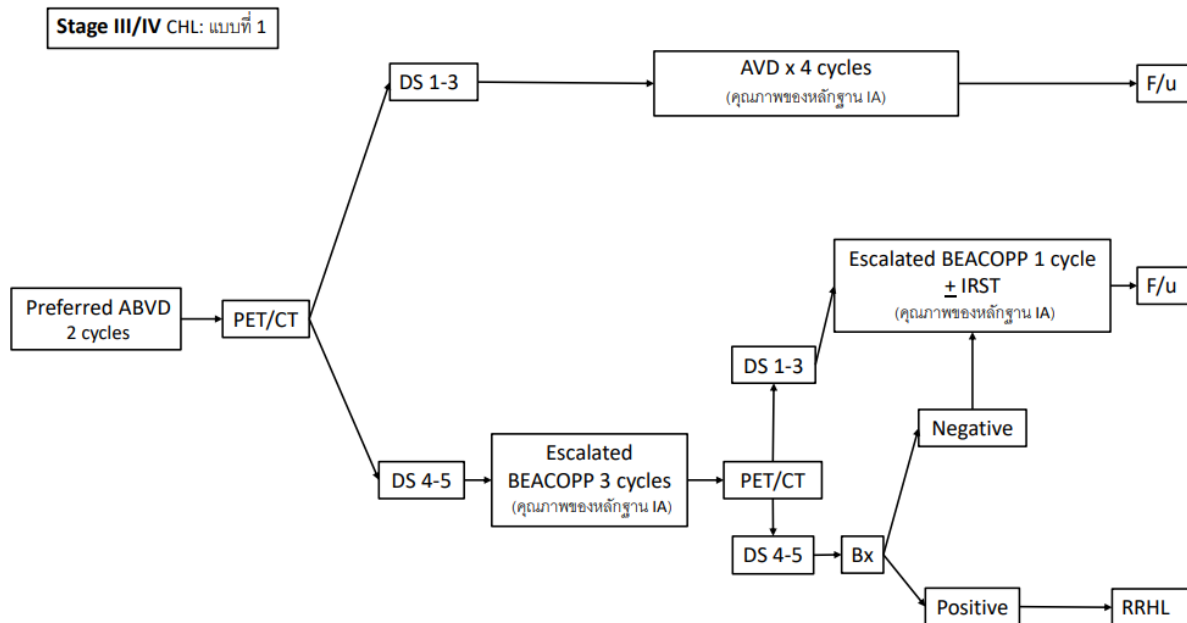
สามารถเลือกสูตรเคมีบำบัดได้ 3 แบบ คือ

3.1 ABVD

3.2 escBEACOPP

3.3 Brentuximab vedotin + AVD

3.1 ABVD เป็นสูตรที่ถูกเลือกใช้มากที่สุดเนื่องจากผลข้างเคียงน้อยและมีข้อมูลรองรับการใช้มากที่สุด แนวทางการรักษาและการเปลี่ยนแปลงการรักษาตามผล interim PET/CT scan (PET guided therapy) เหมือนกับ stage 2 (unfavorable factors)⁹ (IA) ดังกล่าวข้างต้น



