

นิพนธ์ต้นฉบับ

การตรวจสอบคะแนน HoLISTIC ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน แบบคลาสสิก การศึกษาย้อนหลังนาร์่องในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

รัชชัย สุวรรณบรรณ¹ ประวีณวรรณ ทังทอง¹ ชัชวาล นาคะเกศ¹ คุณภา เอี่ยมอรุณไทย¹ ธนันต์ชัย อัครวิกรัย¹ เบญจมาภรณ์ เมฆรักเสรี¹ และ สุพัฒน์ ชำนาญชานันท์^{1,2}

¹หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ²ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ:

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินในผู้ใหญ่เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่สามารถรักษาได้ผลดี บัจัยการพยากรณ์โรคในประเทศกำลังพัฒนามีความแตกต่างจากประเทศที่พัฒนาแล้ว ในการศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 74 ราย อายุเฉลี่ย 29.5 ปี โรคระยะที่ II มีจำนวนมากที่สุดคือ 32 ราย (43.2%) และความเสียงระดับกลางตามแบบ International prognostic score-3 (IPS-3) เท่ากับร้อยละ 58.1 ความเสียงต่ำตามแบบ IPS-7 เท่ากับร้อยละ 60.8 เมื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระบบประเมินโรคด้วย HoLISTIC (HoLS) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการประเมินโรคด้วย IPS-3 และ IPS-7 ($p = 0.001$) ซึ่งคล้ายกับการประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง IPS-3 และ HoLS ($p < 0.001$) และความสัมพันธ์ระหว่าง IPS-7 กับ HoLS ($p < 0.001$) ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีคะแนน HoLS เท่ากับ 2 คะแนน มีค่า 5 ปี ของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) และ 5 ปีของระยะเวลาที่โรคไม่ลุกลาม (progression free survival; PFS) เท่ากับร้อยละ 71.8 ($p = 0.018$) และร้อยละ 42.1 ($p = 0.025$) ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่มี B symptoms หรือโลหิตจาง มีค่า OS ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ ($p = 0.019, 0.034$ ตามลำดับ) และ ค่า PFS ที่ต่ำ ($p < 0.001$ และ 0.001 ตามลำดับ) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะลุกลาม (Advance stage) หรือภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ พบแต่ PFS เท่านั้น ที่ลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ ($p < 0.001, = 0.03$ ตามลำดับ) โดยสรุป การประเมินคะแนน HoLS อาจใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ชาวไทยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน สามารถใช้ทำนายเหมือนกับ การประเมินบัจัยการพยากรณ์โรคด้วยระบบ IPS อื่นๆ

คำสำคัญ : ● มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน ● การพยากรณ์โรค ● ประเทศไทย ● HoLISTIC consortium ● มะเร็ง
วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2566;33:137-46.

ได้รับต้นฉบับ 21 พฤศจิกายน 2565 แก้ไขบทความ 13 ธันวาคม 2565 รับลงตีพิมพ์ 25 เมษายน 2566

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ รศ. นพ.สุพัฒน์ ชำนาญชานันท์ ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล 420/6 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 E-mail: supat.cha@mahidol.ac.th

Original article**Validation of HoLISTIC score among adult patients with classical Hodgkin Lymphoma, a single retrospective pilot study at a tertiary medical center**

Tawatchai Suwanban¹, Pravinwan Thungthong¹, Chajchawan Nakhahes¹, Kunapa Iam-arunthai¹,
Tananchai Akrawikrai¹, Benjamapron Mekrakseree¹ and Supat Chamnanchanunt^{2,1}

¹Division of Hematology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital, College of Medicine, Rangsit University; ²Department of Clinical Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

Abstract:

Adult Hodgkin lymphoma is a treatable hematologic malignancy. The prognostic factors showed differences between developing and developed countries. Seventy-four adult patients, with median age of 29.5 years were enrolled. Totally, 32 patients (43.2%) were stage II, 58.1% presented intermediate risk of IPS-3 and 60.8% showed low risk of IPS-7. Reclassified analysis according to IPS-3, -7 and HoLISTIC (HoLS) showed significantly correlated IPS-3 and IPS-7 ($P = 0.001$), IPS-3 and HoLS score ($p < 0.001$) and IPS-7 and HoLISTIC score ($p < 0.001$). Patients presenting 2 HoLS scores had a 5-year overall survival (OS) of 71.8% ($p = 0.018$) and a 5-year progression-free survival (PFS) of 42.1% ($p = 0.025$). Preexisting B symptoms and anemia were significant lower for both 5-year OS ($p = 0.019, 0.034$, respectively) and PFS ($p < 0.001, 0.001$, respectively). Advanced stage and hypoalbuminemia were significant lower only in 5-year PFS ($p < 0.001, = 0.03$, respectively). HoLS score might be used among Thai adult patients with Hodgkin lymphoma as other international prognostic factors.

Keywords : ● Hodgkin lymphoma ● Prognostic factors ● Thailand ● HoLISTIC consortium ● Cancer
J Hematol Transfus Med. 2023;33:137-46.

