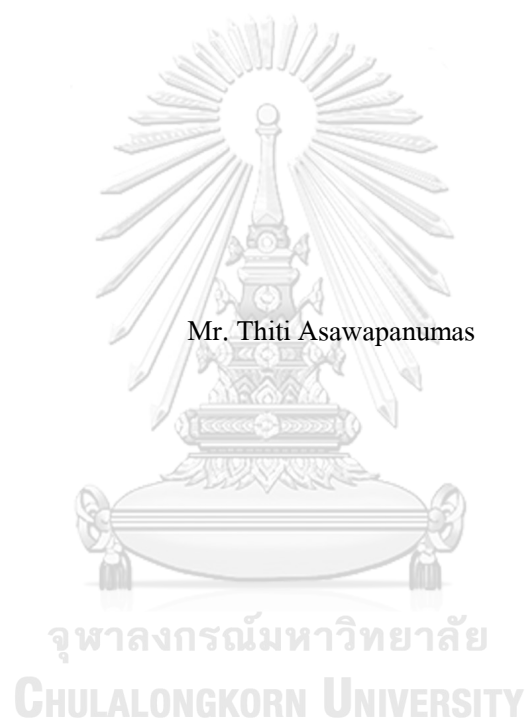


การศึกษาการแสดงออกของโปรตีน โปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนในโรคมะเร็งต่อม
น้ำเหลืองชนิดโนดอลทีเซลล์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Protein Expression of Programmed cell Death-1 and Programmed cell Death Ligands in Nodal T-
cell lymphoma



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการแสดงออกของโปรตีนโปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนใน โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดโนดอลที่เซลล์
โดย	นายธิตี อัสวภาณุมาศ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์กฤษฎา วุฒิการณ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชตะ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์กฤษฎา วุฒิการณ์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์รัช อธิวิทวัส)

ชิตี อัคราณูมาศ : การศึกษาการแสดงออกของโปรตีนโปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนด์ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดโนดัลที่เซลล์. (Protein Expression of Programmed cell Death-1 and Programmed cell Death Ligands in Nodal T-cell Lymphoma) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์

ที่มาและความสำคัญ: โปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนด์ เป็นกลไกสำคัญที่เกิดขึ้นในร่างกายเพื่อใช้ในการควบคุมการทำงานของเม็ดเลือดขาวในมนุษย์ เมื่อมีการกระตุ้นโปรแกรม การตายของเซลล์จะทำให้ลดการทำงานของเม็ดเลือดขาว โดยมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีการแสดงออกของโปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนด์ ซึ่งทำให้ส่งผลต่อการรักษาและพยากรณ์โรคที่แย่ลงได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลการแสดงออกของโปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนด์ยังมีน้อยในโรค กลุ่ม Peripheral T cell Lymphoma ดังนั้นการศึกษานี้จึงสนใจถึงการแสดงออกของโปรแกรมการตายของเซลล์และไลแกนด์ในโรคลกลุ่ม Peripheral T cell Lymphoma รวมถึงความสัมพันธ์กับอาการแสดงและพยากรณ์โรค

วิธีการดำเนินงานวิจัย : คนไข้จำนวน 65 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น PTCL และรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี 2550 ถึง 2561 ได้เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานจากเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ได้นำชิ้นเนื้อจากภาคพยาธิวิทยาเพื่อมาช้อม PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ซึ่งได้รับการอ่านผลระดับการคิดสีย้อมจากพยาธิแพทย์ทางโลหิตวิทยาทั้งสองท่าน ผลการช้อมเป็นบวกใช้เกณฑ์คิดมากกว่า 1% จากผลช้อมทั้งหมด รวมถึงสรุปความสัมพันธ์จากข้อมูลพื้นฐานและพยากรณ์โรค

ผลการศึกษา : คนไข้จำนวน 60 รายได้รับการศึกษาโดยการช้อม PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ผลช้อมเป็นบวก 43.3%, 50% และ 68.3% ตามลำดับ โดยผลแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของโรค ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคนไข้ที่มีการแสดงออกหรือไม่มีการแสดงออกของ PD-1 และ PD-Ls ทั้งในด้านอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวและอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากตัวโรค จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตในระยะยาวพบว่า ความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองของผู้ป่วยเป็นปัจจัยเดียวที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในระยะยาว

ข้อสรุป : การแสดงออกของ PD-1/PD-Ls สามารถพบในบางส่วนของคนไข้กลุ่มโรค PTCL ซึ่งแตกต่างกันกับชนิดของโรค อย่างไรก็ตาม ข้อมูลพื้นฐาน ผลการรักษา และพยากรณ์โรคในระยะยาวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคนไข้ที่มีแสดงออก PD-1/PD-Ls

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิติกร
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074095530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: PD-1, PD-L1, PD-L2, PTCL

Thiti Asawapanumas : Protein Expression of Programmed cell Death-1 and Programmed cell Death Ligands in Nodal T-cell lymphoma. Advisor: Kitsada Wudhikarn, M.D.

Backgrounds: Program cell death-1 and program cell death ligands (PD-1/PD-Ls) is an important element of immune response regulation in human. Activation of PD-1/PD-Ls results in inhibition of cellular mediated immune response. Several cancers including lymphoma exhibit abnormal PD-1/PD-Ls expression which may contribute in treatment failure and worse outcome. However, such data has been sparsely described in peripheral T cell lymphomas (PTCLs). Herein, we described expression of PD-1/PD-Ls in PTCLs and explored their correlation with clinical perspectives.

Methods and Patients: We included 65 adult PTCLs diagnosed and followed up at King Chulalongkorn Memorial Hospital between 2550 and 2561. Medical records were abstracted for detailed clinical data. Paraffin embedded tissue archives were further stained for PD-1, PD-L1 and PD-L2 which were then independently interpreted for expression level and intensity by two hematopathologists. Membranous staining more than 1% was used as a positive cut off criteria. Correlation with clinical parameter were then analyzed.

Results: Of 65 PTCLs, we performed PD-1 and PD-Ls expression analysis in the 60 patients. PD-1, PD-L1 and PD-L2 were seen in 43.3%, 50% and 68.3% of PTCLs respectively. The expression rate has varied upon histologic subtypes. There was no significant difference in clinical characteristics between PD-Ls expression status. The 1-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) of the entire 65 patients were 43.9 % and 61.6% respectively. Neither EFS nor OS was different among PD-L1 or PD-L2 expression cohort. Univariate cox regression analysis showed that only performance status was only prognostic factor for overall survival, PD-1 and/or PD-Ls expression status, either lymphoma cells or stroma, was not predictive factors for treatment outcomes

Conclusions: Aberration expression of PD-1/PD-Ls could be seen in PTCLs with variation among histologic subtypes. However, characteristics, treatment response and survivals were not statistically different among PD-1 and PD-Ls expression patterns.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ นายแพทย์ กฤษฏา วุฒิการณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธรรมธร อาสนะเสน อาจารย์ผู้ร่วมวิจัย และให้คำปรึกษา

อาจารย์ แพทย์หญิง ณิษธิดา ตั้งนันทชัย อาจารย์ผู้ร่วมวิจัย และให้คำปรึกษา

นายปรีชา เรืองเวชรชัย และคณะ ในการช่วยเหลือจัดเตรียมชิ้นเนื้อ และย้อมสีชิ้นเนื้อ

เพิ่มเติม

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ทุนวิจัย Cancer Run และทุนวิจัยจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ธิตี อัสวภาณูมาศ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 : บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน	4
1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการ.....	5
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	7
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	8
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย	9
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	9
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	9
บทที่ 2 : ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10

2.1 ระบาดวิทยา (Epidemiology).....	10
2.2 พยาธิกำเนิด (Pathogenesis).....	10
2.3 พยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Pathology of nodal peripheral T cell lymphoma).....	16
2.4 ลักษณะทางพยาธิภูมิโนวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ (immunophenotype of nodal peripheral T cell lymphoma).....	19
2.5 อาการและอาการแสดง (Sign and symptoms).....	21
2.6 ระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (staging).....	22
2.7 การพยากรณ์โรค (prognosis).....	22
2.8 การรักษา (Treatment).....	27
บทที่ 3 : วิธีการดำเนินวิจัย.....	30
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	30
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	30
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	31
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	31
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	32
3.6 ชนิดของสีย้อมและวิธีการย้อม PD-1, PD-L1, PD-L2.....	32
3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	33
3.8 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	33
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	34
บทที่ 4 : ผลการวิจัย.....	35
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา (Baseline characteristic).....	35
การวิเคราะห์การติดสีย้อม Immunohistochemistry ของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2.....	36
การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ในเซลล์มะเร็ง.....	37
การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ในเซลล์ร้ายล้อม.....	38

การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำเริบ (progression free survival).....	48
การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำเริบ (progression free survival) ในเซลล์ร่ายล้อม	48
การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) และการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำเริบ (progression free survival) โดยใช้ High cut off value จาก Receiver operating characteristic	50
การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต	51
การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำเริบ.....	51
บทที่ 5 : อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	54
อภิปรายผล.....	54
ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	56
สรุปผล.....	57
ข้อเสนอแนะ	57
บรรณานุกรม.....	58
ภาคผนวก ก.....	62
ประวัติผู้เขียน	67

สารบัญตาราง

Table 1: แสดงการแสดงผลของ Immunophenotype และ ชนิด TCR rearrangement ของ nodal peripheral T-cell lymphoma แต่ละชนิด..... 20

Table 2: แสดงการแบ่งระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามระบบ Ann Arbor staging classification 22

Table 3: แสดงการเปรียบเทียบ IPI, PIT, m-PIT และ ITCLP score ตามองค์ประกอบที่ใช้ในการประเมินแต่ละเกณฑ์..... 23

Table 4: แสดงการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดจากการรักษาล้มเหลว ระหว่างกลุ่ม Low and High IPI ในแต่ละชนิดของ nodal peripheral T-cell lymphoma 24

Table 5: ตารางแสดง CR, PFS และ OS เปรียบเทียบตามการใช้เกณฑ์เปรียบเทียบ IPI, PIT, IPTCLP และ M-PIT score (ตารางดัดแปลงจาก (20))..... 25

Table 6 : แสดงยาที่มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ที่โต หรือกลับเป็นซ้ำ (ดัดแปลงจาก (22))..... 27

Table 7: แสดงการวิจัยระยะที่ 2 ที่เก็บรวบรวมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วยเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยโรค PTCL 29

Table 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของประชากรในการศึกษานี้ 35

Table 9: แสดงการติดสีย้อม immunohistochemistry ของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บน เซลล์มะเร็งและเซลล์รัยล้อมในโรค nodal peripheral T-cell lymphoma แต่ละชนิด 39

Table 10: แสดง Univariate cox regression for PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มโรค nodal peripheral T-cell lymphoma 40

Table 11: แสดง Univariate cox regression for PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ที่สัมพันธ์กับอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำริบของผู้ป่วยในกลุ่มโรค nodal peripheral T-cell lymphoma..... 41

Table 12: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรครำริบที่ 3 ปี ในกลุ่มที่มีผลการติดสี PD-1, PD-L1 หรือ PD-L2 เป็นบวก (มีการติดสีอย่างน้อยร้อยละ 1 ของเซลล์ทั้งหมด)..... 45

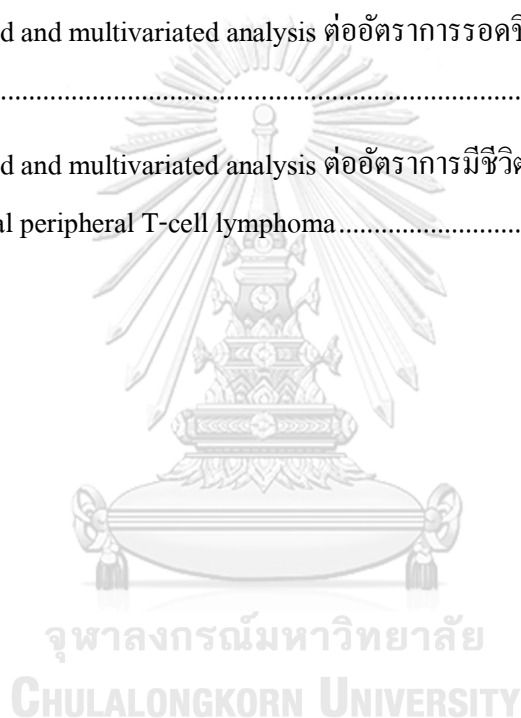
Table 13: แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐาน โดยเปรียบเทียบตามการติดสีของ PD-L1 และ PD-L2 บน เซลล์มะเร็ง 46

Table 14: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ใน กลุ่มที่มีผล PD-1, PD-L1 หรือ PD-L2 ติดสีเป็นบวกอย่างน้อยร้อยละ 20 (High cut off value) 50

Table 15: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ใน กลุ่ม double negative เปรียบเทียบกับ PD-L1 or PD-L2 ติดสีเป็นบวกอย่างน้อยชนิดใดชนิดหนึ่ง ($a \geq 1\%$, $b \geq 20\%$) 50

Table 16: Univariate and multivariate analysis ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย nodal peripheral T-cell lymphoma 52

Table 17: Univariate and multivariate analysis ต่ออัตราการมีชีวิตอยู่รอดโดยปราศจากโรค กำเริบของผู้ป่วย nodal peripheral T-cell lymphoma 53



สารบัญรูปภาพ

Figure 1: ภาพแสดงช่วงเวลาการเจริญพัฒนาของลิมป์โฟไซท์ และอวัยวะสำคัญหลักที่ใช้ในการเจริญพัฒนาในมนุษย์ ภาพดัดแปลงจาก (12)..... 10

Figure 2: ภาพแสดงการเจริญของเซลล์ตั้งต้นเปลี่ยนไปยังลิมป์พอยด์ชนิดต่างๆ (ภาพดัดแปลงจาก (13))..... 11

Figure 3: ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของลิมป์พอยด์ต้นกำเนิดชนิดที่เป็น ลิมป์พอยด์ชนิดที่สมบูรณ์ (ภาพดัดแปลงจาก(13))..... 12