3.2 escBEACOPP

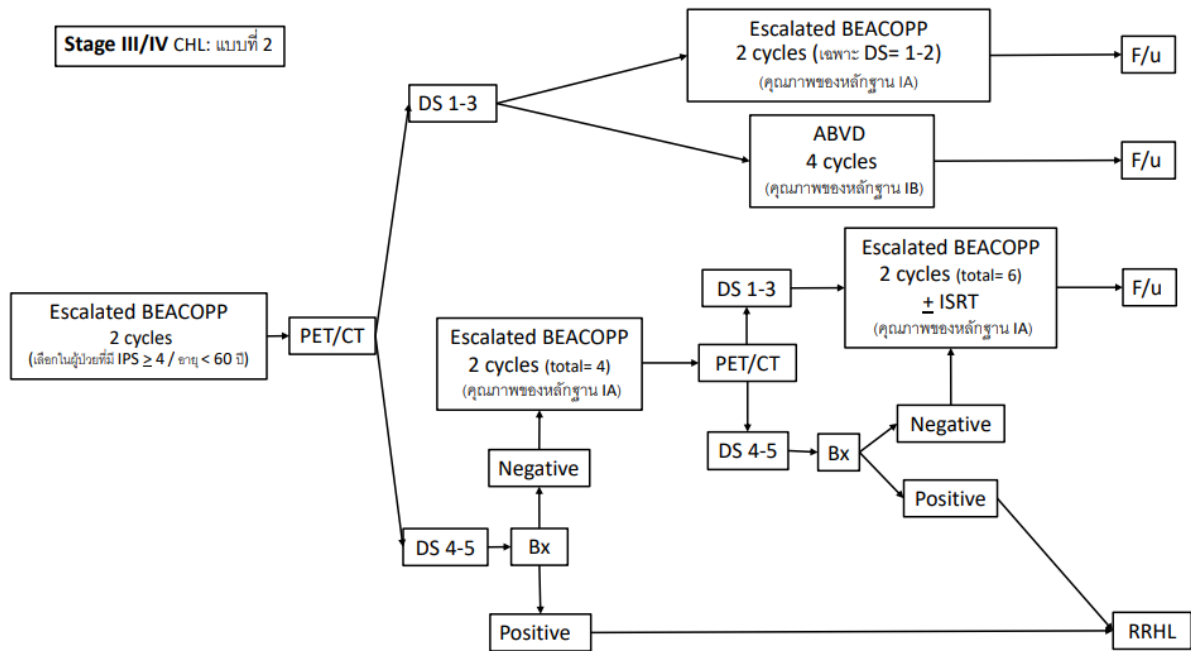
มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง แต่ผลการรักษาก็มีประสิทธิภาพสูงเช่นกัน จึงควรเลือกใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี และ IPS score > 3 เท่านั้น

เริ่มต้นการรักษาด้วย escBEACOPP จำนวน 2 ครั้ง หลังจากนั้นทำ interim PET/CT scan

กรณีที่ DS เท่ากับ 1-3

สามารถให้การรักษาต่อ 2 วิธี คือ

- (1) escBEACOPP 2 courses โดยอ้างอิงจากการศึกษา HD 18⁹ (IA)
- (2) ABVD 4 course โดยดัดแปลงจากการศึกษา RATHL, AHL 2011^{8,10} (IB)



ข้อมูลสนับสนุน

HD 18 trial⁹ เป็นงานวิจัยของ GHSG ที่ทำในผู้ป่วยระยะ advanced HL เริ่มต้นรักษาด้วย esc BEACOPP 2 courses และทำ interim PET/CT-scan ถ้า DS เท่ากับ 1-2 จะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 (experimental arm) จะได้ escBEACOPP อีก 2 courses กลุ่มที่ 2 (standard arm) จะได้ escBEACOPP อีก 6-8 courses ผลการรักษาดังแสดงในตาราง

	Estimated 3 years PFS (95%CI)	Estimated 5 years PFS (95%CI)
Standard arm	91.7 (89.0-94.0)	90.8 (87.9-93.7)
Experimental arm	95.3 (93.3-97.3)	92.2 (89.4-95.0)
	Estimated 3 years OS (95%CI)	Estimated 5 years OS (95%CI)
Standard arm	95.7 (93.7-97.6)	95.4 (93.4-97.4)
Experimental arm	98.8 (97.8-99.9)	97.7 (96.2-99.3)

ด้วยข้อมูลดังกล่าว จึงเลือกใช้ escBEACOPP อีก 2 ครั้ง ถ้าผล interim PET/CT-scan เป็น negative

AHL2011 trial¹⁰

เป็นงานวิจัยเปรียบเทียบระหว่าง standard arm ซึ่งได้แก่ ให้ escBEACOPP 4 courses ไม่ว่าจะการตรวจด้วย interim PET/CT-2 จะมีค่าเท่าไร และหลังได้ครบ 4 courses แล้วทำ interim PET/CT-scan อีกครั้ง ถ้า DS เท่ากับ 1- 3 จะได้ esc BEACOPP อีก 2 courses เป็น consolidation treatment แต่ถ้าได้ค่า DS เท่ากับ 4-5 ผู้ป่วยจะออกจากการศึกษา สำหรับกลุ่ม experimental