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน (Hodgkin lymphoma) เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้ไม่บ่อย ซึ่งช่วงอายุที่พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้ พบได้ทั้งช่วงอายุน้อย (ระหว่างอายุ 15-30 ปี) และอายุมากกว่า 55 ปี ซึ่งระยะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นสิ่งที่ช่วยแพทย์ในการพิจารณาเลือกสูตรเคมีบำบัด แต่ยังไม่มียาหรือวิธีการสำหรับการเลือกเคมีบำบัดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละระยะโรค เป็นเวลาหลายทศวรรษแล้วที่การจำแนกความเสี่ยงใช้เพื่อจัดการกับโรคในการเลือกของผู้ป่วย และสูตรยาเคมีบำบัด รายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกได้รับการประเมินในแบบ Ann Arbor staging (AAS) ซึ่งได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยชาวตะวันตก พบว่า สามารถแบ่งระยะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินเป็น 3 ระยะ คือ ระยะ Early-stage favorable ระยะ Early-stage unfavorable และ ระยะลุกลาม (advance stage)¹⁻³ นอกเหนือจากระยะโรคด้วยการประเมินของระบบ AAS ยังมีการเสนอปัจจัยพยากรณ์โรค เพื่อระบุการตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ เช่น อายุ เพศ ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาว และลิมโฟไซโทพีเนีย อย่างไรก็ตามพบเพียงการศึกษาจำนวนน้อยที่แสดงให้เห็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่เกี่ยวข้องกับอัตราการรอดชีวิต ที่มีระยะเวลาติดตามผลที่เกิน 5 ปีขึ้นไป³⁻⁶ สำหรับการศึกษาจากคะแนนการพยากรณ์โรคระดับสากล (international prognostic factor; IPS) ซึ่งประกอบด้วย 7 พารามิเตอร์ (เรียกว่า IPS 7 score) ในการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มประเทศตะวันตก พบปัจจัยพยากรณ์โรคโดย IPS score สามารถใช้ได้หลายประเทศ^{4,6} อย่างไรก็ตามมีการศึกษาโดยใช้ปัจจัยพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินด้วย IPS score ที่ลดเหลือ 3 พารามิเตอร์ (เรียกว่า IPS 3 score) ซึ่งในการศึกษาโดย Ganesan และคณะ พบว่าสามารถใช้ IPS 3 score สำหรับการพยากรณ์โรคได้ดีเท่ากับ IPS 7 score แต่ยังมีข้อโต้แย้งสำหรับกลุ่มผู้ป่วยในภูมิภาคอื่น^{7,8} และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการใหม่ๆ จึงเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน โดยได้นำปัจจัยทางคลินิกอื่นๆมาประยุกต์ใช้ในทุกทั้งในระยะลุกลาม⁶ กลุ่ม HoLS ได้เริ่มพัฒนาปัจจัยพยากรณ์โรคใหม่เพื่อทำนายผู้ล่องหนสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน ในยุคปัจจุบัน⁹⁻¹¹

การศึกษาส่วนใหญ่ประเมินปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินระยะลุกลาม (ระยะ III หรือ IV) และได้รับการรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดที่แตกต่างกัน ปัจจุบันเริ่มมีการนำการพยากรณ์โรคแบบ HoLS มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินในทุกๆระยะในประเทศกำลังพัฒนา¹² จึงเป็นที่น่าสนใจสำหรับการนำแบบพยากรณ์โรคของ HoLS มา

ประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ในทุกๆระยะ ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้เพื่อทดสอบการพยากรณ์โรคด้วยระบบ HoLS ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลราชวิถี โดยติดตามในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด และวัตถุประสงค์รองเพื่อหาพารามิเตอร์เพื่อนำมาพยากรณ์ระยะการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective cohort study) คณะผู้วิจัยได้รวบรวมประวัติทางการแพทย์ การตรวจร่างกาย การจำแนกประเภทของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ทั้งหมดที่มีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน และได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยแบ่งตามระยะ AAS ที่มีการตัดแปลงใน Cotswolds การศึกษาย้อนหลังนี้ดำเนินการที่โรงพยาบาลราชวิถี ประเทศไทย การศึกษาได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลราชวิถี (โครงการวิจัยหมายเลข 159/2564) ผู้ป่วยที่คลินิกโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม อายุเกิน 18 ปีขึ้นไป โดยนำการศึกษาของกลุ่ม HoLS study ประกอบด้วย 6 พารามิเตอร์ คือ 1) อายุมากกว่า 50 ปี 2) AAS ระยะที่ IV 3) อาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก 4) ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ (ต่อมน้ำเหลืองมีเส้นผ่าศูนย์กลาง มากกว่า 7 ซม.)^{13,14} 5) ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. และ 6) ระดับอัลบูมิน < 4 ก./ดล. สำหรับการประเมินของระบบ HoLS ให้คะแนนเท่ากับ 1 ในแต่ละพารามิเตอร์ที่พบในผู้ป่วยแต่ละราย

สำหรับการประเมินความรุนแรงด้วยระบบ IPS-7 score ประกอบด้วย 7 พารามิเตอร์ คือ 1) อายุมากกว่า 45 ปี 2) เพศชาย 3) AAS ระยะที่ IV 4) ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. 5) ระดับเม็ดเลือดขาว > 15,000 /มคล. 6) จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิโฟไซท์แบบรวม (absolute lymphocyte count) < 600/มคล. และ/หรือ < 8% 7) ระดับอัลบูมิน < 4 ก./ดล. ซึ่งการประเมินความรุนแรงโดยการรวมคะแนนในแต่ละ พารามิเตอร์ เท่ากับ 1 คะแนน ถ้าผู้ป่วยมีคะแนนรวมช่วง 0-2 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่ม Low risk (LR) เมื่อคะแนนรวมช่วง 3-4 คะแนน ผู้ป่วยจะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Intermediate risk (IR) และถ้าคะแนนรวมอยู่ในช่วง 5-7 จะถือว่าอยู่ในกลุ่ม High risk (HR)^{3,4,8}