Figure 4: Genetics of T cell co-stimulatory receptors -CD28, CTLA4, ICOS and PDCD1 in immunity and transplantation (ภาพดัดแปลงจาก (14))..... 13

Figure 5: ภาพแสดงการกระตุ้นระหว่างเซลล์นำเสนอกับเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมป์โฟไซท์ ผ่านกลไกตัวรับสัญญาณ PD-1 และ PD-ligand (ภาพดัดแปลงจาก (15))..... 14

Figure 6: แสดงกลไกที่ทำให้เกิดการแสดงออกของ PD-L1 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (รูปดัดแปลงจาก(16)) 15

Figure 7: แสดงภาพรวมของ nodal peripheral T-cell lymphomas โดยแสดงถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ที่พบบ่อย และกลไกการกำเนิดที่คู่กับระยะของการเปลี่ยนแปลงที่พบในเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดที่เซลล์ที่พบในภาวะปกติ (รูปดัดแปลงจาก (18))..... 16

Figure 8: แสดงลักษณะพยาธิสภาพของคนไข้ AITL..... 18

Figure 9: แสดงลักษณะพยาธิสภาพของคนไข้ ALCL 19

Figure 10: Molecular diagnostic signatures of PTCL subgroups (ภาพดัดแปลงจาก (19)) 21

Figure 11: แสดงการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยภายหลังการตรวจด้วยวิธี molecular signature เมื่อเทียบกับการวินิจฉัยโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา (ภาพดัดแปลงจาก (19))..... 21

Figure 12: กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวของคนไข้ในแต่ละกลุ่มของ Peripheral T cell lymphoma (ภาพดัดแปลงจาก (5))..... 24

Figure 13: แสดงการตรวจหาลักษณะจำเพาะทางชีวโมเลกุลที่กำหนดการแสดงออกทางพันธุกรรมของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวตามการแสดงออก (ดัดแปลงจาก (19))..... 26

Figure 14: แสดงอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของคนไข้ PTCL (ดัดแปลงจาก (21))..... 26

Figure 15: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL-NOS A) H&E B) PD-1 C) PD-L1 E) PD-L2 ที่กำลังขยาย x60 เท่า 42

Figure 16: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด AITL A) H&E B) PD-1 C) PD-L1 E) PD-L2 ที่กำลังขยาย x60 เท่า 43

Figure 17: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ALCL A) H&E B) CD30 C) PD-1 E) PD-L1 ที่กำลังขยาย x60 เท่า..... 44

Figure 18: Kaplan Meier Survival Curve เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (A-C) และอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบ (D-F) จำแนกตามการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์มะเร็ง ระหว่างกลุ่มที่ไม่ติดสี กับกลุ่มที่ติดสีบนเซลล์มะเร็ง 47

Figure 19: Kaplan Meier Survival Curve เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (A-C) และอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบ (D-F) จำแนกตามการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์ร้ายล้อม ระหว่างกลุ่มที่ไม่ติดสี กับกลุ่มที่ติดสีบนเซลล์ร้ายล้อม 49

บทที่ 1 : บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

Immune checkpoint pathway เป็นกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันวิทยา ซึ่งในภาวะปกติ มีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองต่อความเป็นตัวเอง และสิ่งเร้าต่างๆ ทั้งจากภายใน และภายนอกร่างกาย (self-recognition และ self-tolerance) เพื่อให้เกิดความสมดุลระหว่างการตอบสนองปัจจัยภายนอก (ได้แก่สิ่งแปลกปลอม เช่นการติดเชื้อ และเซลล์มะเร็ง) และการป้องกันภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmunity) โดย immune checkpoint นั้นเป็นส่วนสำคัญของสัญญาณยับยั้งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (inhibitory signals) โดยอาศัยการทำงานผ่านโมเลกุลต่างๆ เช่น Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 (CTLA4)/CD80 axis, program cell death-1 (PD-1)/ program cell death ligand 1 (PD-L1), program cell death ligand 2 (PD-L2) axis เป็นต้น โดยสัญญาณจากระบบ immune checkpoint ทำงานสอดประสานควบคู่ไปกับสัญญาณกระตุ้น (stimulatory signal) ผ่าน T-cell receptor pathway และ co-stimulatory signals อื่นๆ ในการตอบสนองต่อสิ่งเร้าภายนอกต่างๆ (antigen recognition) (1) เพื่อให้ร่างกายตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่างๆ อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์ที่ผิดปกติที่พบในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ melanoma, non-small cell lung cancer รวมถึง hematologic malignancy โดยเฉพาะ Hodgkin lymphoma มีการแสดงออกของ immune checkpoint protein เช่น PD-1/PD-L1 ที่ผิดปกติ ซึ่งการแสดงออกของ PD-1/PD-L1 ที่ผิดปกตินี้เป็นกลไกในการสร้างเกราะกำบังของเซลล์มะเร็ง ในการหลบซ่อนต่อการตรวจสอบ และการทำลายจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (adaptive immune resistance) โดยในช่วงหลายปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษา immune checkpoint และมีการคิดค้นยาซึ่งออกฤทธิ์ในการยับยั้งสัญญาณในระบบ immune checkpoint (ยากดภูมิ Immune checkpoint inhibitor) เช่น anti-CTLA4 antibody (ipilimumab), anti-PD1 antibody (nivolumab) เป็นต้น ซึ่งยาเหล่านี้แสดงผลการรักษาที่น่าพอใจ โดยเฉพาะมะเร็งหลายชนิดที่แสดงออกของระบบ immune checkpoint ที่ผิดปกติ ในส่วนของ hematologic malignancy นั้นมีการรายงานข้อมูลของการแสดงออกที่ผิดปกติของ immune checkpoint ใน classical Hodgkin lymphoma (cHL) มากที่สุด รองลงมาได้แก่ diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ที่มีจุดกำเนิดในแกนกลางทรวงอก (primary mediastinal lymphoma) ในขณะที่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ มีการแสดงออกของ

โปรตีน immune checkpoint ที่แตกต่างกันออกไป แต่ข้อมูลยังค่อนข้างจำกัดเมื่อเทียบกับ cHL และ DLBCL สำหรับกลไกการแสดงออกของโปรตีน immune checkpoint นั้นพบว่าการแสดงออกที่ผิดปกติของ PD-1/PD-L1 โดยเฉพาะใน cHL มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนของ genetic alteration บนโครโมโซม 9p24.1 (2) นอกเหนือจากปัจจัยด้านการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแล้ว พบมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการแสดงออกของ PD-1/PD-L1 โดยมีการศึกษาพบว่าการติดเชื้อไวรัสบางชนิดเช่น Human Immunodeficiency virus (HIV) และ Epstein Barr virus (EBV) (3) ซึ่งสัมพันธ์กับมะเร็งบางชนิดส่งผลให้มีการแสดงออกของ PD-1/PD-L1 บนผิวของเซลล์เพิ่มมากขึ้น โดยมีข้อมูลพบว่าการแสดงออกของ PD-1/PD-L1 ที่ผิดปกติอาจสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางพยาธิวิทยา และพยากรณ์โรคที่แย่ลงในมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองบางชนิด เช่น DLBCL ด้วย

เมื่อเทียบกับ B cell lymphoma พบว่ามะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma นั้นมีอุบัติการณ์น้อยกว่ามะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด B cell lymphoma มาก (4) อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma ในประเทศทางแถบเอเชียพบได้ในสัดส่วนที่มากกว่าประเทศทางตะวันตก โดยชนิดของมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma ที่พบได้บ่อยจากรายงานต่างๆ ได้แก่ Peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) และ Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) โดย PTCL-NOS เป็นมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด peripheral T cell lymphoma ที่พบได้บ่อยที่สุด ทั้งการศึกษาจากประเทศตะวันตก และประเทศทางแถบเอเชีย (5) โดยล่าสุด จากการสำรวจของ Thai Lymphoma Study Group พบว่ามีอุบัติการณ์ของ PTCL-NOS อยู่ที่ร้อยละ 35.5, Angioimmunoblastic T cell lymphoma มีอุบัติการณ์ร้อยละ 12.0 และ ALCL พบอุบัติการณ์ร้อยละ 14.0 (6)

โดยทั่วไปพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma นั้นแยกว่ามะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง B cell lymphoma ผู้ป่วยส่วนมากคือต้องการรักษา หรือมีการกลับมา เป็นซ้ำ ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ชนิด T cell lymphoma มีอัตราการปลอดโรคระยะยาวเพียงร้อยละ 30 (7) เพราะฉะนั้นความเข้าใจด้านตัวโรค ตลอดจนทางเลือกของการรักษามะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma ในปัจจุบันยังถือว่ามีความจำกัดค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับ B cell lymphoma นอกจากนี้ในแง่ของข้อมูลเกี่ยวกับการแสดงออกของโปรตีน PD1/PD-L ใน peripheral T cell lymphoma นอกเหนือจากใน AITL ซึ่งมีการ

แสดงออกของ PD-1 จากการศึกษาที่มีต้นกำเนิดจาก T follicular helper cell แล้วนั้น ข้อมูลของการแสดงออกของโปรตีน PD-1 และ PD-Ls (PD-L1 และ PD-L2) ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma ชนิดอื่นยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดค่อนข้างมาก การศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการแสดงออกของโปรตีนดังกล่าวในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma จึงอาจเป็นประโยชน์ต่อความเข้าใจเกี่ยวกับความสำคัญของโปรตีนดังกล่าว ตลอดจนความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก พยากรณ์โรค และการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยในปัจจุบันการศึกษาจากหลายๆ รายงานพบว่าการแสดงออกของโปรตีน PD-1 และ PD-Ls ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma นั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละรายงาน โดยพบมีความถี่ในการแสดงออกของ PD-L1 อยู่ที่ประมาณร้อยละ 0-72% (8, 9) นอกจากนี้มีความแปรผันตามชนิดของ peripheral T cell lymphoma อีกด้วย ในแง่ของพยากรณ์โรคนั้นพบว่ามีความขัดแย้งกันในระหว่างรายงาน สำหรับการแสดงออกของ PD-L2 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma นั้นมีข้อมูลน้อยมาก ไม่นับรวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PD-L2 และลักษณะทางคลินิก กับพยากรณ์โรคของ peripheral T cell lymphoma จึงเป็นที่มาของการศึกษาโครงการนี้เพื่อหาการแสดงออกของโปรตีน PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ตลอดจนความสัมพันธ์ของการแสดงออกของโปรตีนเหล่านี้ กับลักษณะทางคลินิก และพยากรณ์โรคในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma แต่ละชนิด

1.2 คำถามของการวิจัย

1. คำถามหลัก (Primary research question)

ผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งป่วยด้วยโรค nodal peripheral T-cell lymphoma มีการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands อย่างไร

2. คำถามรอง (Secondary research question)

ผู้ป่วยโรค nodal peripheral T-cell lymphoma ที่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands มีความแตกต่างในแง่การแสดงออกของตัวโรค, พยากรณ์โรค และผลต่อการรักษาแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands อย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell lymphoma ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

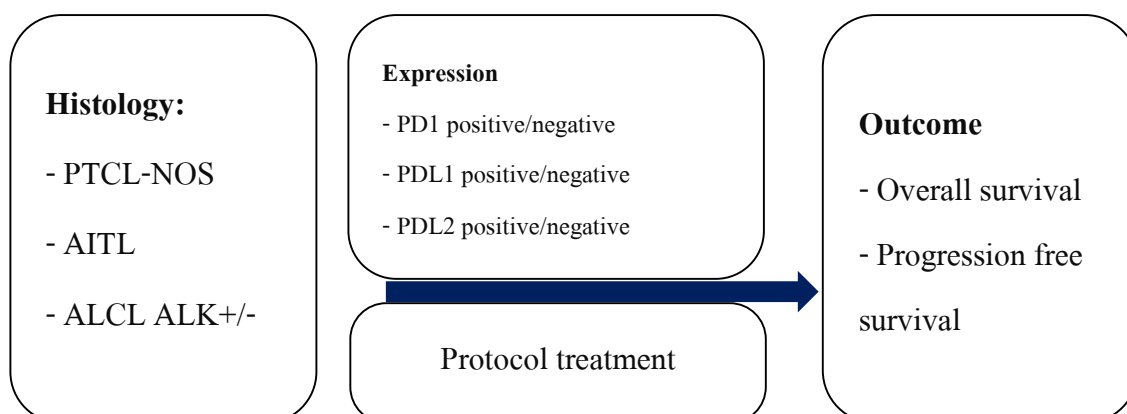
วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

1. เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands ของเซลล์ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell lymphoma
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands ของเซลล์ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell lymphoma กับพยากรณ์โรค

1.4 สมมติฐาน

สามารถพบการแสดงออกของ PD-1/PD-ligand ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell lymphoma และ คนไข้ที่มีการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands ดังกล่าว ส่งผลต่อพยากรณ์โรคในแง่ อัตราการรอดชีวิต (Overall survival) และอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (Progression free survival) ที่แย่กว่า

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

- Event คือ การเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา
- Censor case ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามจนถึงสิ้นสุดการศึกษาและข้อมูลจากทะเบียนราษฎร์ยังไม่มีการแจ้งเสียชีวิต หรือผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นก่อนที่จะเกิด Event