arm ผู้ป่วยจะได้ escBEACOPP × 2 ครั้ง หลังจากนั้นทำ interim PET/CT ถ้า DS เท่ากับ 1-3 จะ de-escalation ลงเหลือ ABVD อีก 2 course แต่ถ้าได้ DS เท่ากับ 4 - 5 จะเปลี่ยนเป็น escBEACOPP อีก 2 course หลังจากนั้นทำ interim PET/CT-4 อีก ถ้าได้ DS เท่ากับ 1-3 จะได้ consolidation treatment ตาม treatment ที่ได้ก่อนหน้านี้ กล่าวคือ ถ้าได้ ABVD ใน course ที่ 3 และ 4 ผู้ป่วยจะได้ ABVD อีก 2 course (ทั้งหมดเป็น 2 escBEACOPP + 4 ABVD) แต่ถ้าได้ escBEACOPP ใน course ที่ 3 และ 4 จะได้ escBEACOPP อีก 2 course รวมเป็น 6 courses แต่ถ้า interim PET/CT-4 ผล DS เท่ากับ 4-5 ถือว่า ออกจากการศึกษา ผลการศึกษาดังแสดงในตาราง

	5 years PFS (%)	
	Standard arm	PET driven arm
PET/CT scan after 2 induction cycles		
Negative	88.4	89.4
Positive	73.5	68.2
PET/CT scan after 4 induction cycles		
Negative	90.1	89.2
Positive	51.9	37.5

ผลการศึกษาพบว่า การลดจาก standard treatment คือ escBEACOPP 6 courses เป็น 2 escBEACOPP/4 ABVD ไม่มีผลต่อ 5 year PFS ถ้าผล interim PET/CT-scan-2 และ interim PET/CT-scan-4 negative

ข้อแตกต่างระหว่าง HD18 และ AHL trial คือ การศึกษา HD18

ให้ผู้ป่วยที่ได้ DS = 1 - 2 เป็น Negative และ ผู้ป่วยที่ได้ DS = 3 - 5 เป็น Positive แต่จากการศึกษา AHL 2011 ใช้เกณฑ์ตัดสินที่ DS = 1 - 3 เป็น Negative และ DS = 4 - 5 เป็น Positive ดังนั้น คณะกรรมการจึงได้

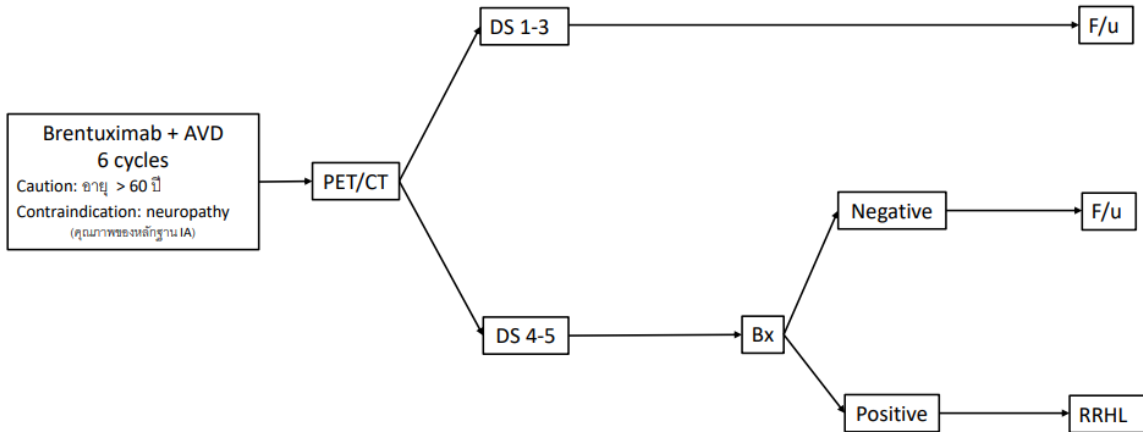
ข้อแนะนำ สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วย escBEACOPP ถ้าผล interim PET/CT-scan-2 DS = 1-2 สามารถเลือกใช้สูตร escBEACOPP ตามอีก 2 ครั้ง (รวม escBEACOPP ทั้งหมด 4 ครั้ง) (IA) หรือเลือกสูตร ABVD 4 ครั้ง แนะนำใช้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า DS = 1-3 เท่านั้น (รวม escBEACOPP 2 ครั้ง แล้วตามด้วย ABVD 4 ครั้ง)(IB)