การพยากรณ์โรคระดับระบบ IPS-3 score ประกอบด้วย 1) มะเร็งระยะที่ IV 2) อายุมากกว่า 45 ปี และ 3) ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. ซึ่งการประเมินความรุนแรงโดยการรวมคะแนนในแต่ละพารามิเตอร์ เท่ากับ 1 คะแนน เมื่อผู้ป่วยไม่มีคะแนน หรือ 0 จัดอยู่ในกลุ่ม LR ส่วนคะแนนรวมระหว่าง 1-2 ผู้ป่วยจะถูกจัด

อยู่ในกลุ่ม IR และผู้ป่วยที่มีคะแนนเท่ากับ 3 จัดอยู่ในกลุ่ม HR⁸ ซึ่งแต่ละกลุ่มของ risk ทั้งการพยากรณ์โรคด้วยระบบ IPS-7 และ -3 score ได้มาเปรียบเทียบกับผลการรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบ และมีการติดตามจนผู้ป่วยเสียชีวิต หรือไม่สามรถติดตามได้ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งการประเมินผลการรักษาให้โดยโลหิตแพทย์ 2 ท่าน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

ข้อมูลที่เป็นแบบ categorical รายงานแบบจำนวนร้อยละ ส่วนข้อมูลที่เป็นแบบ continuous เมื่อพบว่าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ รายงานแบบค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ได้คำนวณด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range; IQR) การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น categorical จำนวนด้วย Chi-square test หรือ Fishers' exact test สำหรับการวิเคราะห์ความสอดคล้องของเครื่องมือ จำนวนด้วยสถิติ Pearson's correlation หรือ Kappa Statistics สำหรับการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ/ระยะเวลาโรคไม่ลุกลาม โดย Kaplan-Meier (KM) และนำเสนอด้วย survival plot ใช้การคำนวณด้วยโปรแกรม SPSS version 18.0 (Mahidol license) สำหรับผลการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ถึง 2564 จำนวน 74 ราย เป็นเพศชาย 34 ราย (45.9%) และอายุเฉลี่ย (median) เท่ากับ 29.5 ปี (IQR เท่ากับ 24.0-45.0 ปี) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มี HoLS score = 0 จำนวน 20 ราย และกลุ่มที่มี HoLS score ≥ 1 (score 1-5) จำนวน 54 ราย ซึ่งกลุ่มที่มี HoLS score = 0 พบอายุเฉลี่ยเท่ากับ 24.5 ปี สำหรับกลุ่มที่มี HoLS score ≥ 1 พบเพศชาย 31 ราย (91.2%) และมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 31.0 ปี เมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยทั้งหมดพบว่า ระยะของโรคพบบ่อยสุดคือ ระยะ II โดยพบทั้งหมดจำนวน 32 ราย (43.2%) ซึ่งพบบ่อยสุดเหมือนกันทั้งกลุ่มที่มี HoLS score = 0 และ กลุ่มที่มี HoLS score ≥ 1 แต่ผู้ป่วยที่มี HoLS score = 0 ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ early stage (95.7%) กลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score ≥ 1 พบระยะ advance stage เท่ากับ 63.0% เมื่อประเมินด้วยระบบ IPS-3 พบในระดับ IR มีจำนวนสูงสุดเท่ากับ 43 ราย (58.1%) ของผู้ป่วยทั้งหมด เหมือนกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score ≥ 1 พบถึง 40 ราย (74.1%) เมื่อคิดความเสี่ยงตามระบบ IPS-7 score พบเท่ากับ 45 ราย (60.8%) ในระดับ

LR จากผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งเหมือนกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score = 0 และกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score ≥ 1

สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 52 ราย (70.3%) จะมี ECOG เท่ากับ 0 ซึ่งเหมือนกันกับ ทั้งกลุ่มที่มี HoLS score = 0 และมี HoLS score ≥ 1 ในภาพรวมจากผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าผู้ป่วยมีโรคมาเร็งไขข้อกระดูกได้ร้อยละ 17.6 (จำนวน 13 ราย) และผู้ป่วยจำนวน 6 ราย มีอาการแสดงร่วมกับการพบที่อวัยวะอื่นๆ (8.1%) ซึ่งทั้งสองภาวะนี้พบได้เฉพาะในกลุ่มที่มี HoLS score (Table 1) เมื่อวิเคราะห์จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด มีดังนี้ ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยเท่ากับ 11.2 ก./ดล. (IQR เท่ากับ 10.0-12.5 ก./ดล.) ระดับเม็ดเลือดขาวพบเฉลี่ยเท่ากับ 10,000/ลบ.ม. ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 71.7 ซึ่งรูปแบบคล้ายกันทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย ระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 391,000 /ลบ.ม. (IQR เท่ากับ 308,000-508,000 /ลบ.ม.) สำหรับระดับ LDH เฉลี่ยเท่ากับ 394 IU/ล. ระดับแคลเซียมเฉลี่ยเท่ากับ 9.1 มก./ดล. (IQR เท่ากับ 8.7-9.5 มก./ดล.) ค่า SGOT เฉลี่ยเท่ากับ 18.0 IU/ล. (IQR เท่ากับ 14.8-26.8 IU/ล.) ส่วนค่า SGPT เฉลี่ยเท่ากับ 16.0 IU/ล. (IQR เท่ากับ 11.0-31.8 IU/ล.) (Table 2) เมื่อติดตามดูแลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ได้ในช่วง 4-6 รอบ ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร ABVD ถึงร้อยละ 90.5 ซึ่งเหมือนกันทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย โดยหลังรับยาเคมีบำบัดแล้วประเมินภาวะโรคสงบ พบถึงร้อยละ 90.0 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score = 0 ซึ่งต่างกับกับ กลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS ≥ 1 พบร้อยละ 59.3 ของผู้ป่วยที่มีโรคหลังรักษาแบบภาวะโรคสงบ แต่ผู้ป่วยที่ตอบสนองแบบภาวะ progressive พบได้ถึงร้อยละ 31.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS ≥ 1 ($p = 0.031$) (Table 3) การประเมินความสอดคล้องระหว่างประเมินปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน การศึกษาความสอดคล้องระหว่าง IPS-3 กับ IPS-7 พบร้อยละ 57.8 มีความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่มี LR และพบร้อยละ 80 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี IR ของ IPS-7 โดยพบค่า Pearson's R เท่ากับ 0.4 และ standard error เท่ากับ 0.08 ค่า $p = 0.001$ เมื่อทำการทดสอบความสอดคล้องระหว่าง IPS-3 กับ HoLS score พบค่าตั้งแต่ 0-1 ของ HoLS score โดยเทียบเท่ากับ LR ของ IPS-3 ซึ่งพบค่าร้อยละ 50.0-85.0 ส่วนค่าในช่วง 2 ถึง 5 ของ HoLS score โดยเทียบเท่ากับ IR ของ IPS-3 ซึ่งพบตั้งแต่ร้อยละ 75.0-100 โดยมีค่า Pearson's R เท่ากับ 0.62 และ standard error เท่ากับ 0.06 ค่า $p < 0.001$ สำหรับการเปรียบเทียบระหว่าง IPS-7 กับ HoLS score พบค่าตั้งแต่ 0-1 ของ HoLS score พบเทียบเท่ากับ LR ของ IPS-7 ซึ่งมีค่าร้อยละ

Table 1 Baseline characteristic among 74 Hodgkin patients divided by HoLISTIC score

| Parameters | All | HoLISTIC Score* | | p-value |
|--------------------------------|------------------|--------------------|----------------------|---------|
| | | Score = 0 (n = 20) | Score = 1-5 (n = 54) | |
| Age | 29.5 (24.0-45.0) | 24.5 (21.5-44.5) | 31.0 (25.0-46.2) | 0.073 |
| Sex: male, n (%) | 34 (45.9) | 3 (8.8) | 31 (91.2) | 0.001 |
| BMI | 1.65 (1.52-1.77) | 1.59 (1.49-1.76) | 1.66 (1.56-1.79) | 0.527 |
| Stage, n (%) | | | | < 0.001 |
| I | 7 (9.5) | 6 (30.0) | 1 (1.8) | |
| II | 32 (43.2) | 13 (65.0) | 19 (35.2) | |
| III | 20 (27.0) | 1 (5.0) | 19 (35.2) | |
| IV | 15 (20.3) | 0 | 15 (27.8) | |
| Early stage | 39 (52.7) | 19 (95.7) | 20 (37.0) | < 0.001 |
| Advance stage | 35 (47.3) | 1 (5.0) | 34 (63.0) | |
| IPS-3 | | | | < 0.001 |
| Low risk | 31 (41.9) | 17 (85.0) | 14 (25.9) | |
| Intermediate risk | 43 (58.1) | 3 (15.0) | 40 (74.1) | |
| High risk | Nil | | | |
| IPS-7 | | | | 0.001 |
| Low risk | 45 (60.8) | 19 (95.0) | 26 (48.1) | |
| Intermediate risk | 25 (33.8) | 1 (5.0) | 24 (44.4) | |
| High risk | 4 (5.4) | 0 | 4 (7.4) | |
| ECOG, n (%) | | | | |
| 0 | 52 (70.3) | 19 (95.0) | 33 (61.1) | 0.007 |
| 1 | 19 (25.7) | 1 (5.0) | 18 (33.3) | |
| 2 | 3 (4.1) | 0 | 3 (5.6) | |
| Histology subtype, n (%) | | | | - |
| Classical Hodgkin | 12 (16.2) | 3 (15.0) | 9 (16.7) | |
| Serology-status, n (%) | | | | |
| HIV | 2 (2.7) | 1 (5.0) | 1 (5.0) | - |
| Hepatitis B | 4 (5.4) | 0 | 4 (100) | |
| Hepatitis C | Nil | | | |
| Bone marrow involvement, n (%) | 13 (17.6) | 0 | 13 (100) | - |
| Extranodal involvement, n (%) | 6 (8.1) | 0 | 6 (100) | - |