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการ

1. เกณฑ์การตัดสินวินิจฉัยโรค nodal peripheral T-cell lymphoma อ้างอิงจาก 2008 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms โดยศึกษาเฉพาะใน nodal peripheral T cell lymphoma ที่พบบ่อยที่สุด 3 ชนิด ได้แก่ Peripheral T-cell lymphoma NOS (PTCL-NOS), Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), Anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL) โดยได้รับการยืนยันวินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์ ซึ่งเจอลักษณะ T-cell population ที่ผิดปกติในแง่ morphology, phenotype และ clonal rearrangement T-cell receptor (TCR) gene
2. เกณฑ์การตัดสินการแสดงออกของ PD1/PD-ligands ได้รับการยืนยันจาก พยาธิแพทย์สองท่าน คิดเปอร์เซ็นต์การติดของ PD1/PD-ligands ในเซลล์มะเร็ง (lymphoma cells) และเซลล์บริเวณโดยรอบของเซลล์มะเร็ง (non tumor stromal cells) โดยลักษณะการติดสีเป็นการติดสีบนผิว (membrane staining) ของเซลล์ โดยมีอัตราส่วนการติดของ PD1/PD-ligands (tumor proportion score) จะแปลผลว่ามีการติดสีเป็นบวก เมื่อมีการติดมากกว่าร้อยละ 1 ขึ้นไป และการติดสีเป็นบวกเข้ม เมื่อมีการติดมากกว่าร้อยละ 50 ขึ้นไป
3. อัตราการรอดชีวิต (Overall survival; OS) คือ ช่วงเวลาที่นับจากวินิจฉัยโรคได้ที่ รพ. จุฬาลงกรณ์ จนถึงผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆก็ตาม หรือในกรณีที่ไม่สามารถติดตามได้ นับถึงวันสุดท้ายที่มีการสำรวจสถานะของการมีชีวิตจากทะเบียนราษฎร์
4. อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (Progression free survival; PFS) คือช่วงเวลาที่นับจากการวินิจฉัยโรคจนถึงได้รับการวินิจฉัยว่าโรคลกลับเป็นซ้ำ หรือโรคกำเริบ หรือเสียชีวิต
5. การตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete remission; CR) คือ การสำรวจไม่ปรากฏหลักฐานของโรค กล่าวคือ

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมี FDG PET-CT เป็นบวกก่อนที่จะได้รับการรักษา การตรวจประเมินหลังการรักษาเสร็จสิ้นพบมีผล FDG PET-CT เป็นลบ กล่าวคือ มี Deauville score 1-3
 - หากผู้ป่วยเคยมี FDG PET-CT เป็นลบหรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มี FDG PET-CT scan ก่อนการรักษา แต่มีการตรวจประเมินด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัยอื่นๆ เช่น CT scan หรือ MRI การประเมินทางรังสีวินิจฉัยเหล่านี้หลังการรักษาเสร็จสิ้นต้องไม่พบก้อนมะเร็ง หรือก้อนต้องยุบลงจนเป็นปกติจากในบริเวณที่ไม่สามารถติดตามการตอบสนองด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ให้อาศัยการตรวจอื่นในการประเมินการตอบสนอง เช่น ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของไขกระดูกไม่พบเซลล์มะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง
6. การตอบสนองโดยสมบูรณ์แบบไม่ยืนยัน (complete remission, unconfirmed; CRu) (กรณีที่ทำ FDG PET-CT จะไม่มี CRu) คือ
- ขนาดของก้อนมะเร็งที่เป็นก้อนหลัก (target lesion) ลดลง $> 75\%$ จากการตรวจประเมินด้วยการตรวจร่างกาย และการตรวจทางรังสีวินิจฉัย (CT scan หรือ MRI) แต่ไม่ได้รับการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา ร่วมกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาของไขกระดูกไม่พบเซลล์มะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง หรือ
 - ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT scan หรือ MRI ไม่พบก้อนมะเร็ง แต่ไม่ได้ทำการตรวจไขกระดูก
7. การตอบสนองแบบบางส่วน (partial remission; PR) คือ ก้อนมะเร็งที่เป็นก้อนหลัก (target lesion) เล็กลง และไม่มีรอยโรคเกิดใหม่ กล่าวคือ ขนาดก้อนเล็กลง $\geq 50\%$ ของเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของก้อนต่อม้าน้ำเหลืองที่ใหญ่ที่สุด 6 ก้อน และไม่มีก้อนอื่นๆ ขนาดใหญ่ขึ้น ได้แก่
- หากผู้ป่วยเคยมี FDG PET-CT เป็นบวกก่อนที่จะได้รับการรักษาหลังการรักษา ยังคงมีผล FDG PET-CT เป็นบวกที่ก้อนมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่ง
 - หากผู้ป่วยเคยมี FDG PET-CT เป็นลบ หรือ ไม่ได้ทำ FDG PET-CT ก่อนการรักษา หลังการรักษาก้อนมะเร็ง ต้อง ยุบลงจากการตรวจด้วย CT scan
 - ก้อนในตับและม้ามมีขนาดเล็กลง $\geq 50\%$ ของเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของก้อน (ในก้อนเดี่ยวคิดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุด) ไม่มีก้อนใดที่ขนาดใหญ่ขึ้นในตับม้าม

- ในกรณีที่การตรวจทางพยาธิวิทยาของไขกระดูกก่อนการรักษา ตรวจพบเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในไขกระดูก การตรวจประเมินไขกระดูกซ้ำหลังการรักษาอาจพบ หรือไม่พบเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง
8. การตอบสนองแบบคงที่ (stable disease; SD) คือ การตอบสนองไม่ได้ CR/PR แต่ไม่เข้าเกณฑ์ของการมีโรคเป็นมากขึ้น (progressive disease; PD) ได้แก่
- หากผู้ป่วยเคยมี FDG PET-CT เป็นบวกก่อนที่จะได้รับการรักษา หลังการรักษาแล้วยังมีผล FDG PET-CT เป็นบวกในตำแหน่งเดิมของโรค แต่ไม่มีรอยโรคใหม่จากการตรวจ CT หรือ FDG PET-CT
 - หากผู้ป่วยเคยมี FDG PET-CT เป็นปกติก่อนการรักษา หรือไม่ได้ทำ FDG PET-CT ก่อนการรักษา หลังการรักษาไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดก้อนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากการตรวจด้วย CT scan
9. การตอบสนองแบบลุกลาม (Relapsed/Progressive disease; PD) คือ มีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่หรือขนาดของก้อนมะเร็งเพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ ของ ขนาดก้อนเดิมที่เคยลดลงเล็กที่สุด
- มีรอยโรคใหม่ขนาด > 1.5 cm. ในกรณีที่มีก้อนต่อมน้ำเหลืองหลายก้อน ขนาดของก้อน ต้องเพิ่มขึ้น $> 50\%$ ของผลรวมเส้นผ่าศูนย์กลางหรือหากมีต่อมน้ำเหลืองเพียงก้อนเดียว (มีเส้นผ่านศูนย์กลาง เดิมในแกนที่สั้นที่สุด มากกว่า 1cm.) ขนาดของก้อนต้องเพิ่มขึ้น $> 50\%$ ของเส้นผ่านศูนย์กลางในแกนที่ยาวที่สุด
 - มีรอยโรคใหม่ที่มี FDG PET-CT เป็นบวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หมายเหตุ: การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตาม Revised response criteria for malignant lymphoma (10)

1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบกลุ่มประชากรแบบย้อนหลัง ร่วมกับการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Retrospective and prospective cohort study)

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตาม ICD-10 เป็น
 - C84.4 Peripheral T-cell lymphoma
 - C84.6 Anaplastic large T-cell lymphoma
 - C86.5 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
2. ระยะเวลาของการสืบค้น และเก็บรวบรวมผู้ป่วยในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2550 จนถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 จากข้อมูลของหน่วยงานสารสนเทศ และเวชระเบียน
3. ตรวจสอบผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยแต่ละรายทางคอมพิวเตอร์ เพื่อยืนยันข้อมูลการวินิจฉัย และคัดกลุ่มที่ตรงตามเกณฑ์การคัดออกของงานวิจัย
4. ตรวจสอบทบทวนผลชิ้นเนื้อเกี่ยวกับพยาธิแพทยซ้ำ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T cell lymphoma ในกรณีที่มีการวินิจฉัยของชิ้นเนื้อรายใดไม่ตรงตามการวินิจฉัยของ nodal peripheral T cell lymphoma 3 ชนิดที่ศึกษา ผู้ป่วยรายนั้นจะถูกตัดออกจากการศึกษาไป
5. ตรวจสอบชิ้นเนื้อที่เหลืออยู่ และทำการเตรียมน้ำยา PD-1/PD-ligands มาเพื่อใช้ในการย้อมชิ้นเนื้อเดิมเพิ่มเติม โดยมีการประสานงานกับเจ้าหน้าที่ภาควิชาพยาธิวิทยา
6. ยืมแฟ้มประวัติผู้ป่วย และเช็คประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนออนไลน์ เพื่อบันทึกและรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย
7. ทำการวิเคราะห์ แปลผลข้อมูลการติดสี PD-1/PD-ligands ของชิ้นเนื้อเกี่ยวกับพยาธิแพทยสองท่าน
8. ปริญญานักสถิติวิทยาศาสตร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลตามหลักการทางสถิติที่ถูกต้อง
9. สรุปผลการวิจัย วิเคราะห์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยการขอความยินยอมผู้เข้าร่วมในการวิจัย แต่การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการทาง พยาธิวิทยา ไม่มีการติดต่อเพื่อเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้เข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษา ความลับของผู้เข้าร่วมในการวิจัย โดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้เข้าร่วม ในการวิจัยหลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence)

2. ผู้เข้าร่วมในการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวผู้เข้าร่วมในการวิจัยเพียง เล็กน้อย คือความลับของผู้เข้าร่วมในการวิจัยอาจถูกเปิดเผย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมในการวิจัย
3. หลักความยุติธรรม (Justice คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

- ตัวอย่างทางพยาธิวิทยาที่เก็บไว้นานมากกว่า 5 ปี อาจมีบางส่วนที่มีสูญหาย หรือเก็บได้ไม่ครบถ้วน นอกจากนี้อายุของตัวอย่างทางพยาธิวิทยาอาจมีผลต่อคุณภาพของตัวอย่างทำให้ส่งผลต่อการย้อม immunohistochemistry ซึ่งส่งผลต่อการแปลผลการตรวจ และอาจทำให้ได้จำนวนคนไข้มาก่อนการตีพิมพ์สำหรับการประเมินผลน้อยกว่าความเป็นจริง
- เนื่องจากส่วนหนึ่งของการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) จึงมีประชากรบางส่วนที่อาจไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ครบถ้วน ข้อมูลสูญหาย ไม่สามารถตามเวชระเบียนได้
- แนวทางการแปลผลการตีพิมพ์ PD-ligands ซึ่งยังไม่มีมาตรฐานในการแปลผลที่ชัดเจน/เป็นสากล ทำให้อาจมีข้อจำกัดในแง่ reproducibility และ generalizability ของการแปลผลระหว่างงานวิจัย
- งบประมาณในการส่งตรวจ PD-1/PD-ligands ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

- ทราบถึงอัตราส่วนการติดเชื้อของ PD-1/PD-ligands ในคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัย nodal peripheral T-cell lymphoma รวมถึงสามารถทราบถึงปัจจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง การแสดงออกของตัวโรค พยากรณ์โรค และ ผลการรักษาคนไข้ที่มีการติดเชื้อของ PD-1/PD-ligands เทียบกับคนไข้ที่ไม่มีการติดเชื้อของ PD-1/PD-ligands
- สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปต่อยอดในการทำวิจัยต่อยอด โดยเฉพาะกลุ่มคนไข้ที่มีการติดเชื้อของ PD-1/PD-ligands และมีโอกาสเข้าถึงยากกลุ่ม PD-1 blocker ว่าน่าจะเป็นอีกหนึ่งการรักษาพุ่งเป้าสำหรับคนไข้กลุ่มนี้

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

ไม่สามารถตามชิ้นเนื้อที่ค้นหาไว้ได้ วิธีแก้ไข หาจำนวนชิ้นเนื้อเพิ่มขึ้นโดยการเพิ่มระยะเวลาของการรวบรวมผู้ป่วย

บทที่ 2 : ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

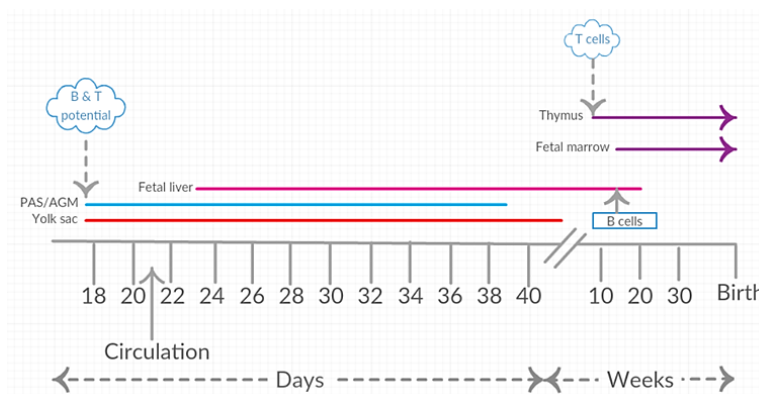
Peripheral T-cell lymphoma เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (Non-Hodgkin lymphoma) ที่พบได้ไม่บ่อยทั่วโลก แต่พบได้มากขึ้นในกลุ่มประเทศตะวันตกมากกว่ากลุ่มประเทศตะวันออก โดยพบ ประมาณร้อยละ 18-25 ในเอเชีย และร้อยละ 5-10 ในยุโรปและอเมริกา โดยสามารถจำแนกได้หลายชนิดตามพยาธิวิทยา หรือตามลักษณะทางคลินิกที่แสดงออกเช่น มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเด่น (nodal peripheral T cell lymphoma), มีรอยโรคที่ผิวหนังเด่น (primary cutaneous T cell lymphoma), มีรอยโรคที่อวัยวะนอกกระบบน้ำเหลืองเด่น (extranodal T cell lymphoma) หรือมีการแสดงออกคล้ายมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemic presentation) (11)

โดยโรคในกลุ่ม nodal peripheral T-cell lymphoma ที่พบได้บ่อยในประเทศไทยตามข้อมูลของ Thai lymphoma study group (TLSG) ปี 2015 3 อันดับแรก ได้แก่ PTCL-NOS ร้อยละ 35.5, AITL ร้อยละ 12 และ ALCL ร้อยละ 14