3.3 Brentuximab vedotin + AVD (A+AVD) ใช้ brentuximab แทน bleomycin

รายละเอียดของสูตรเคมีบำบัดมีดังนี้

Brentuximab*	1.2 mg/kg IV
Doxorubicin	25 mg/m ² IV
Vinblastine	6 mg/m ² IV
Dacarbazine	375 mg/m ² IV D1 และ D15 ใน 28- day cycle × 6 cycles

Stage III/IV CHL: แบบที่ 3



ข้อมูลสนับสนุน

ECHELON-1 trial¹¹ พบว่า ค่า estimated 5 years PFS per investigator assessment ใน ITT population เท่ากับ 82.2% (95%CI=79.0-85.0) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ A+AVD ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ABVD เท่ากับ 75.3% (95%CI= 71.7-78.5) อย่างไรก็ตาม ยา brentuximab เป็นยาราคาแพง และเบิกไม่ได้ในทุกสิทธิการรักษา แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อนใช้ และควรพิจารณาใช้ในรายที่ไม่สามารถใช้ bleomycin ได้

4. Relapsed and refractory Hodgkin lymphoma (RRHL)

4.1 Conventional treatment

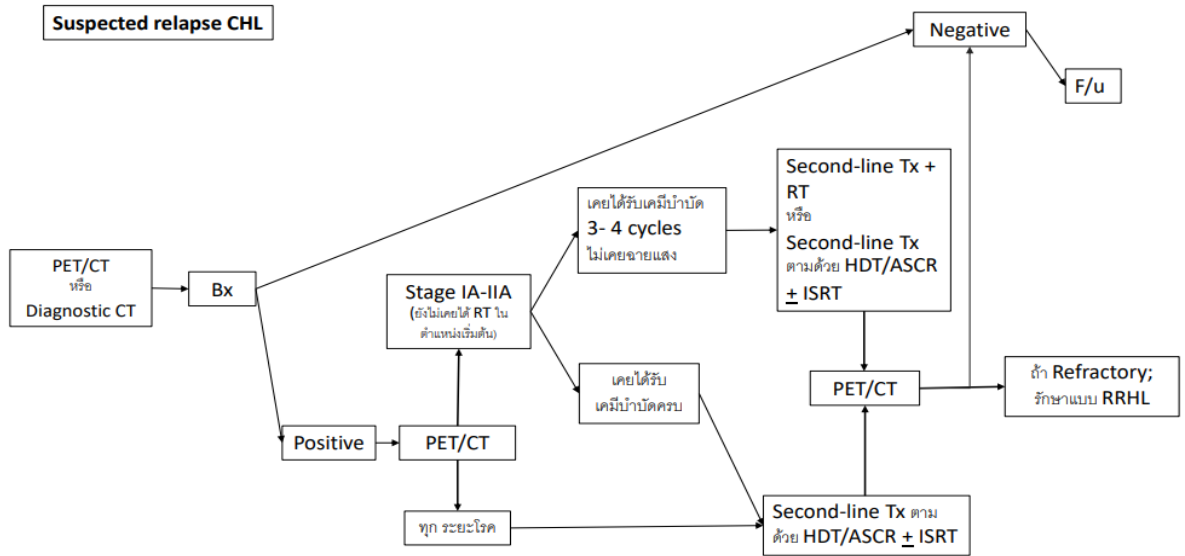
แม้ว่า HL จะเป็น hematologic malignancy ที่ตอบสนองดีต่อ first line treatment แต่จะมีคนไข้จำนวนหนึ่งที่ refractory หรือ relapsed ต่อ primary treatment แม้ถึงกระนั้น RRHL ก็ยังเป็น treatable malignancy ที่มีแนวทางการรักษาที่ได้ผล