*Median and IQR

Table 2 Laboratory findings among 74 Hodgkin patients divided by HoLISTIC score

| Parameters | All | HoLISTIC Score* | | p-value |
|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| | | Score = 0 (n = 20) | Score = 1-5 (n = 54) | |
| Complete blood count | | | | |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.2 (10.0-12.5) | 12.5 (11.1-13.1) | 10.6 (9.7-12.2) | 0.005 |
| White blood cell | 10,000 (7,375-16,000) | 9,150 (7,125-13,225) | 10,800 (7,375-16,500) | 0.381 |
| Neutrophil (%) | 71.7 (64.3-82.5) | 71.5 (59.5-75.9) | 75.3 (66.4-83.1) | 0.175 |
| Lymphocyte (%) | 16.9 (9.8-22.7) | 20.8 (17.1-28.8) | 14.5 (9.0-21.3) | 0.026 |
| Monocyte (%) | 5.5 (4.0-8.7) | 4.8 (3.7-6.4) | 6.9 (4.0-9.1) | 0.92 |
| Eosinophil (%) | 1.7 (0.8-3.6) | 1.7 (0.9-3.4) | 1.9 (0.6-4.3) | 0.903 |
| Basophil (%) | 0.2 (0-0.4) | 0.3 (0.1-0.4) | 0.2 (0-0.5) | 0.54 |
| Platelet count | 391 (308-508) | 373 (297-431) | 399 (309-525) | 0.349 |
| Blood chemistry | | | | |
| LDH | 394 (325-529) | 337 (293-389) | 448 (356-577) | 0.002 |
| eGFR (n= 52) | 111.5 (101.3-122.8) | 111.0 (97.0-124.5) | 112.0 (101.0-122.0) | 0.992 |
| Calcium | 9.1 (8.7-9.5) | 9.2 (9.0-9.4) | 9.1 (8.7-9.4) | 0.771 |
| Globulin | 3.6 (3.0-4.3) | 3.4 (3.0-4.0) | 3.8 (3.0-4.4) | 0.193 |
| SGOT | 18.0 (14.3-26.8) | 15.5 (14.0-19.8) | 19.5 (15.0-27.0) | 0.087 |
| SGPT | 16.0 (11.0-31.8) | 13.0 (11.0-18.7) | 17.0 (11.0-35.5) | 0.157 |

*Median and IQR

Table 3 Treatment details and outcomes among 74 Hodgkin patients divided by HoLISTIC score

| Parameters | All | HoLISTIC Score* | | p-value |
|---|------------|--------------------|----------------------|---------|
| | | Score = 0 (n = 20) | Score = 1-5 (N = 54) | |
| No. of first line chemotherapy cycles completed | 6 (4-6) | 5 (4-6) | 6 (4-6) | 0.58 |
| ABVD, n (%) | 67 (90.5) | 20 (100) | 47 (87.0) | 0.98 |
| BEACOPP, n (%) | 7 (9.5) | 0 | 7 (13.0) | |
| Combined modality with MTX | 1 | 0 | 1 | - |
| Radiation dose | 22 (20-25) | 20 (20-25) | 25 (20-27) | 0.934 |
| Combination with radiation | 27 (36.5) | 8 (40.0) | 19 (35.2) | 0.452 |
| Treatment outcome | | | | |
| CR, n (%) | 50 (67.6) | 18 (90.0) | 32 (59.3) | 0.031 |
| PR, n (%) | 5 (6.8) | 0 | 5 (9.2) | |
| Primary progressive, n (%) | 19 (25.7) | 2 (10.0) | 17 (31.5) | |
| Death, n (%) | 3 (4.1) | 0 | 3 (5.6) | |
| Hodgkin lymphoma | 1 | - | - | |
| Treatment-related toxicity | 1 | - | - | |
| Infection | 1 | - | - | |

*Median and IQR

Table 4 Reclassification number of Hodgkin patients in each category by IPS-3, IPS-7, and HoLISTIC

| Category | IPS-3 | | | | p-value | |
|----------------|-------------------|-------------------|-----------|----------|---------|-------|
| | Low risk | Intermediate risk | High risk | Total | | |
| IPS-7 | Low risk | 26 (57.8) | 19 (42.2) | 0 | 45 | 0.001 |
| | Intermediate risk | 5 (20.0) | 20 (80.0) | 0 | 25 | |
| | High risk | 0 | 4 (100) | 0 | 4 | |
| | Total | 31 | 43 | 0 | 74 | |
| IPS-3 | | | | | < 0.001 | |
| HoLISTIC score | 0 | 17 (85.0) | 3 (15.0) | 0 | 20 | |
| | 1 | 10 (50.0) | 10 (50.0) | 0 | 20 | |
| | 2 | 4 (25.0) | 12 (75.0) | 0 | 16 | |
| | 3 | 0 | 10 (100) | 0 | 10 | |
| | 4 | 0 | 7 (100) | 0 | 7 | |
| | 5 | 0 | 1 (100) | 0 | 1 | |
| | Total | 31 | 43 | 0 | 74 | |
| IPS-7 | | | | | < 0.001 | |
| HoLISTIC score | 0 | 19 (95.0) | 1 (5.0) | 0 | 20 | |
| | 1 | 16 (80.0) | 4 (20.0) | 0 | 20 | |
| | 2 | 8 (50.0) | 7 (43.8) | 1 (6.2) | 16 | |
| | 3 | 2 (20.0) | 8 (80.0) | 0 | 10 | |
| | 4 | 0 | 5 (71.4) | 2 (28.6) | 7 | |
| | 5 | 0 | 0 | 1 (100) | 1 | |
| | Total | 45 | 25 | 4 | 74 | |