2.2 พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

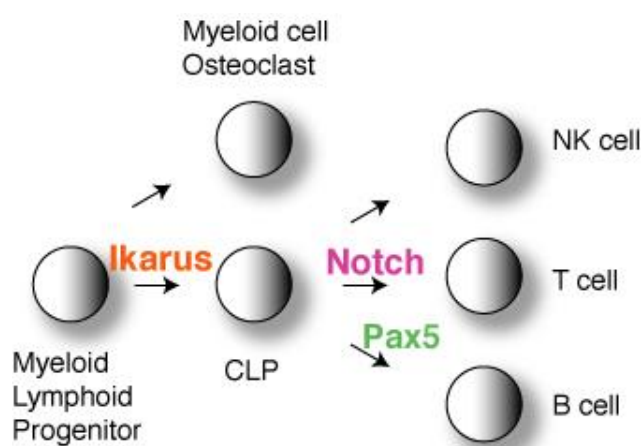
การเจริญพัฒนาของทีลิมโฟไซต์ (T-cell development and lymphogenesis) โดยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic cell) เริ่มมีการสร้างในถุงไข่แดง (yolk sac) หลังปฏิสนธิได้ 18 วัน และ ต่อมาที่ 30 วันจะถูกสร้างจากตับของตัวอ่อน (fetal liver) จนกระทั่งอายุครรภ์ได้ 11 สัปดาห์ จึงถูกสร้างจากไขกระดูก จากนั้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจะถูกกำหนดให้เป็นเซลล์ในสายมัยอีลอยด์ หรือลิมโฟไซต์ ต่อไปดังรูปภาพที่ 1

Figure 1: ภาพแสดงช่วงเวลาการเจริญพัฒนาของลิมโฟไซต์ และอวัยวะสำคัญหลักที่ใช้ในการเจริญพัฒนาในมนุษย์ ภาพดัดแปลงจาก (12)



โดยเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ (T lymphocyte) นั้นมีการเจริญพัฒนามาจาก เซลล์ตั้งต้นลิมป์ฟอยด์ (common lymphoid progenitor; CLP) โดยอาศัยปัจจัยการควบคุมการ แสดงออก (transcription factor) ที่สำคัญ คือ NOTCH signal ซึ่งตัว NOTCH Ligand จะ express ใน เซลล์ของต่อมไทมัสเป็นหลัก ตรงกันข้ามกับ PAX5 ซึ่งเป็น Reciprocal regulation ของ NOTCH signal

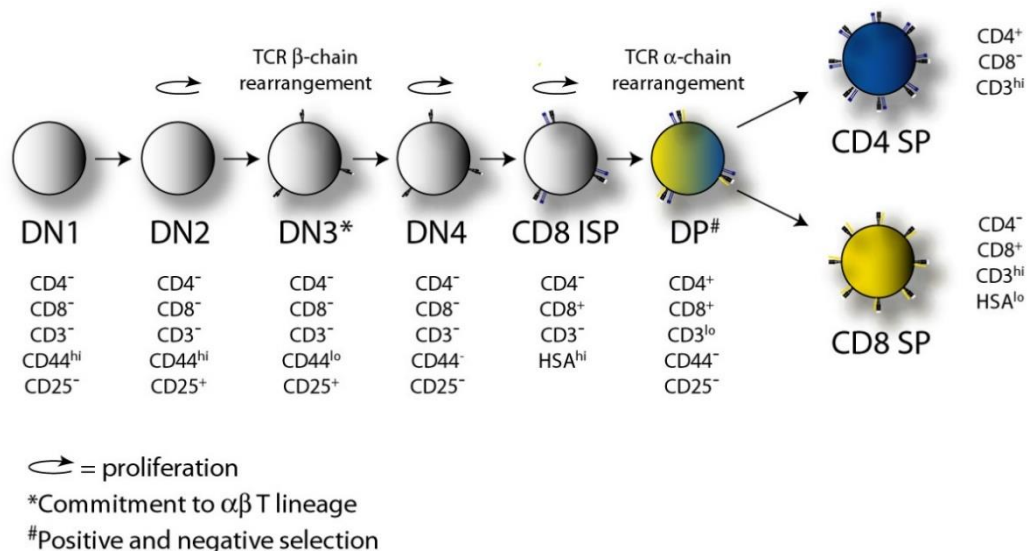
Figure 2: ภาพแสดงการเจริญของเซลล์ตั้งต้นเปลี่ยนไปยังลิมป์ฟอยด์ชนิดต่างๆ (ภาพคัดแปลงจาก (13))



หลังจากที่เซลล์ตั้งต้นลิมป์ฟอยด์มีการเคลื่อนย้ายเข้าสู่ต่อมไทมัส เซลล์ตั้งต้นลิมป์ฟอยด์จะเข้าไปอยู่ในตำแหน่งถัดจากเยื่อหุ้มรอบนอกของต่อมไทมัส (subcapsular zone) และในระหว่างนี้จะมีการแสดงออกเป็น double negative cell (DN1) ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นได้ทั้งเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดบีเซลล์ (B lymphocyte), เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดเอ็นเค (Natural killer lymphocyte) หรือเซลล์ชนิดเดนไดรติก (dendritic cell) หลังจากนั้นเมื่อเข้าสู่ DN3 เซลล์จะมีการเพิ่มการแสดงออกของรหัสพันธุกรรมที่ชื่อ RAG gene และลดการแสดงออกของโปรตีน CD44 ทำให้เกิดการจัดเรียง VDJ rearrangement ของตัวรับสัญญาณของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ (T cell receptor) สายเบต้า โดยจุดนี้ถือเป็นจุดที่เซลล์เข้าสู่การยืนยันว่าจะเจริญเติบโตของเซลล์ต่อไปเป็นเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ (T cell lineage)

ในระยะหลังจากนั้น Double negative cell จะเข้าสู่ระยะ Double positive cell (DP) ซึ่งเกิด VJ rearrangement ซึ่งการที่มีการจัดเรียงตัวของตัวรับสัญญาณของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ (T cell receptor) ทำให้เกิดความหลากหลายในการเรียนรู้และต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมซึ่งถือเป็นลักษณะเฉพาะในระดับ Adaptive immune system

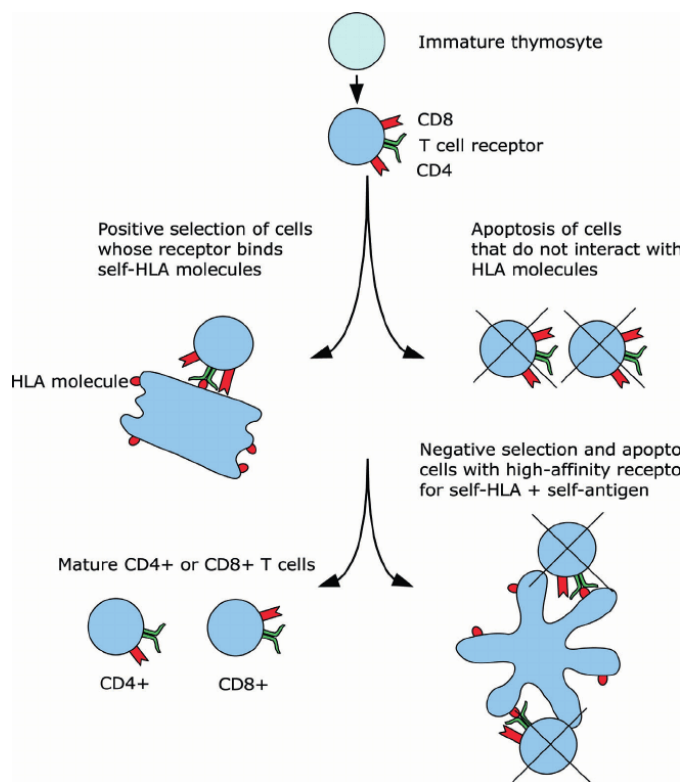
Figure 3: ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของลิมโฟไซต์ต้นกำเนิดชนิดที่ เป็น ลิมโฟไซต์ชนิดที่ สมบูรณ์ (ภาพดัดแปลงจาก(13))



Positive and negative selection of T cell

หลังจากที่ DP เข้าสู่พื้นที่ชั้นนอกของต่อมไทมัส (Cortex area) แล้วจะเกิดกระบวนการ positive selection กล่าวคือ เซลล์ในระยะนี้จะมีการแสดงออกของ CD4, CD8 และตัวรับสัญญาณของเซลล์ทีลิมโฟไซต์ที่มีความจำเพาะกับ HLA molecule ที่จะต้องจับกันได้ ดังนั้นเซลล์ในระยะ DP cell ที่ไม่สามารถจับกับ HLA molecule ได้ก็จะถูกทำลายไป (positive selection) หลังจากผ่านกระบวนการในระยะนี้เซลล์ทีลิมโฟไซต์ในระยะ DP จะเคลื่อนเข้าสู่พื้นที่ชั้นใน (Medulla area) ของต่อมไทมัส โดยในระยะนี้จะเกิดกระบวนการ negative selection คือ DP cell จะจับกับ HLA molecule เช่นกัน แต่ถ้า bind ด้วย High affinity receptor ต่อ self HLA ก็จะถูกร่างกายกำจัดไป เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด self-damage จากการจับที่ไว และแรงเกินไปของ T cell (ดังที่เกิดขึ้นในภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง autoimmune process) หลังจากผ่านกระบวนการ negative selection ไปแล้วเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซต์ที่ได้จะมีการเปลี่ยนแปลงเป็น CD4⁺ or CD8⁺ T lymphocyte ใน ระยะตัวเต็มวัยออกไปจากต่อมไทมัส

Figure 4: Genetics of T cell co-stimulatory receptors -CD28, CTLA4, ICOS and PDCD1 in immunity and transplantation (ภาพคัดแปลงจาก (14))



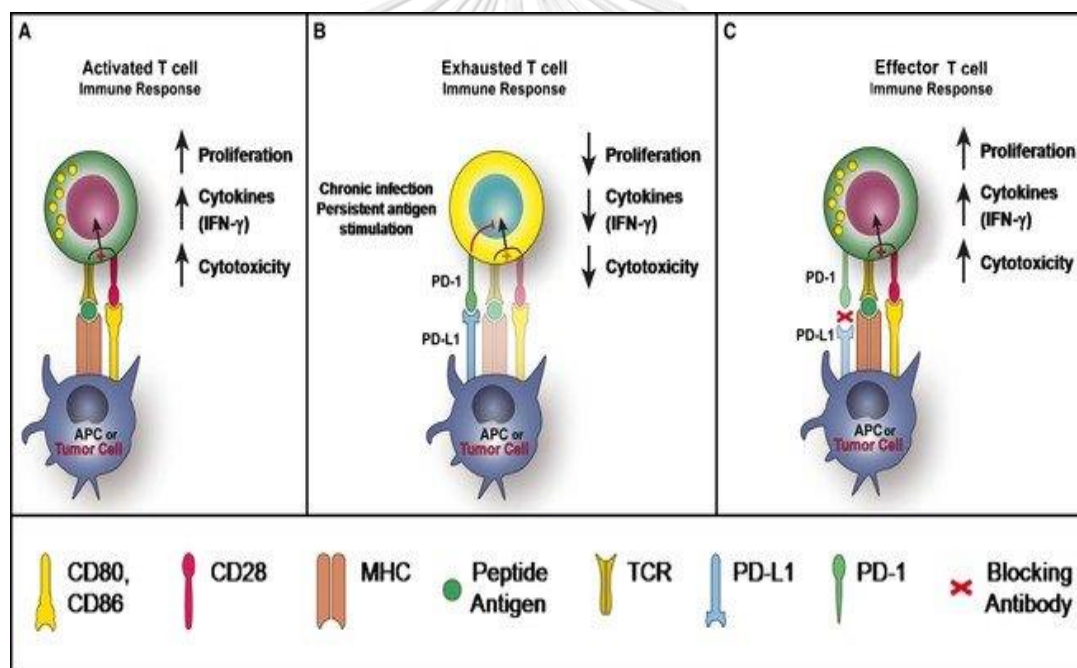
ภาวะเสื่อมถอยของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ (T-cell exhaustion)

เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์มีความสามารถในการเรียนรู้ และจดจำสิ่งกระตุ้นที่จำเพาะต่อเซลล์ได้โดยผ่านการนำเสนอสิ่งกระตุ้น โดยเซลล์นำเสนอ (antigen-presenting cell) โดยหลังจากที่เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์เจอสิ่งกระตุ้นที่มีความจำเพาะ จะมีการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ กระบวนการนี้ทำให้เกิดการกำจัดสิ่งกระตุ้นแปลกปลอม ซึ่งเป็นกระบวนการปกติที่เกิดขึ้นของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์

อย่างไรก็ตามในบางภาวะเช่น ภาวะที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกระตุ้นโดยสิ่งกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เช่นในกรณีของการติดเชื้อเรื้อรัง เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์จะเกิดภาวะเสื่อมถอยการทำงาน (T cell exhaustion) ซึ่งถือเป็นกระบวนการของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ไม่ให้ทำงานมากเกินไป โดยภาวะเสื่อมถอยของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์นั้นเกิดขึ้นผ่านการกระตุ้นแสดงออกของตัวรับสัญญาณ PD-1 (PD-1 receptor) บนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ และแกนส่งสัญญาณ PD-ligand 1

(PD-L1) บนเซลล์นำเสนอ (antigen presenting cell) โดยการจับกันของ PD-1 และ PD-L1 ทำให้เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซตชนิดทีเซลล์ถูกยับยั้งการทำงาน โดยในมะเร็งบางชนิดมีรายงานการเลียนแบบกลไกนี้ โดยมีการแสดงออกของ PD-L1 บนผิวของเซลล์มะเร็ง ทำให้เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซตชนิดทีเซลล์เกิดภาวะเสื่อมล่าการทำงาน และไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็ง หรือสิ่งแปลกปลอมดังกล่าวได้ ในปัจจุบันมียาที่มีความจำเพาะจับบริเวณตัวรับสัญญาณ PD-1 หรือจับกับแกนสัญญาณ PD-L1 โดยเรียกยาในกลุ่มนี้ว่า immune checkpoint inhibitor โดยยาดังกล่าวออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเสื่อมล่าของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซตชนิดทีเซลล์ ทำให้เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซตชนิดทีเซลล์สามารถทำงาน และกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