ข้อมูลสนับสนุน

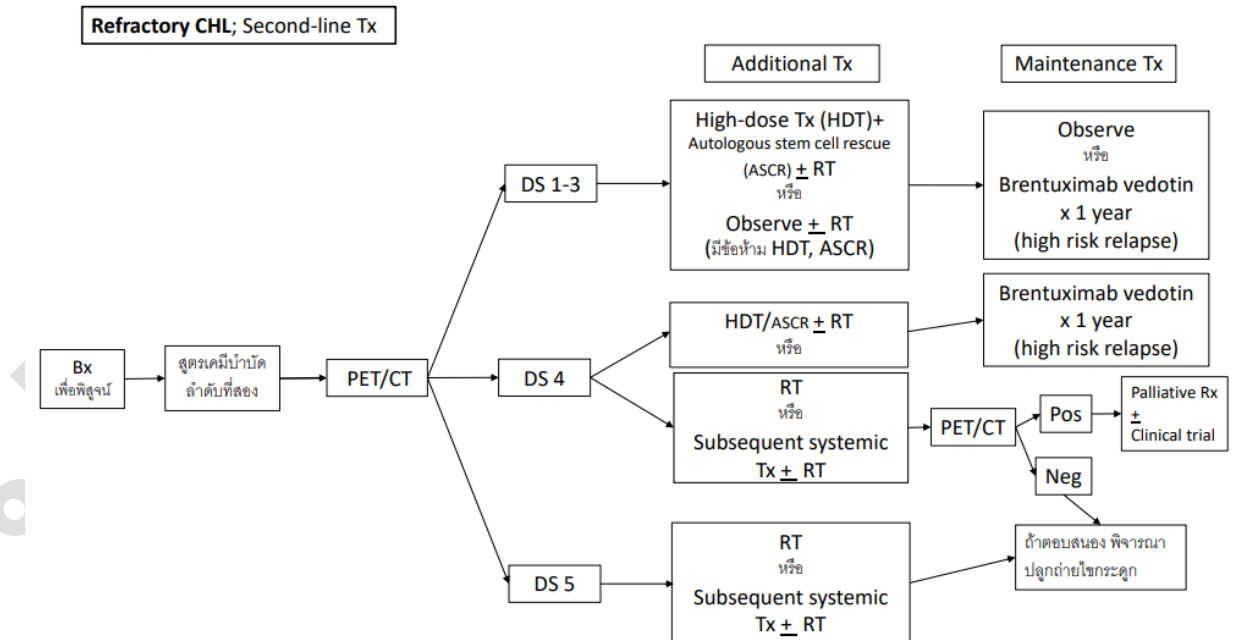
Phase 3 studies จาก BNLI และ GSHG/European group for blood and marrow transplantation ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง HDT/ASCR (high dose therapy/autologous stem cell rescue) และ CCT (conventional chemotherapy) ในผู้ป่วย RRHL พบว่า HDT/ASCR มีประสิทธิภาพดีกว่า CCT ชัดเจน ทั้ง EFS, FFS และ OS

Salvage treatment ก่อน ASCT มีให้เลือกหลายวิธีทั้ง chemotherapy หรือ combination ของ chemotherapy และ novel agents เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบในแต่ละ regimen จึงไม่สามารถบอกได้ว่า regimen ใดมีประสิทธิภาพเหมาะสมที่สุด จึงแนะนำให้ใช้ regimen ที่เหมาะกับประสบการณ์และความเชี่ยวชาญสถาบันของตนเอง (VA)

แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ การให้ salvage chemotherapy ดังแผนภูมิที่แสดงด้านล่าง สูตรที่ใช้บ่อยได้แก่ ICE, DHAP, ESHAP 2-4 courses ถ้าผู้ป่วยตอบสนองเป็น complete หรือ partial response ต่อ salvage treatment แนะนำให้ทำ HDT/ASCR ต่อไป โดย refer ไปทำในสถาบันที่มีศักยภาพเพียงพอ (IA)



ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ salvage chemotherapy สูตรยาเคมีบำบัด 3rd line treatment ควรเป็น regimen ที่ไม่ซ้ำกับสูตรที่เคยได้รับ เพื่อป้องกัน cross resistance
 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย RRHL ส่วนหนึ่งยังมีการพยากรณ์โรคที่ดีและไม่จำเป็นต้องทำ HDT/ASCR ได้แก่ กลุ่มที่เป็น limited stage และ relapsed ในตำแหน่งเดิม ได้รับ front-line chemotherapy ไม่เกิน 3-4 course และไม่เคยฉายแสง ผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้เพียง second line treatment และ RT ก็เพียงพอ (IIA)