80.0-95.0 ส่วนค่า HoLS score ระดับ 3 และ 4 มีค่าเทียบได้กับ IR ของ IPS-7 พบร้อยละ 71.4-80.0 ส่วนค่าเท่ากับ 5 ของ HoLS score มีค่าเทียบเท่ากับ HR ของ IPS-7 ทั้งนี้โดยรวมพบค่า Pearson's R เท่ากับ 0.7 และ standard error เท่ากับ 0.06 ค่า $p < 0.001$ (Table 4)

ผลรวม HoLS score กับพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน

ผลรวม HoLS score ที่ 5 ปีหลังวินิจฉัย พบว่าผู้ป่วยที่ HoLS score เท่ากับ 0, 1 และ 3-5 มีค่า probability overall survival เท่ากับร้อยละ 100 และ HoLS score เท่ากับ 2 มีค่า probability overall survival เท่ากับร้อยละ 71.8 โดยมีค่า log rank test $p = 0.018$ (Figure 1A) ส่วนผู้ป่วยที่มี HoLS score เท่ากับ 0, 1, 2 และ 3-5 มีค่า probability progression free survival เท่ากับร้อยละ 94.4, 54.5, 42.1 และ 0 ตามลำดับ โดยมีค่า log rank test $p = 0.025$ (Figure 1B) เมื่อทำการวิเคราะห์สำหรับ HoLS

score ในแต่ละพารามิเตอร์แบบเอกเทศ (Univariate analysis) จากทั้งหมด 6 พารามิเตอร์ (ประกอบด้วย อายุมากกว่า 50 ปี AAS ระยะที่ IV อาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ เส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 7 ซม. ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. ระดับอัลบูมิน < 4 ก./ดล.) กับอัตราการรอดชีพ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. จะมีค่าเฉลี่ยที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$ และ 0.034 ตามลำดับ) (Figure 2A) เมื่อนำ HoLS score ในแต่ละพารามิเตอร์แบบเอกเทศ เทียบกันในด้านอัตราการรอดการลุกลามของโรค ในระยะเวลา 1 ปีหลังวินิจฉัย พบว่าผู้ป่วยที่มีระยะโรคที่ IV หรืออาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก หรือ ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. หรือ มีระดับอัลบูมิน < 4 ก./ดล. จะมีอัตราการรอดการลุกลามของโรค มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001, 0.001, < 0.001$ และ 0.03 ตามลำดับ) (Figure 2B)

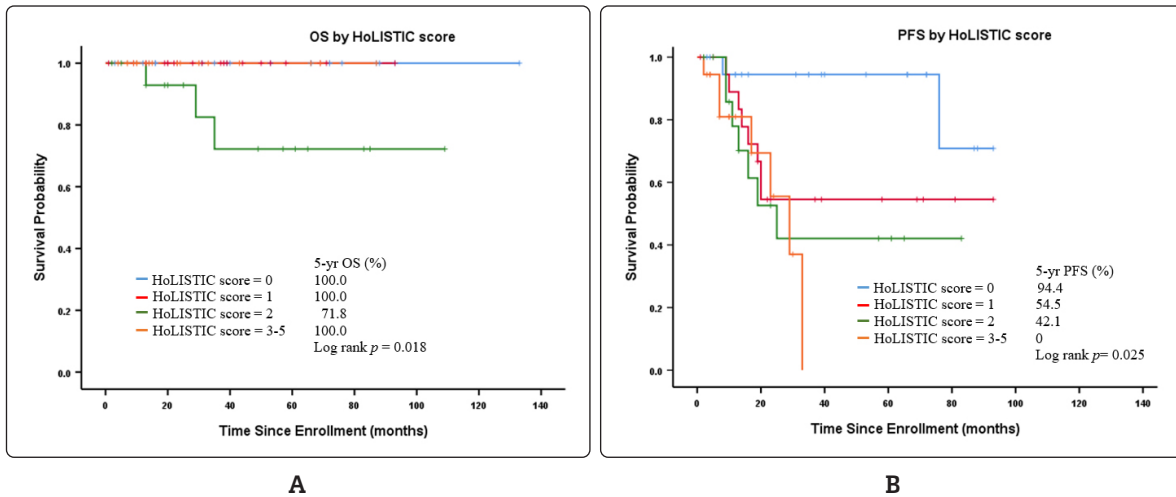


Figure 1 A) Overall survival by HoLISTIC score B) Progression free survival by HoLISTIC score