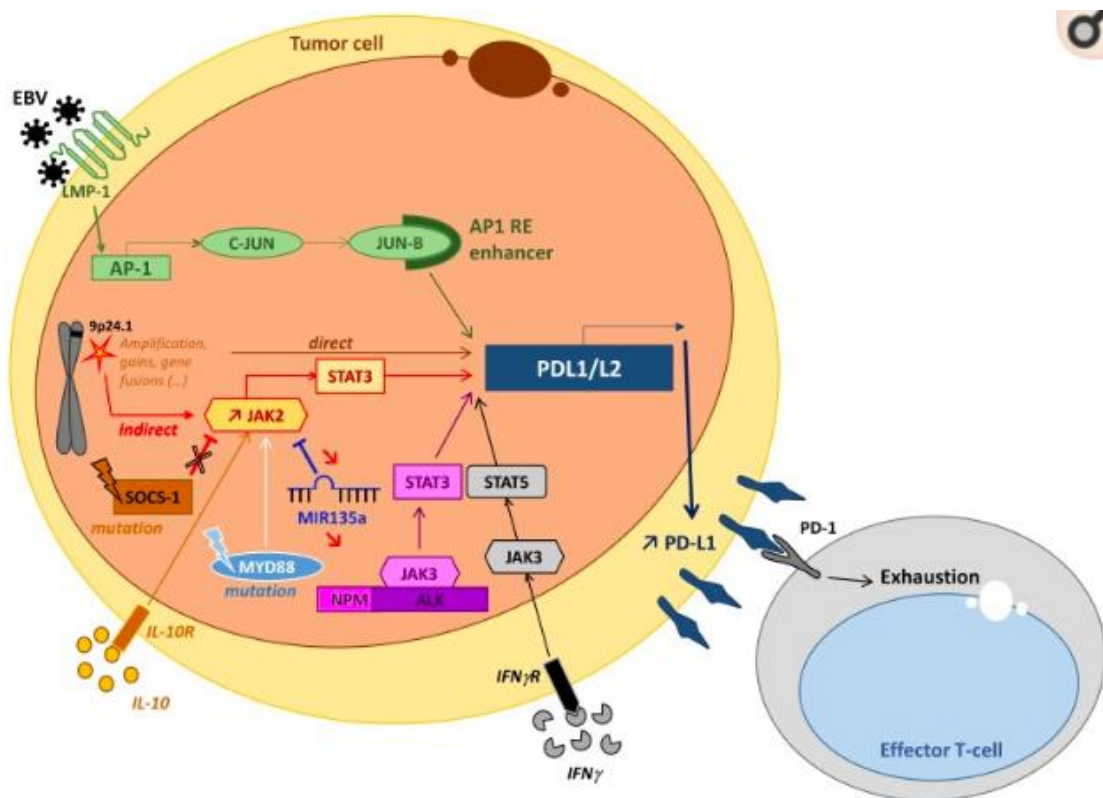
Figure 5: ภาพแสดงการกระตุ้นระหว่างเซลล์นำเสนอกับเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมป์โฟไซต ผ่านกลไกตัวรับสัญญาณ PD-1 และ PD-ligand (ภาพคัดแปลงจาก (15))



ซึ่งในข้อมูลของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก็มีการแสดงออกของ PD-1 และ PD-L1 เช่น โรค PTCL ที่ได้รับการเจริญเติบโตมาจาก follicular helper T cells ได้แก่ AITL, follicular T cell lymphoma และ nodal peripheral T cell lymphoma with TFH phenotype เชื่อว่าส่วนหนึ่งกลไกการเกิด PD-L1 และ PD-L2 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติจากโครโมโซมบริเวณตำแหน่งที่ 9p24.1 ทำให้เกิดการกระตุ้น PD-L1 promotor และทำให้เกิดการแสดงออกที่มากขึ้น นอกจากนั้น PD-L1 สามารถกระตุ้นได้โดยผ่าน JAK/STAT pathway , การยับยั้งของ SOCS-1 หรือ

microRNA miR-135a เป็นต้น ที่น่าสนใจคือการติดเชื้อ EBV ทำให้เกิดการกระตุ้น PD-L1 promoter ได้เช่นเดียวกันทำให้เกิดการกระตุ้น JAK/STAT pathway และ inflammatory cytokine ทั้งหมดทำให้เกิดการแสดงออกของ PD-L1 บนผิวของมะเร็ง ดังนั้นมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV อาจจะมีเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ PD-L1 ในเซลล์มะเร็งได้

Figure 6: แสดงกลไกที่ทำให้เกิดการแสดงออกของ PD-L1 ในมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง (รูปดัดแปลงจาก(16))



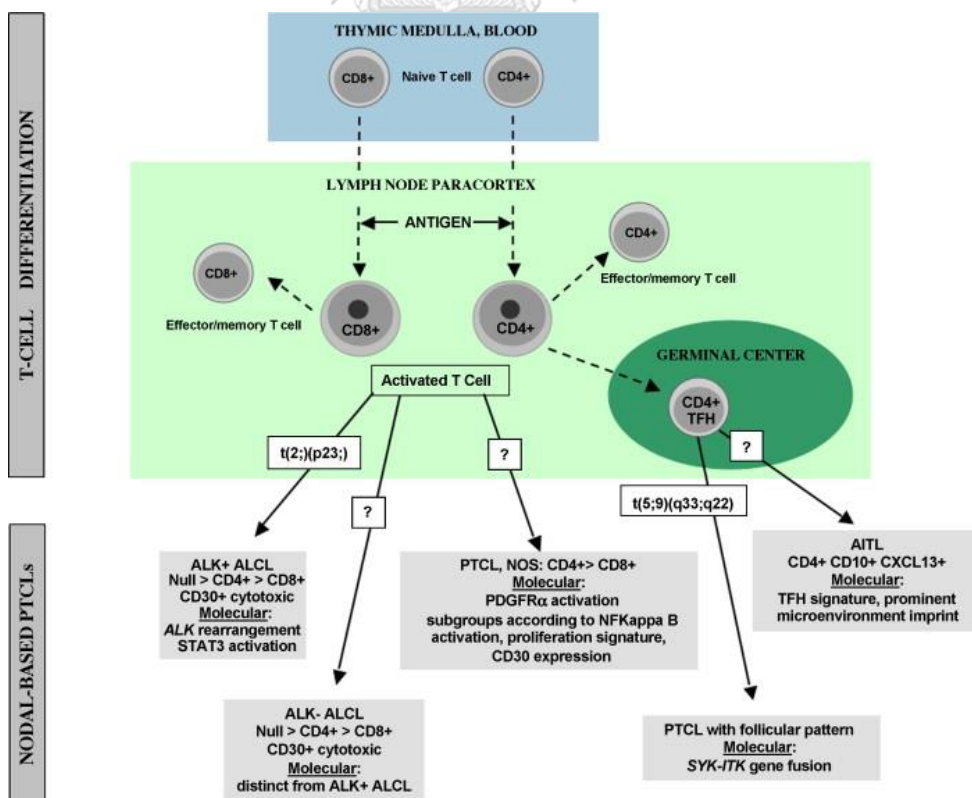
ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่พยายามนำผลของการติดสียของ PD-1 และ PD-ligand มาบ่งบอกถึงพยากรณ์โรค เช่นกลุ่ม adult T-cell leukemia/lymphoma มีการศึกษาในญี่ปุ่นของ Hiroaki และคณะ พบว่า มีการย้อมติด PD-L1+ ร้อยละ 7.4 และมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่มที่ไม่มีการแสดงออกของ PD-L1 พบ median survival time อยู่ที่ 7.5 เดือนในกลุ่มที่มีการแสดงออกของ PD-L1 และ พบ median survival time อยู่ที่ 10.2 เดือน (17)

ส่วนข้อมูลในกลุ่ม nodal peripheral T-cell lymphoma ในการเปรียบเทียบกับพยากรณ์โรค มีอยู่ค่อนข้างจำกัด (16)

2.3 พยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Pathology of nodal peripheral T cell lymphoma)

ดังกล่าวเบื้องต้น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์นั้นมีต้นกำเนิดมาจากเม็ดเลือดขาว ลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ โดยสามารถจำแนกได้หลายชนิด มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์แต่ละ ชนิดมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ในตำแหน่งต่างๆ ของต่อมไทมัส ซึ่งออกมาเป็นเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์แบบซีดี 4 และซีดี 8 หลังจากที่ได้เรียนรู้ถึง แปลกปลอมตัวเม็ดเลือดขาวจะกลายเป็นเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ที่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตามเมื่อมีความผิดปกติของพันธุกรรมบางอย่าง เช่นมีการจัดเรียงโครโมโซมที่สลับกัน ทำให้เกิด โปรตีนที่ผิดปกติและกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวเจริญเติบโตผิดปกติได้ ซึ่งความผิดปกติในแต่ละ ตำแหน่งก็ทำให้เกิดอาการแสดง พยาธิสภาพและความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันออกไป ดัง แสดงดังรูปที่ 7

Figure 7: แสดงภาพรวมของ nodal peripheral T-cell lymphomas โดยแสดงถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิดทีเซลล์ที่พบบ่อย และกลไกการกำเนิดที่คู่กับระยะของการเปลี่ยนแปลงที่พบในเม็ดเลือดขาว ลิมป์โฟไซท์ชนิดทีเซลล์ที่พบในภาวะปกติ (รูปดัดแปลงจาก (18))



โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ที่พบบ่อย 3 ลำดับแรกดังกล่าวเบื้องต้นได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง PTCL-NOS, AITL และ ALCL

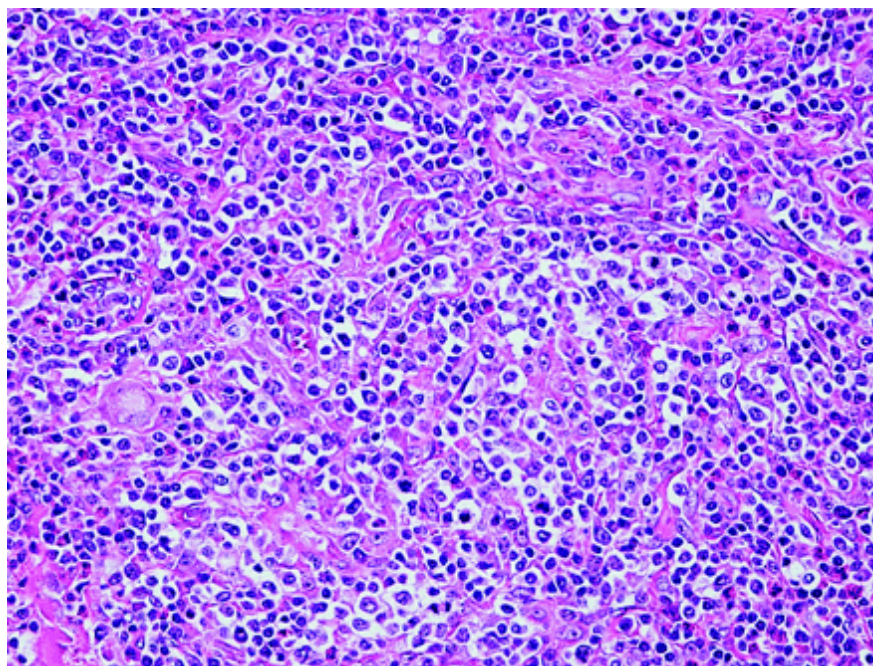
1. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ Peripheral T-cell lymphoma NOS (PTCL-NOS)

เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ที่พบบ่อยที่สุด โดยจัดเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะพยาธิสภาพความหลากหลายทางรูปร่าง ไม่มีลักษณะที่จำเพาะเจาะจงที่เป็นเอกลักษณ์ของโรค ขึ้นกับลักษณะของขนาดเซลล์ เป็นได้ตั้งแต่ diffuse small cleaved, mixed cell, large cell และ immunoblastic pattern ดังนั้นลักษณะจำเพาะของโรคนี้อาจไม่ชัดเจน ลักษณะการแสดงออกทางคลินิกของโรคไม่จำเพาะ รวมถึงการแสดงออกของ T-cell associated antigen เช่น CD3 CD5 CD7 ไม่มีความจำเพาะ ดังนั้นการวินิจฉัยอาจจำเป็นต้องพึ่งอาการ พยาธิสภาพ และการตรวจ TCR gene rearrangement มาประกอบกัน รวมถึงแยกชนิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์อื่นๆ ที่มีลักษณะจำเพาะออกไป

2. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL)

ลักษณะพยาธิสภาพของ angioimmunoblastic T cell lymphoma ที่พบบ่อยและค่อนข้างเป็นเอกลักษณ์คือ polymorphous infiltrate ในต่อมน้ำเหลือง โดยยังคงความเป็น โครงสร้างของต่อมน้ำเหลือง โดยมักมีการขยายขึ้นของ sinuses บริเวณโดยรอบ follicle (parafollicular expansion) และมีลักษณะเด่นเฉพาะที่จะพบการเจริญของ endothelial venules และ follicular dendritic cell ดังรูปแสดงที่ 8 ส่วนของเซลล์มะเร็งที่พบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้จะประกอบด้วยเซลล์หลายชนิดปะปนกัน ได้แก่ เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที่เซลล์ขนาดเล็ก และขนาดปานกลางปะปนกัน, plasma cell และ B-immunoblast บางส่วนอาจพบ epitheloid histiocyte และ eosinophil โดยในปัจจุบันอ้างอิงตาม WHO 2016 classification nodal lymphoma of follicular T-helper cell origin มีโรคที่มีลักษณะพยาธิกำเนิด อาการแสดงและ รูปร่างทางพยาธิวิทยาที่ใกล้เคียงกัน เช่นมี clear cells, มีการเพิ่มขึ้นของ vascularization เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันเราสามารถมีวิธีการตรวจหา ลักษณะจำเพาะทางชีวโมเลกุลที่กำหนดการแสดงออกทางพันธุกรรมของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทำให้สามารถแยกได้เป็นกลุ่ม AITL และ PTCL-NOS with TFH phenotype ตามลักษณะการแสดงออกทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน

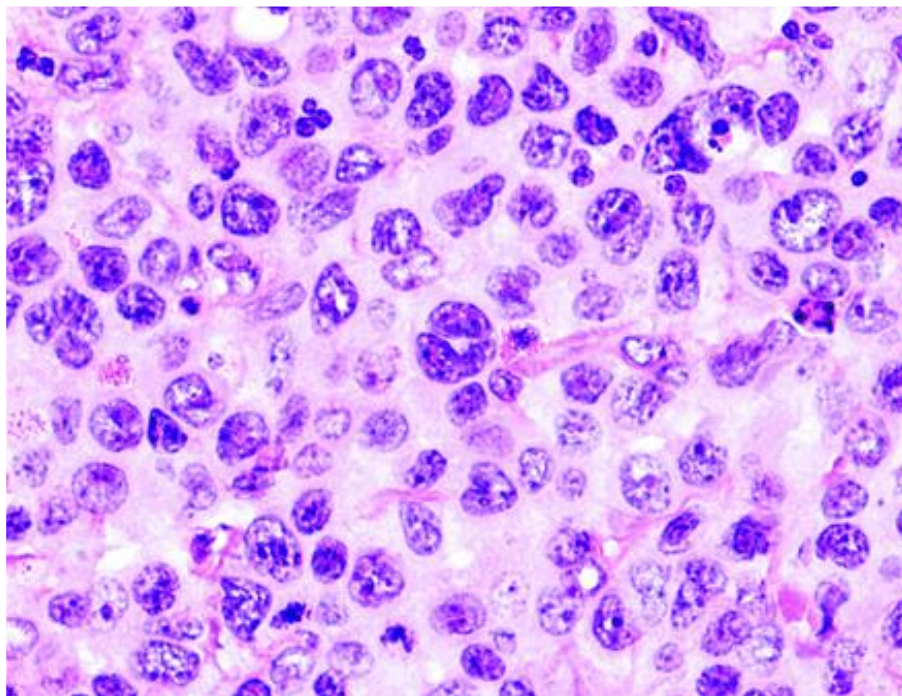
Figure 8: แสดงลักษณะพยาธิสภาพของคนไข้ AITL



3. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบได้ไม่บ่อย ลักษณะทางพยาธิสภาพจะประกอบด้วย เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่เป็นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ขนาดใหญ่มีรูปร่างผิดปกติ มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ที่มีนิวเคลียสโอลุสเด่นชัด และมีปริมาณไซโตพลาสซึมปริมาณมาก (pleomorphic or multiple prominent nuclei and abundant cytoplasm) โดยลักษณะนิวเคลียสจะมีลักษณะเฉพาะเป็น kidney-shaped nuclei ลักษณะที่สำคัญคือมีการย้อมติด CD30 ตาม WHO classification จำแนก ออกเป็น 3 กลุ่มหลักๆ คือ primary cutaneous ALCL , anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive ALCL และ anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative ALCL โดยการที่มี ALK เกิดจากความผิดปกติของเปลี่ยนแปลงทางโครโมโซมบริเวณตำแหน่งยีนที่ควบคุม ALK หลังจากการเกิดโปรตีน ALK จะกระตุ้นสัญญาณการทำงานของนิวเคลียสทำให้เกิดเซลล์ที่เจริญเติบโตมากขึ้น

Figure 9: แสดงลักษณะพยาธิสภาพของคนไข้ ALCL



2.4 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ (immunophenotype of nodal peripheral T cell lymphoma)

Nodal peripheral T-cell lymphoma มีการแสดงออกของเซลล์ต้นกำเนิดที่แตกต่างกัน รวมถึงลักษณะ ของ TCR rearrangement ที่แตกต่างกันทำให้กลายเป็นโรคในแต่ละกลุ่ม ตามตาราง ที่ 1 แสดงการแสดงออกของ immunophenotype และ ชนิด TCR rearrangement ของ nodal peripheral T cell lymphoma แต่ละชนิด

Table 1: แสดงการแสดงออกของ immunophenotype และ ชนิด TCR rearrangement ของ nodal peripheral T cell lymphoma แต่ละชนิด

	Immunophenotypic feature	TCR rearrangement
Peripheral T cell lymphoma Not otherwise specified	CD4>CD8, frequent antigen loss (CD5, CD7), CD30+/-, CD56+/-, subset FTH features, cytotoxic granules +/-	$\alpha\beta$, rarely $\gamma\delta$
Angioimmunoblastic T cell lymphoma	CD4+, CD10+/-, BCL+/-, CXCL13+, PD1+, ICOS+/-, SAP+/, CCR5+/-, Hyperplasia of FDC, EBV+ B blasts	$\alpha\beta$
ALK positive Anaplastic large cell lymphoma	ALK+, CD30+,EMA+, CD25+, cytotoxic granules+, CD4+/-, CD3+/-	$\alpha\beta$
ALK negative Anaplastic large cell lymphoma	ALK-, CD30+,EMA+, CD25+, cytotoxic granules+, CD4+/-, CD3+/-	$\alpha\beta$

อย่างไรก็ดี การแยกชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์มีความซับซ้อนค่อนข้างมาก เมื่อเทียบกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ เนื่องจากลักษณะความผิดปกติทางพยาธิวิทยาทั้งรูปร่าง ลักษณะทางอิมมูโนวิทยา และการพิสูจน์เอกลักษณ์เกี่ยวกับเซลล์จุดกำเนิด มีความหลากหลาย และไม่มีควมจำเพาะที่เป็นเอกลักษณ์ชัดเจน ดังนั้นในหลายๆ ครั้งจึงมีการวินิจฉัยชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ที่ผิดพลาดไปได้ ในปัจจุบันที่มีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและชีวโมเลกุลของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์มากขึ้น ร่วมกับการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีตรวจเชิงลึก เช่น วิธีการตรวจหาลักษณะจำเพาะทางชีวโมเลกุลที่กำหนดการแสดงออกทางพันธุกรรมของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (molecular signature; รูปที่ 10) ทำให้สามารถจำแนกชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ได้แม่นยำเมื่อเทียบกับการวินิจฉัยโดยอาศัยข้อมูลทางพยาธิสภาพ (รูปที่8,9) และมีความสอดคล้องกับลักษณะทางคลินิก ตลอดจนพยากรณ์โรคได้ดียิ่งขึ้น

Figure 10: Molecular diagnostic signatures of PTCL subgroups (ภาพดัดแปลงจาก (19))

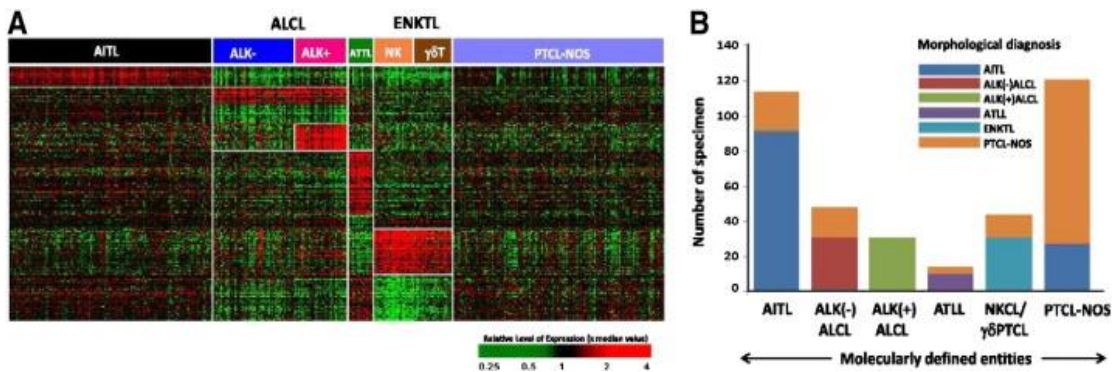
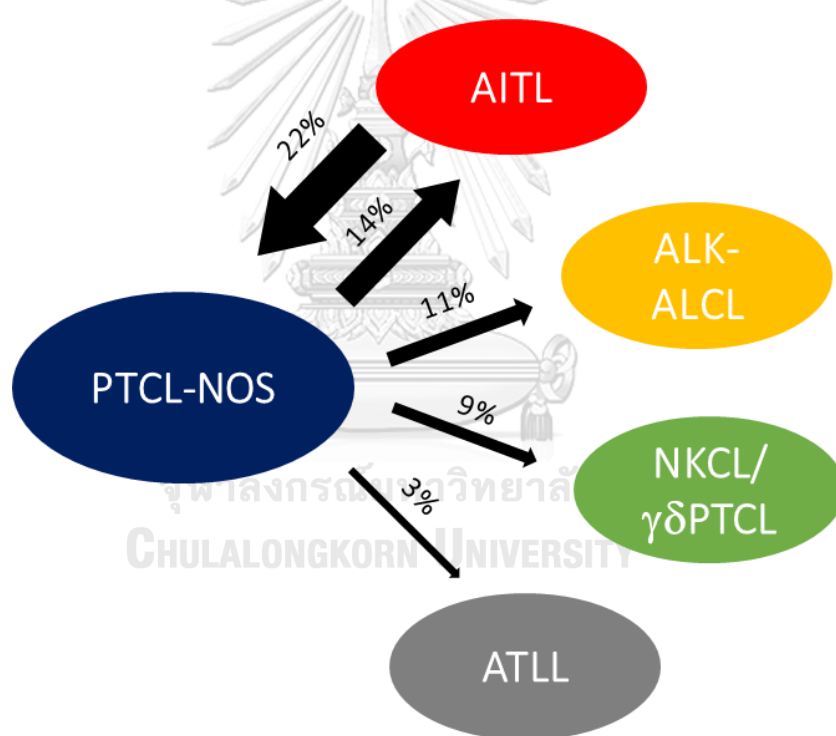


Figure 11: แสดงการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยภายหลังการตรวจด้วยวิธี molecular signature เมื่อเทียบกับการวินิจฉัยโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา (ภาพดัดแปลงจาก (19))



2.5 อาการและอาการแสดง (Sign and symptoms)

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ส่วนใหญ่ มักมาพบแพทย์ด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองโต และอาจพบมีอาการเชิงระบบ ได้แก่ มีไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เหงื่อออกกลางคืน ได้ การตรวจร่างกายอาจตรวจพบตับม้ามโต และอาการอื่นๆ แตกต่างไปตามอวัยวะที่เกี่ยวข้อง แต่อาจมีอาการจำเพาะต่อบางโรค เช่น AITL สามารถมีอาการแสดงของความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้

(autoimmune phenomena) เช่น ผื่น หรือ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัวจากภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune hemolytic anemia) นอกจากนี้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์หลายชนิดพบว่า มีอุบัติการณ์ของภาวะที่มีการกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้ทำงานมากกว่าปกติ และกินเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วยทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดต่ำ และการอักเสบของอวัยวะต่างๆ ได้ (hemophagocytic syndromes)

2.6 ระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (staging)

การแบ่งระยะของโรคอาศัยลักษณะการกระจายตัวของรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองและรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ตาม Ann Arbor classification

Table 2: แสดงการแบ่งระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามระบบ Ann Arbor staging classification

ระยะ	ลักษณะ
ระยะที่ 1	มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลืองเพียงบริเวณเดียว
ระยะที่ 2	มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป โดยต้องอยู่ภายในด้านเดียวกันของกระบังลม
ระยะที่ 3	มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลืองที่อยู่คนละด้านของกระบังลม และ/หรือพบรอยโรคที่ม้ามร่วมด้วย
ระยะที่ 4	มีรอยโรคกระจายออกไปเกินตำแหน่งเริ่มต้นที่พบ ตำแหน่งที่พบการกระจายได้บ่อย เช่น ตับ, ไก่กระดูก หรือปอด

2.7 การพยากรณ์โรค (prognosis)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์มีพยากรณ์โรคโดยรวมค่อนข้างแย่ เมื่อเทียบกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ ในการพยากรณ์ผลการรักษามีการใช้ prognostic score โดยใช้ลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายอย่างประกอบกันเพื่อใช้ในการจำแนกความเสี่ยงของของผู้ป่วย โดยในระยะแรกมีการใช้คะแนนพยากรณ์โรคเดียวกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ได้แก่ International prognostic index (IPI) score นั้น ซึ่งสามารถใช้กับคนไข้มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาจากหลายกลุ่มได้พยายามคิดค้นเกณฑ์การประเมินพยากรณ์โรคเฉพาะสำหรับ peripheral T cell lymphoma โดยมีการรายงานในวารสารทางการแพทย์ ได้แก่ PIT score (Prognostic index for PTCL-NOS) และ modified PIT (m-PIT) ซึ่งมี

ความใกล้เคียงกับ IPI score เช่น อายุที่มากกว่า 60 ปี , Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (>1) และ LDH elevation โดยในส่วน PIT จะมีการเพิ่ม bone marrow infiltration และ m-PIT มีการเพิ่มของการแสดงออก proliferation-associated protein Ki-67 ดังตารางแสดงที่ 3

Table 3: แสดงการเปรียบเทียบ IPI, PIT, m-PIT และ ITCLP score ตามองค์ประกอบที่ใช้ในการประเมินแต่ละเกณฑ์

	IPI	PIT	m-PIT	ITCLP
Age (>60)	X	X	X	X
ECOG (>1)	X	X	X	X
LDH (elevated values)	X	X	X	
Ann Arbor stage (III-IV)	X			
Extranodal involvement (>=2 sites)	X			
Bone marrow involvement		X		
Platelet count (<150,000/mmc)				X
Ki67 (>=80%)			X	

ผู้ป่วยที่มีคะแนนสูง จัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยจากฐานข้อมูล International T-cell lymphoma project ของ Vose และคณะ ซึ่งได้รายงานในวารสาร Journal clinical of Oncology ปี 2008 ได้ทำการจำแนกความเสี่ยงของคนไข้กลุ่ม PTCL โดยใช้ IPI, PIT score พบว่า IPI 0/1 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 50-90 และ อัตราการปลอดภาวะล้มเหลวที่ 5 ปี (5 year failure free survival) ตั้งแต่ร้อยละ 33-80 ส่วนกลุ่มที่มี IPI 4/5 พบมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ตั้งแต่ร้อยละ 11-33 และอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 6-25 ตามตารางแสดงที่ 4

Table 4: แสดงการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดจากการรักษาล้มเหลวระหว่างกลุ่ม Low and High IPI ในแต่ละชนิดของ nodal peripheral T-cell lymphoma

Diagnosis	5 year OS		5 year FFS	
	IPI 0/1	IPI 4/5	IPI 0/1	IPI 4/5
PTCL-NOS	50	11	33	6
AITL	56	25	34	16
ALCL ALK+	90	33	80	25
ALCL ALK-	74	13	62	13