สูตรเคมีบำบัด (Salvage chemotherapy) ที่ใช้ในผู้ป่วย RRHL (เรียงตามลำดับอักษรภาษาอังกฤษ)

- Brentuximab vedotin*

- Brentuximab vedotin + bendamustine*
- Brentuximab vedotin + nivolumab*
- DHAP (dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine)
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, HD cytarabine, cisplatin)
- Gemcitabine/bendamustine/vinorelbine
- GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin)
- GVD + pembrolizumab*
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)
- IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)
- Pembrolizumab* (สำหรับ ผู้ป่วยที่ไม่ได้เหมาะทำการปลูกถ่ายไขกระดูก)

สูตรเคมีบำบัดลำดับที่สาม (Third-line) แนะนำสำหรับผู้ป่วยกลุ่ม RRHL (เรียงตามลำดับอักษรภาษาอังกฤษ)

- Bendamustine*
- Bendamustine* + carboplatin + etoposide
- C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone)
- GCD (gemcitabine, cisplatin, dexamethasone)
- Lenalidomide*
- MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)
- Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)
- Nivolumab*
- Pembrolizumab*

4.2 Novel therapy

4.2.1 **Brentuximab vedotin*** เป็น CD30 directed antibody drug conjugate เป็น novel therapy ที่มีข้อมูลรองรับการรักษามากที่สุด

ข้อมูลแรกที่ได้รับ US FDA approved มาจาก phase 2 multicenter study ศึกษาคนไข้ RRHL หลัง HDT/ASCR 102 คน brentuximab สามารถทำให้มี objective response 75% และ เป็น CR 34% median PFS 5.6 เดือน median duration of response ในผู้ป่วยที่ได้ CR นานถึง 20.5 เดือน

จากข้อมูลดังกล่าว FDA จึง approved brentuximab ในการรักษา RRHL ใน 2 เงื่อนไข

- (1) Failure จาก HDT/ASCR
- (2) Failure จากเคมีบำบัด 2 สูตร และผู้ป่วยไม่ใช่ transplant candidate

ในผู้ป่วยที่ได้ CR จาก brentuximab estimated 3 years OS เท่ากับ 73% และ PFS 58%

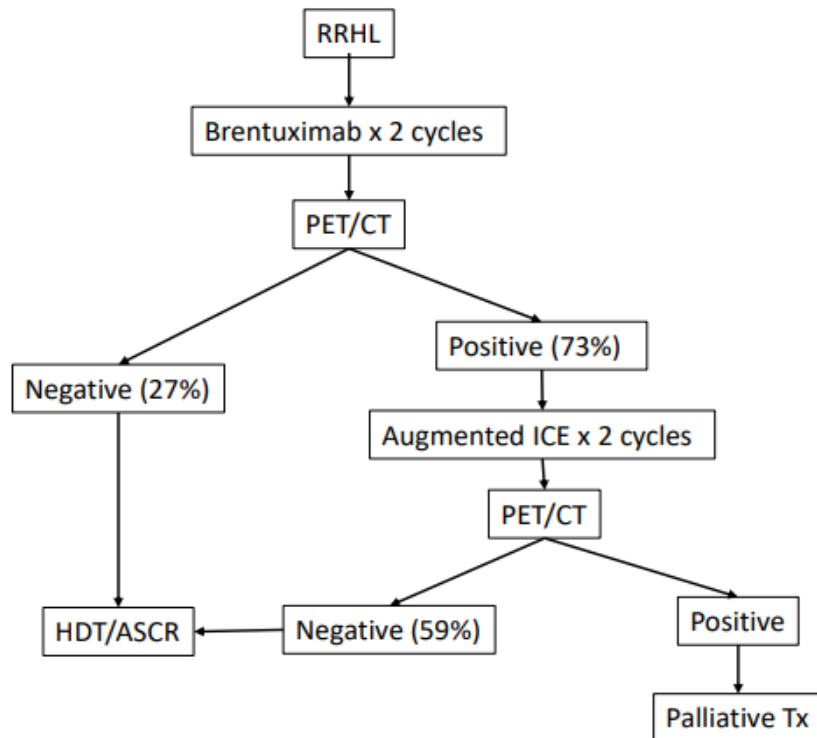
มีข้อมูลเบื้องต้นในการใช้ brentuximab ร่วมกับ salvage chemotherapy เช่น ESHAP, ICE, bendamustine พบว่าได้ PET negative response 75-90%