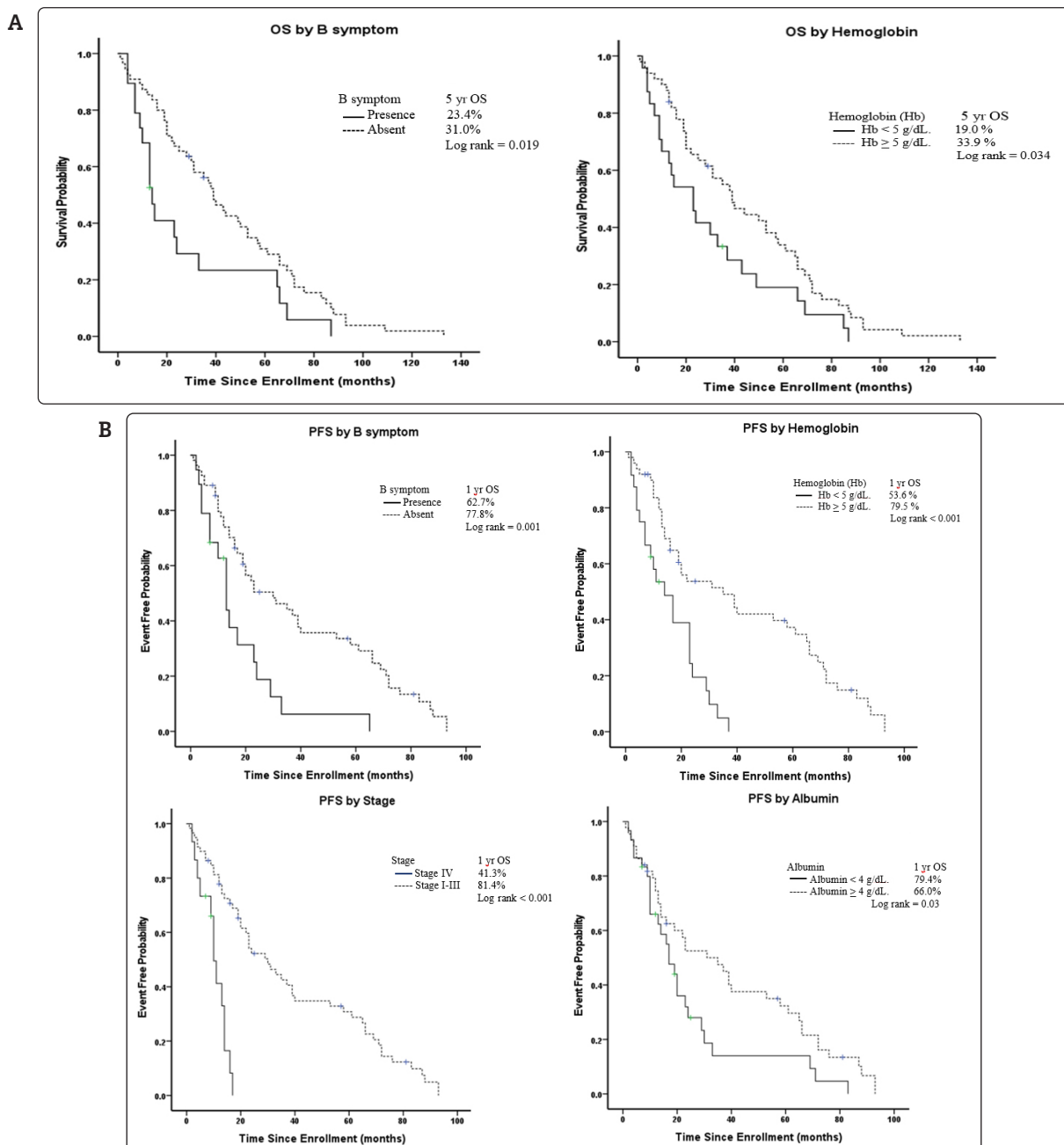


Figure 2 A) KM Plots for OS by individual HoLISTIC parameter B) KM Plots for PFS by individual HoLISTIC parameter

วิจารณ์

การศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินที่ได้รับการพยากรณ์ด้วย HoLS score พบว่าผู้ป่วยที่พารามิเตอร์ของ HoLS score เท่ากับ 0 จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีทั้งหมด เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี HoLS score ≥ 1 โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.031$) และเหมือนกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี primary progression ก็มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าในกลุ่มที่ HoLS score = 0 สำหรับความสอดคล้องกันระหว่าง HoLS score กับการพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินด้วยมาตรฐานอื่นๆ เช่น IPS-7 และ IPS-3 พบว่ามีค่าความสอดคล้องของเครื่องมือ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) ของทั้งสองการพยากรณ์โรคเมื่อเทียบกับ การพยากรณ์โรคด้วย HoLS score เมื่อนำ HoLS score มาเทียบกับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม พบว่าผู้ป่วยที่มี HoLS score ในช่วง 0-1 เทียบเท่ากับ LR ใน IPS-3 และ IPS-7 สำหรับผู้ป่วยที่มี HoLS score ตั้งแต่ 2-5 เทียบเท่ากับ IR ใน IPS-3 แต่ใน IR ใน IPS-7 จะเทียบเท่ากับ HoLS score ที่ 3-4 ซึ่งในช่วงคะแนน HoLS score เท่ากับ หรือ มากกว่า 2 อาจจะสามารถชี้ชัดได้ว่าจะเทียบเท่ากับ IR IPS-3 หรือ IR ของ IPS-7