มีผู้ศึกษาเปรียบเทียบความไว และความจำเพาะของเกณฑ์การประเมินพยากรณ์โรคทั้ง 4 เกณฑ์ โดยพบว่าทั้ง 4 เกณฑ์ (IPI, PIT, m-PIT และ ITCLP) สามารถประเมินพยากรณ์โรคได้ในระดับที่ดี โดยที่เกณฑ์ ITCLP มีความไว และความจำเพาะในการประเมินอัตราการรอดชีวิตของมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่เซลล์ PTCL ได้ดีที่สุดในตารางแสดงที่ 5

นอกเหนือจากการใช้เกณฑ์การพยากรณ์โรคและการจำแนกผู้ป่วยตามชนิดของ nodal peripheral T cell lymphoma ก็พบว่ามีพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่พยากรณ์โรคดีที่สุดคือ ALCL ALK+ ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 70 รองลงมาคือ ALCL ALK- ในขณะที่ชนิดอื่นมีพยากรณ์โรคใกล้เคียงกัน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณ 32-42% (รูปที่ 12)

Figure 12: กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวของคนไข้ในแต่ละกลุ่มของ nodal peripheral T cell lymphoma (ภาพดัดแปลงจาก (5))

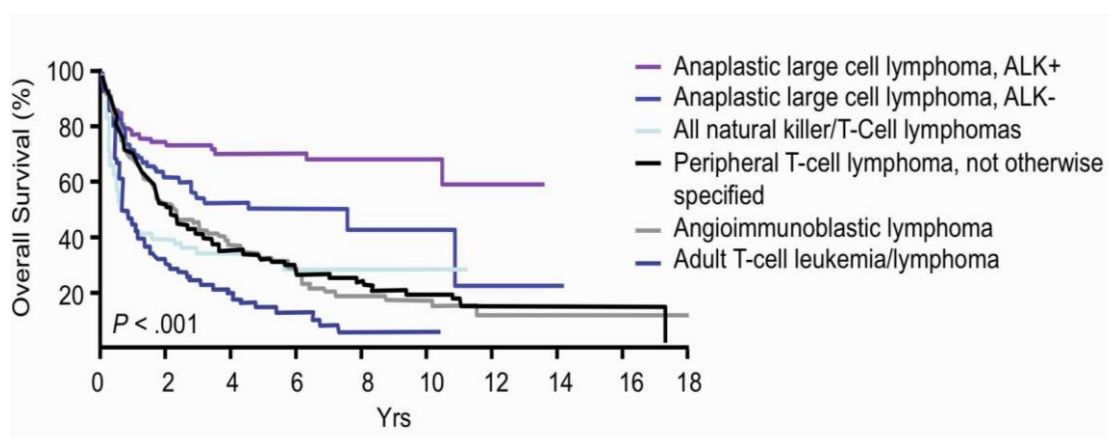


Table 5: ตารางแสดง CR, PFS และ OS เปรียบเทียบตามการใช้เกณฑ์เปรียบเทียบ IPI, PIT, IPTCLP และ M-PIT score (ตารางดัดแปลงจาก (20))

PROGNOSIS	N (%)	CR Rate (%)	5-Year PFS (%)	5 Year OS (%)
Whole group	74(100)	39	14	30
IPI				
Low	19(26)	38	32	58
Low-int	22(30)	38	16	29
High-int	20(27)	14	0	22
high	13(17)	10	0	0
PIT				
low	16(22)	31	29	75
low-int	23(31)	34	15	30
high-int	23(31)	28	10	15
high	12(16)	7	0	0
IPTCLP				
low	29(39)	38	23	58
low-int	32(43)	52	9	15
high-int	11(15)	7	0	5
high	2(3)	3	0	0
M-PIT				
low	23(80)	78	10	41
int	3(20)	0	0	0
high	3(20)	22	0	0

ดังกล่าวเบื้องต้น ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางชีวโมเลกุล กับการกลายพันธุ์ของรหัสพันธุกรรม และพยากรณ์โรค เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ ชนิด PTCL-NOS ที่มีการแสดงออกของ GATA3 มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ชนิด PTCL-NOS ที่มีการแสดงออกของ TBX21 (รูปที่ 13) หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ชนิด ALCL ALK negative ที่มีการเรียงตัวของ DUSP22 ถือเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่า ALCL ALK negative กลุ่มอื่น (รูปที่ 14)

Figure 13: แสดงการตรวจหาลักษณะจำเพาะทางชีวโมเลกุลที่กำหนดการแสดงออกทางพันธุกรรมของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวตามการแสดงออก (ดัดแปลงจาก (19))

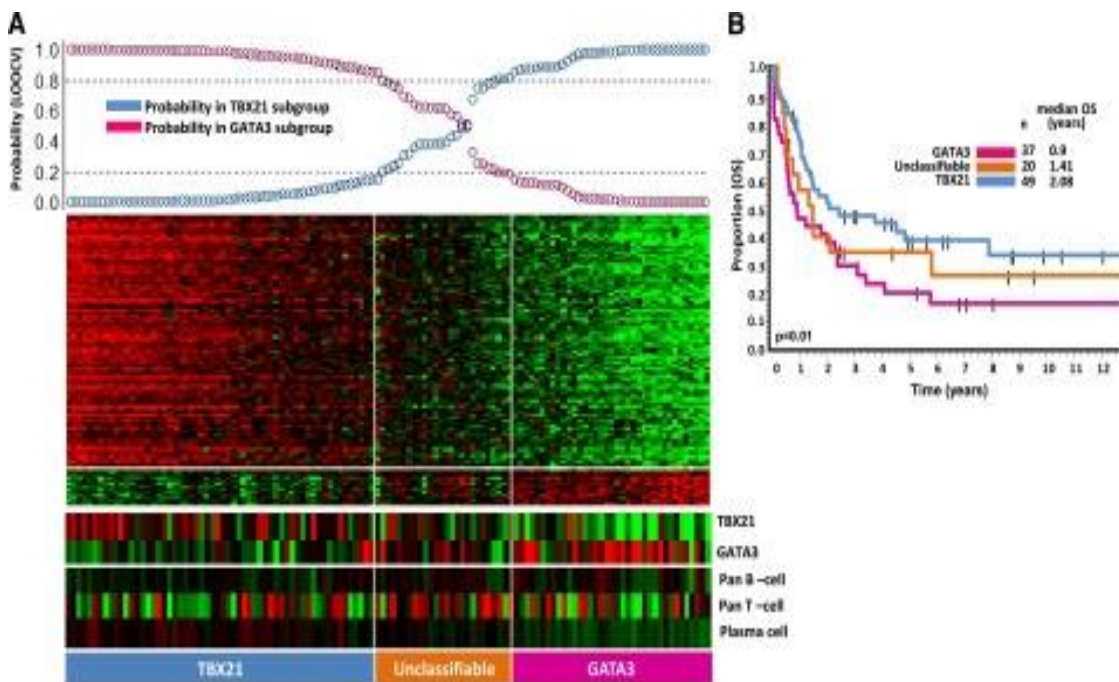
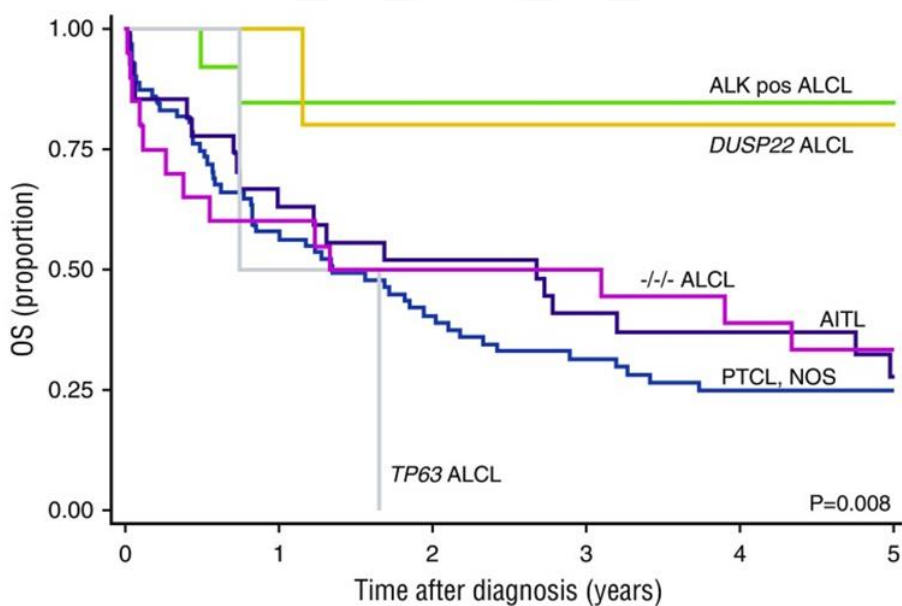


Figure 14: แสดงอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของคนไข้ PTCL (ดัดแปลงจาก (21))



2.8 การรักษา (Treatment)

Table 6 : แสดงยาที่มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ที่คือ หรือกลับเป็นซ้ำ (ดัดแปลงจาก (22))

Agent	Main target	Phase	N	CR/PR	Survival
Romidepsin	HDAC	2	130	15%/10%	Median PFS 4 months
Belinostat	HDAC	2	120	11%/15%	Median PFS 1.6 months Median OS 7.9 months
Chidomide	HDAC	2	79	14%/14%	Median PFS 2.1 months Median OS 21.4 months
Pralatexate	Folates	2	111	11%/18%	Median PFS 3.5 months Median OS 14.5 months
Lenalidomide	Immunomodulation angiogenesis	2	39	8%/18%	Median PFS 4 months Median OS 12 months
Capanlisib	PI3K- α/δ	2	14	14%/7%	-
Duvelisib	PI3K- δ/γ	1	16	19%/31%	Median PFS 8.3 months Median OS 8.4 months
Alisertib	Aurora A kinase	2	30	7%/23%	1-year PFS : 8% median 3 months 1-year OS : 30% median 8 months
Plitidepsin	eEF1A2	2	34	6%/12%	Median PFS 1.6 months Median OS 10.2 months
Bendamustine	DNA	2	60	28%/22%	Median PFS 3.6 months Median OS 6.2 months
Brentuximab vedotin	CD30	2	58 (ALCL)	66%/21%	Median PFS 20 months Median OS NR

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์นั้นในปัจจุบันถือว่ายังมีข้อจำกัดมาก ถึงแม้เป้าหมายการรักษาหลักของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ คือการหายขาดโดยมุ่งหวังได้รับการตอบสนองต่อการรักษาสมบูรณ์แบบ อย่างไรก็ตามอัตราการหายขาดระยะยาวอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30 (ไม่นับรวมมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ชนิด ALCL ALK positive) โดยผลลัพธ์ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำอยู่ในเกณฑ์แย่มาก การรักษามาตรฐานโดยทั่วไป โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย หรือไม่มีโรคประจำตัวคือการให้ยาเคมีบำบัด โดยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่ใช้คือ Anthracyclin

based regimen ได้แก่ CHOP regimen (C : Cyclophosphamide, H : Adriamycin, O : Vincristine, P : Prednisolone) ข้อมูล meta-analysis ของ Abouyabis และคณะ พบว่าการใช้ยา anthracyclin base สามารถทำให้คนไข้ที่เป็น PTCL-NOS สามารถได้รับการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response) ตั้งแต่ร้อยละ 17-70 แต่มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำที่ค่อนข้างสูงดังกล่าวเบื้องต้น

มีข้อมูลการพยายามเพิ่มความแรงของยาเคมีบำบัด โดยการเพิ่ม etoposide ในยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ได้ทำการศึกษาใน German High Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group ; CHOEP regimen สามารถเพิ่มการตอบสนองและอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของโรคได้ ในกลุ่มคนไข้อายุน้อย และมีค่า LDH ปกติ พบอัตราการปลอดจากเหตุการณ์ต่างๆ ที่ 3 ปี (3 year event free survival) อยู่ที่ร้อยละ 70.5 หลังจากได้ CHOEP เทียบกับร้อยละ 51.0 หลังจากได้ CHOP แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น หรือการกลับเป็นโรคซ้ำได้สูง โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมักเสียชีวิตจากตัวโรค หรือผลแทรกซ้อนจากการรักษา แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในปัจจุบันค่อนข้างจำกัด โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นสูตรสำรองนั้นมีอัตราการตอบสนองที่อยู่ในระดับที่น่าผิดหวัง (ตารางที่ 6)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์มีการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูง และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคค่อนข้างแย่ ดังนั้นมีข้อมูลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วย (autologous transplantation) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และลดอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำ อย่างไรก็ตามก็ตีข้อมูลของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรคเป็นข้อมูลจากการวิจัยระยะที่ 2 หรือจากข้อมูลจากทะเบียนผู้ป่วย มีรายงานของ Corradini และคณะที่ได้นำผู้ป่วย PTCL ระยะหลัง พบว่าคนไข้สามารถได้รับการตอบสนองโดยสมบูรณ์ ทั้งหมด 89% โดยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากตัวโรคมำเริบ และ อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากเหตุการณ์ใดๆที่ 12 ปีอยู่ที่ร้อยละ 34, 55 และ 30 ตามลำดับ (5)

แต่เป็นที่น่าผิดหวังในข้อมูลจากการวิจัยระยะที่ 2 ที่เก็บรวบรวมในประเทศสเปน ของ Mercadel และคณะ ได้นำผู้ป่วย PTCL พบว่าคนไข้สามารถได้รับการตอบสนองโดยสมบูรณ์ เพียงร้อยละ 51 ของคนไข้ 24 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วย และมี อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากตัวโรคมำเริบที่ 4 ปี อยู่ที่ร้อยละ 39 และ 30

ตามลำดับ ซึ่งข้อแตกต่างในงานวิจัยของ Mercadel และคณะคือ ได้ตัดกลุ่มประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ALCL ALK+

Table 7: แสดงการวิจัยระยะที่ 2 ที่เก็บรวบรวมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วยเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยโรค PTCL