บทบาทของ brentuximab vedotin ในลักษณะ maintenance therapy ตามหลัง HDT/ASC จากข้อมูลของ AETHERA trial พบว่าการให้ brentuximab จะได้ประโยชน์ในกลุ่มเสี่ยงสูงดังต่อไปนี้

- (1) Primary refractory disease
- (2) Duration of first CR less than 1 year.
- (3) Relapsed with extranodal site or advanced stage

โดย 5 years PFS 59% เทียบกับ 41% (controlled arm; HR 0.52, 95% CI; 0.38-0.72) แต่ไม่พบมีความแตกต่างใน OS นอกจากนี้ มีการศึกษาจาก MSKCC ในผู้ป่วย RRHL ด้วย brentuximab ในลักษณะ PET adapted treatment ดังแผนภูมิ

MSKCC trial



4.2.2 Check point inhibitors: Anti PD -1 Checkmate 205 trial เป็น phase 2 study ทำการศึกษาใน RRHL 80 ราย หลังได้ HDT/ASCR และ brentuximab vedotin พบว่า nivolumab* สามารถทำให้มี ORR 66.3%, (95 % CI = 54.8-76.4)

Keynote-204 trial เป็น phase 3 trial ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง pembrolizumab* และ brentuximab ใน RRHL ซึ่งไม่สามารถทำ HDT /ASCR หรือ relapsed หลัง HDT /ASCR ผลการศึกษาพบ primary end point PFS 13.2 เดือน สำหรับ pembrolizumab และ 8.3 เดือนใน brentuximab vedotin serious adverse events พบได้ 16% ในผู้ป่วยที่ได้ pembrolizumab และ 11% ใน brentuximab

มีการศึกษาการ combination ระหว่าง novel therapy 2 ชนิด nivolumab + brentuximab สำหรับ RRHL 65 ราย ที่ยังไม่เคยทำ HDT/ASCR พบว่าได้ ORR 85% (CR 67%) estimated 3 years PFS และ OS เท่ากับ 77% และ 93%

การศึกษา combination ระหว่าง pembrolizumab และ GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin) regimen ในลักษณะ second line treatment สำหรับ RRHL ที่สามารถทำ HDT/ASCR พบว่ามี CR ถึง 95%

5. Nodular lymphocytic predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)

NLPHL มีลักษณะ clinical course แตกต่างจาก classical HL มักจะมี indolent course with late relapse คล้ายคลึงกับ indolent NHL ทำให้หลักการรักษาจะคล้ายคลึงกับ indolent NHL ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ใน early stage และพบน้อยที่จะมี B symptoms, bulky disease, mediastinal หรือ extranodal involvement

กรณี stage IA, IIA และ non-bulky disease แนะนำให้เลือก ISRT 30-36 Gy (IIA)¹²⁻¹⁵ ส่วน observation จะเลือกใช้ในกรณีที่ตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด แต่การศึกษาจำกัดข้อมูลในผู้ป่วยอายุน้อย^{16,17}

กรณี stage IB/IIB หรือ IA/IIA with bulky disease แนะนำ short course chemotherapy ซึ่งอาจเป็น ABVD, CVP หรือ CHOP แล้วตามด้วย ISRT แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนน้อย ไม่มีงานวิจัยสนับสนุนว่า สูตรเคมีบำบัดสูตรใดจะเหมาะสมที่สุด (IIIC)¹⁸⁻²¹

นอกจากนี้ สามารถเลือกใช้ rituximab* เป็น single agent หรือ ร่วมกับ chemotherapy ในผู้ป่วย NLPHL with CD20 expression (IIC) มีรายงานสนับสนุนการใช้ rituximab ในผู้ป่วย stage III/IV จาก GSHG และ Stanford group พบ complete response rate 41-86% การศึกษาของ GSHG พบ overall survival rate 100% หลังติดตามผลการรักษาที่ 43 เดือน²² สำหรับ PFS อยู่ที่ 52% - 96% ขึ้นกับระยะเวลาในการติดตามหลังการรักษา^{22,23}