เมื่อทำการประเมินการพยากรณ์ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม และระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค โดยใช้ HoLS score ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนรวมเท่ากับ 2 มีค่าระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค น้อยกว่าร้อยละ 50 เหมือนกับการศึกษาของ Diefenbach และคณะ พบว่ากลุ่ม IR จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่ม LR IPS-3 และ IPS-7³ แต่การพยากรณ์ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม กลุ่มที่มีคะแนนรวมเท่ากับ 2 มีค่าเท่ากับร้อยละ 71.8 ซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มคะแนนรวมอื่นๆ ซึ่งอาจจะเกิดจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้น้อยจึงส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตพบได้น้อย ทั้งนี้ได้ทำการประเมินต่อในแต่ละพารามิเตอร์เมื่อนำมาวิเคราะห์กับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม และระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. สัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม โดยสามารถพยากรณ์ระยะเวลาการรอดชีวิตจากการรักษาได้ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากความรุนแรงของโรคที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไขกระดูก ส่วนผู้ป่วยที่มีระยะโรคที่ IV หรือ อาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก หรือ ระดับฮีโมโกลบิน < 10.5 ก./ดล. หรือ มีระดับอัลบูมิน < 4 ก./ดล. จะสามารถพยากรณ์ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคได้ เมื่อเทียบ

กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีพารามิเตอร์เหล่านี้ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Rodday และคณะ^{9,15} และ Ghafoor และคณะ¹² ซึ่งพบว่าปัจจัยเหล่านี้สามารถพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกินได้ ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคทำให้การตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี อีกทั้งอาการ B ร่วมด้วยในการตรวจครั้งแรก ซึ่งอธิบายด้วยมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับ TNF- α ที่ทำให้มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดลดลง^{16,17}

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ การศึกษาแบบย้อนหลังซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบได้ถูกคัดออกจากการศึกษานี้ อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์การศึกษานี้มีข้อจำกัดจึงทำให้อาจจะไม่สะท้อนในแต่ละพารามิเตอร์ และการประเมินระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการประเมินได้ที่ 1 ปี เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีบางพารามิเตอร์มีน้อย รวมทั้งการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่มีระดับ HoLS score ที่คะแนนรวมมาก ทำให้การพยากรณ์โรคสำหรับกลุ่มผู้ป่วยนี้อาจจะเห็นได้ไม่ชัดเจน แต่ผลการศึกษาพบว่าสามารถนำการใช้ทดสอบ HoLS score มาศึกษาการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน แบบสหสถาบันในประเทศไทยต่อไปได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ที่หน่วยโรคโลหิตวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี ในการร่วมดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจกิน คณะผู้วิจัยได้รับการปรึกษาจาก รองศาสตราจารย์ ดุสิต สุจิราวัฒน์ และ คุณวรรณกร หอมสุวรรณ สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล และการดำเนินการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนสนับสนุนนักวิจัยเฉพาะสาขา มหาวิทยาลัยมหิดล ทุนสนับสนุนงานวิจัยโรงพยาบาลราชวิถี และ ทุนสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Vellemans H, Andre MPE. Review of Treatment Options for the Management of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3745.
2. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma-Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med*. 2021;10:1125.
3. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30:3383-8.
4. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-14.

5. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohaus S. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6:e2014053.
6. Franklin J, Paulus U, Lieberz D, Breuer K, Tesch H, Diehl V. Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? *Ann Oncol.* 2000;11:617-24.
7. Ganesan P, Dhanushkodi M, Ganesan TS, Radhakrishnan V, Kannan K, Sundersingh S, et al. Prognostic Utility of the IPS 3 Score for Predicting Outcomes in Advanced Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19:116-22.
8. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Crump M, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2015;171:530-8.
9. Rodday AM, Parsons SK, Scharman C, Advani R, Federico M, Friedberg JW, et al. Prognostication for Advanced Stage Hodgkin Lymphoma (HL) in the Modern Era: A Project from the Hodgkin Lymphoma International Study for Individual Care (HoLISTIC) Consortium. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):16-8.
10. Parsons SK, Rodday AM, Scharman C, André M, Federico M, Friedberg JW, et al. The Hodgkin lymphoma international study for individual care (HoLISTIC): Enhancing decision making in pediatric and adult Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):e20019.
11. Ferhanoglu B, Kim TM, Karduss A, Brittain D, Tumyan G, Mansour MA, et al. Results from the International, Multi-Center, Retrospective B-Holistic Study: Describing Treatment Pathways and Outcomes for Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2020;136:32-4.
12. Ghafoor T. Prognostic factors in pediatric Hodgkin lymphoma: experience from a developing country. *Leuk Lymphoma* 2020;61:344-50.
13. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, et al. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica.* 2016;101:1237-43. (In eng).
14. Lopez-Alonso R, Qi S, Mashiach T, Weiler-Sagie M, Yahalom J, Dann EJ. The presence of a bulky mediastinal mass of 7 cm or greater in diameter confers an adverse prognosis to patients with advanced Hodgkin lymphoma in case of negative interim PET/CT. *Leuk Lymphoma.* 2021;62:1313-24.
15. Rodday AM, Parsons SK, Upshaw JN, Friedberg JW, Gallamini A, Hawkes E, et al. The Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma International Prognostic Index: Development and Validation of a Clinical Prediction Model From the HoLISTIC Consortium. *J Clin Oncol.* 2023;41:2076-86. (In eng).
16. Nagpal P, Descalzi-Montoya DB, Lodhi N. The circuitry of the tumor microenvironment in adult and pediatric Hodgkin lymphoma: cellular composition, cytokine profile, EBV, and exosomes. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4:e1311.
17. Visser L. Plasma cells in classical Hodgkin lymphoma: a new player in the microenvironment? *Br J Haematol.* 2019;184:119-20.