อนึ่ง ไม่แนะนำให้ประเมินผล การรักษาด้วย PET/CT scan ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะสามารถพบภาวะบวกหลง (False positive) ได้ การติดตามด้วย CT scan จึงเหมาะสมมากกว่า²⁴⁻²⁶

6. การติดตามอาการผู้ป่วยหลังรับยาเคมีบำบัดครบ จนถึง 5 ปี หลังทำการรักษา

6.1 ชักประวัติความเจ็บป่วย ตรวจร่างกายทุก 3 - 6 เดือน อย่างน้อย 1 - 2 ปีแรก และปรับเป็นทุก 6 - 12 เดือน จนกระทั่ง 3 ปี แล้วเปลี่ยนเป็น 1 ครั้งต่อปี

6.2 ให้อาหารเสริม ป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนอื่นๆ ตามข้อบ่งชี้ในช่วงเวลานั้น

6.3 ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ตรวจ CBC, ESR, Chemistry profile

- ตรวจ thyroid function test ในกรณีที่ได้รับการฉายแสงบริเวณคอ

6.4 ทำ CT scan บริเวณลำคอ ช่องปอด ช่องท้อง ทุก 6 เดือน ใน 2 ปีแรกหลังรับการรักษาครบ หรือตามอาการบ่งชี้ (ถ้า end-of-treatment PET/CT ผล complete remission ไม่ต้องติดตามด้วย PET/CT หรือ CT scans เป็นระยะ ๆ อีก ใช้เพียงการติดตามอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้น)

7. การติดตามอาการผู้ป่วยหลังรับยาเคมีบำบัดครบ จนถึง 5 ปี หลังทำการรักษา

7.1 ชักประวัติความเจ็บป่วย ตรวจร่างกาย 1 ครั้งต่อปี

- ตรวจความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอ และปรับลดภาวะเสี่ยงต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ

- ให้อาหารเสริม ป้องกันไข้หวัดใหญ่ วัคซีนป้องกันปอดอักเสบ pneumococcal, hemophilus influenza type b วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ meningococcal และวัคซีนอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้ในช่วงเวลานั้น

7.2 ตรวจระบบหลอดเลือดหัวใจ (โดยเฉพาะวัยรุ่น)

- พิจารณาทำ Echocardiogram

- พิจารณาทำ Carotid ultrasound (โดยเฉพาะที่ได้รับการฉายแสงบริเวณคอ)

7.3 ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ตรวจ CBC, ESR, Chemistry profile
 - ตรวจ Thyroid function test ในกรณีที่ได้รับการฉายแสงบริเวณคอ
 - ตรวจระดับไขมัน ทุก 6 เดือน
 - ตรวจระดับน้ำตาล ทุก 12 เดือน
- 7.4 ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม และมะเร็งอวัยวะอื่นๆตามแพทย์พิจารณาความเสี่ยงของผู้ป่วยในแต่ละรายโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Clinical practice guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma version) .2022 .2.2022Accessed February, 2022, at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.)
2. German Hodgkin Study Group -GHSg. .2022-2008April 2022, at <https://en.ghsg.org/contact>.)
3. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB :50604risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood 2018;.21-132:1013
4. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD 16Trial by the German Hodgkin Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019;.45-37:2835
5. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;.94-35:1786
6. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014;.94-32:1188
7. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;.607-372:1598
8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016;.29-374:2419
9. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD :18final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017;.802-390:2790
10. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL :(2011a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;.15-20:202

11. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON--5): 1-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;;8e-410e.21
12. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer journal (Sudbury, Mass)* 2002;;83-8:377
13. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 2002;;8-94:1731
14. Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005;;9-104:1221
15. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;;62-33:2857
16. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;;52-21:2948
17. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;;85-110:179
18. Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;;28e.8
19. Canellos GP, Gollub J, Neuberg D, Mauch P, Shulman LN. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2003;;72-14:268
20. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;;14-21:607
21. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;;7-130:472
22. Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;;5-118:4363
23. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a

phase 2 trial. *Blood* 2003;.9-101:4285

24. El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012;.6-97:931
25. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2014;.80-89:575
26. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnėny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2010;.7-21:1222