	Patient [N]	CR rate	Result
Corradini et al. 2006 (23)	PTCL [62]	89%	12 yr OS 34%, 12 yr DFS 55%, 12 yr EFS 30%
Reimer et al. 2009 (24)	PTCL-NOS [32] AITL [27]	56%	3 yr OS 48%, 3 yr DFS 53%, 3 yr EFS 36%
Mercadel et al. 2008 (25)	PTCL [41] Exclude ALCL ALK+	51%	4 yr OS 39%, 4 yr PFS 30%, 4 yr EFS 59%
Francesco et al. 2012 (26)	PTCL [160] Exclude ALCL ALK+	51%	5 yr OS 51%, 5 yr PFS 44%

หลังจากรวบรวมหลายงานวิจัยที่ได้ทำการรักษาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ป่วยพบว่ามีโอกาสที่ทำได้คนไข้มีชีวิตรอดได้นานขึ้น แต่พบว่ามีคนไข้จำนวน ประมาณร้อยละ 16-41 ที่มีโรคกำเริบระหว่างช่วงรักษาก่อนทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

บทที่ 3 : วิธีการดำเนินวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาแบบกลุ่มย้อนหลัง และไปข้างหน้าร่วมกัน (retrospective and prospective cohort study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร(population) และตัวอย่าง (sample) ได้แก่ ผู้ป่วยผู้ใหญ่รายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น nodal peripheral T-cell lymphoma ตามเกณฑ์การจำแนกชนิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองของ World Health Organization ฉบับปี 2016 ซึ่งได้รับการวินิจฉัย และรักษาติดตามต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ธันวาคม 2561

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

- 1) อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี
- 2) ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น nodal peripheral T-cell lymphoma 3 ชนิด ได้แก่ peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL), anaplastic large cell lymphoma (ALCL) ตามเกณฑ์การจำแนกชนิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองของ World Health Organization ฉบับปี 2016 ภายหลังการทบทวนการวินิจฉัยจากตัวอย่างส่งตรวจเดิม โดยพยาธิแพทย์
- 3) มีตัวอย่างชิ้นเนื้อที่มีการเก็บรักษาไว้ที่ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยมาทำการตรวจย้อมเนื้อเยื่อทาง immunohistochemistry เพื่อหาการแสดงออกของPD-1, PD-L1 และ PD-L2

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

- 1) ชิ้นเนื้อที่ได้รับการตรวจสอบใหม่แล้วไม่ใช่วินิจฉัยในกลุ่มโรค nodal peripheral T-cell lymphoma หรือเป็นมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง PTCL อื่นนอกเหนือจาก 3 ชนิดที่กำหนด
- 2) คุณภาพ หรือปริมาณของตัวอย่างส่งตรวจทางพยาธิวิทยาไม่สามารถทำการย้อมตรวจทาง immunohistochemistry ได้

3.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณจำนวนประชากรตัวอย่าง คำนวณจากกรณีมีประชากรตัวอย่างที่ไม่แน่นอน

$$n = (Z\alpha/2)^2 P(1-P) / e^2$$

$$n = (1.96)^2(49/127)(1-(49/127))/(0.1)^2$$

$$n = 3.8416 (0.386)(0.614)/0.01 = 91$$

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรมการดำเนินโครงการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตดำเนินการทำวิจัย ใช้ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เหลือเก็บไว้และเข้าถึงแฟ้มประวัติของผู้ป่วย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตาม ICD-10 ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 จากข้อมูลของหน่วยงานสารสนเทศและเวชระเบียน
4. ตรวจสอบผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยแต่ละรายทางคอมพิวเตอร์ และพยาธิแพทย์ เพื่อยืนยันข้อมูลการวินิจฉัยและคัดกลุ่มที่ตรงตามเกณฑ์การคัดออก
5. ทำการส่งชิ้นเนื้อตัวอย่างชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาโดยการ ย้อมตรวจ PD-1, PD-L1, PD-L2
6. ทำการย้อมตัวอย่างชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาโดยการ ย้อมตรวจ PD-1, PD-L1, PD-L2
7. ทำการนับการแสดงออกของโปรตีนที่ย้อมติดบนผิวของเซลล์มะเร็งและข้างเคียง ร่วมกับพยาธิแพทย์ด้านโลหิตวิทยา 2 ท่าน
8. ทำการเก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย
9. ทำการวิเคราะห์ทางสถิติ และแปลผลโดยปรึกษาจากนักสถิติวิจัย
10. รายงานผลและนำเสนอผลการวิจัย

3.5 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: งานเวชระเบียน, สำนักงานสารสนเทศ, ภาควิชาพยาธิวิทยา ตึก ภปร
ผู้เก็บและบันทึกข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยเก็บและบันทึกข้อมูลในแบบบันทึก (ภาคผนวก ก)
และรวบรวมข้อมูลกรอกลงในคอมพิวเตอร์โปรแกรม SPSS

3.6 ชนิดของสีย้อมและวิธีการย้อม PD-1, PD-L1, PD-L2

ชนิดสีย้อมที่เลือกใช้

1) **Monoclonal mouse anti-human PD-1 (NAT105)** น้ำยานี้จัดจำหน่ายโดยบริษัท Cellmarque, USA ใช้เป็น prediluted antibody สามารถใช้งานได้เลย ขั้นตอนการทำได้แก่การนำชิ้นเนื้อที่ fixed formaline ขนาดอย่างน้อย 3micrometer อบที่อุณหภูมิ 52-65 องศาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และเริ่มทำการย้อมโดยวิธี epitope retrieval technique แล้วให้ antibody incubation ประมาณ 10-30 นาที หลังจากนั้น amplifier incubation ต่ออีก 10 นาที และ polymer incubation ต่อ 10 นาที แล้ว dehydrate ปิดด้วย coverslip

2) **Monoclonal rabbit anti-human PD-L1 clone 22C3** น้ำยานี้จัดจำหน่ายโดยบริษัท DAKO, Capintaria, USA ขั้นตอนการทำเริ่มต้น โดยการ deparaffinization, rehydration และ target retrieval incubation (preheat ที่อุณหภูมิ 65 องศาและให้ความร้อน 97องศา นาน 20นาที) หลังจากนั้นเริ่มทำการย้อมด้วย PD-L1 staining และ counterstain อย่างน้อย 5 นาที ด้วย hematoxylin แล้วทำการ mount ปิดด้วย coverslip

3) **Monoclonal mouse antibody to PD-L2 366C.9E5** น้ำยานี้จัดจำหน่ายโดยบริษัท Merck, USA ขั้นตอนการทำจะใกล้เคียงกับการย้อม PD-L1

โดยทุกครั้งที่ทำการย้อมจำเป็นต้องมีการควบคุมค่าบวมและลบเสมอ และการมีการควบคุมค่าลบนั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการติดสีที่ไม่จำเพาะ การบอกการติดสีย้อมเป็นบวก (positive staining) กล่าวคือการติดสีบริเวณเซลล์เป้าหมายที่เราสนใจ ซึ่งสีที่เกิดขึ้นเข้มหรืออาจขึ้นกับระยะเวลาการย้อม ความแรงของสี hematoxylin ที่ใช้ และการ counterstaining ของสี ถ้ามีการ counterstaining ของสีที่มากเกินไปหรือไม่เพียงพอ ทำให้เกิดการแปลผลที่ผิดพลาดได้

การแปลผลย้อม PD-1, PD-L1 และ PD-L2

โดยหลักการแปลผลย้อมในคนไข้กลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ จะมีความยุ่งยากกว่าเนื่องจากลิมป์โฟไซท์ที่เห็นอาจจะเป็นลิมป์โฟไซท์ที่เกิดจากปฏิกิริยาของร่างกายปกติ ไม่ใช่ลิมป์โฟไซท์ที่เป็นมะเร็ง ดังนั้นหลักการอ่านจำเป็นต้องกำหนดลักษณะของเซลล์มะเร็งให้ชัดเจน (mapping) ตามผลการย้อม immunohistochemistry ในแต่ละโรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ และเปรียบเทียบกับการแสดงออกของ PD-1 และ PD-Ls ในบริเวณเดียวกัน

1) AITL เนื่องจากเซลล์ที่มีพยาธิกำเนิดมาจากเซลล์ที่มีลักษณะฟอลลิคูลาร์ (follicular phenotype) ดังนั้นเราจะเลือกกำหนดตัวเซลล์ที่มีการแสดงออกของ CD10+, BCL-6+, PD-1+ cell เป็นต้น

2) ALCL เนื่องจากเซลล์ที่เป็นพยาธิสภาพมีการแสดงออกของ CD30+ จะเลือกกำหนดตัวเซลล์ตามการติดสี CD30+

3) PTCL-NOS เนื่องจากเซลล์มะเร็งของโรคนี้อาจมีความแสดงออกที่หลากหลาย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องอาศัยพยาธิสภาพจาก H&E staining ก่อนว่าเซลล์ใดที่มีลักษณะที่หน้าตาผิดปกติ ร่วมกับการแสดงออกของการติดสีของลิมป์โฟไซท์ที่เป็นชนิดเดียวกัน (monoclonality) ส่วนการแปลผลของเซลล์บริเวณข้างเคียง (Stromal cell) อาศัยหลักการเดียวกันกับการแปลผลเซลล์มะเร็ง

การพิจารณาแปลผลบวกของการติดสีย้อมของเซลล์มะเร็ง และเซลล์บริเวณข้างเคียงใช้เกณฑ์ติดมากกว่า 1% จากเซลล์ทั้งหมดที่เราสนใจ และหาเกณฑ์การติดสีที่เหมาะสมโดยใช้ receiver operating characteristic curve มาช่วยประเมิน

3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากส่วนหนึ่งของการศึกษาเป็นการศึกษาประชากรแบบกลุ่มย้อนไปข้างหลัง ดังนั้นจึงมีประชากรบางส่วนที่อาจจะไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ครบถ้วน ข้อมูลสูญหาย รวมทั้งชิ้นเนื้อที่ได้ อาจจะเก็บไว้นานเกินไปจนไม่สามารถมาตรวจย้อมเพิ่มเติมได้
2. งบประมาณในการส่งตรวจเพิ่มเติมทาง immunohistochemistry มีราคาสูง

3.8 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยมาเปิดเผยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย หากมี

ความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.9.1 ข้อมูลพื้นฐานประชากร

- ข้อมูลแบบกลุ่ม (categorical data) นำเสนอเป็นความถี่หรือร้อยละ (Frequency, %) ได้แก่ เพศ, โรคประจำตัว, สถานะทางกายตามระบบ ECOG, ระยะ , B symptom, ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์, สูตรยาเคมีบำบัด, ผลลัพธ์ของการรักษา, การเกิดเป็นโรคซ้ำหรือโรคลูกตาม
- ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) นำเสนอเป็นค่ากลาง (Median) และช่วง (Range) ได้แก่ อายุ

3.9.2 เปรียบเทียบข้อมูลประชากร 2 กลุ่ม

- การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณใช้การเปรียบเทียบโดยวิธี Student's t test
- การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่มใช้การเปรียบเทียบโดยวิธี Chi square test หรือ Fisher Exact test
- ข้อมูลเปอร์เซ็นต์การติดสี หาจุดตัดที่เหมาะสมโดยการใช้ Receiver operating characteristic curve

3.9.3 การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของผู้ป่วย (Survival analysis) และความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางพยาธิวิทยา และผลลัพธ์ของผู้ป่วย

- ข้อมูลด้านผลลัพธ์ทางการรักษานำเสนอในรูปอัตราการรอดชีวิต (overall survival) และอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (progression free survival) โดยใช้วิธีการ Kaplan Meier survival test และเปรียบเทียบโดยวิธี log rank test
- Univariate analysis เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและอัตราการรอดชีวิตใช้ log rank test
- Multivariate analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อ OS และ PFS ใช้ Cox regression analysis
- Statistical significant (Two-sided) $P < 0.05$

3.9.4 โปรแกรมการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

- ใช้โปรแกรม STATA และ R software ในการวิเคราะห์ทางสถิติ

บทที่ 4 : ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา (Baseline characteristic)

ในช่วงของการศึกษาระหว่าง มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย nodal peripheral T-cell lymphoma 3 ชนิดที่ศึกษาได้แก่ Peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) และชนิด Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) และรักษาติดตามต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งสิ้น จำนวน 65 ราย

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษา โดยสรุปดังแสดงในตารางที่ 1 โดยพบอายุเฉลี่ย 54.5 (46-63.2) ปี มีเพศชาย 27 รายและ เพศหญิง 38 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 3-4 ของโรค มากถึงร้อยละ 90.8 และระดับของ Lactate dehydrogenase สูง ตาม Prognostic index of T cell lymphoma (PIT score) group 3 และ 4 ซึ่งแสดงถึงความเสี่ยงสูง พบร้อยละ 52.3 ชนิดของ nodal peripheral T-cell lymphoma ที่เก็บรวบรวมได้ในงานวิจัยนี้ จำแนกได้เป็นชนิด PTCL-NOS 40 ราย (ร้อยละ 61.5), ชนิด AITL 15 ราย (ร้อยละ 23.1) และชนิด ALCL จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 15.4) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ส่วนโรคประจำตัวที่พบได้มากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 36.9) รองลงมาคือ เบาหวาน (ร้อยละ 20.0)

Table 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของประชากรในการศึกษานี้

	N=65 (%)
Median age at diagnosis (Range, IQR)	54.5 (46-63.2)
Gender (M/F)	27/38
Advanced stage	59 (90.8%)
Lactate dehydrogenase	
- Elevated	42 (64.6%)
- Normal	7 (10.8%)
- Missing	16 (24.6%)
Impaired performance status (ECOG) \geq 2	34 (52.3%)
Prognostic index for T cell lymphoma group 3 or 4	33 (51.6%)

Histologic subtype	
- PTCL-NOS	40 (61.5%)
- AITL	15 (23.1%)
- ALK+ ALCL	8 (12.3%)
- ALK- ALCL	2 (3.1%)
Underlying disease	
- Diabetes Mellitus	13 (20.0%)
- Hypertension	24 (36.9%)
- Dyslipidemia	11 (16.9%)
- Preexisting malignancy	6 (9.2%)

PTCL-NOS: Peripheral T cell lymphoma not otherwise specified, AITL: Angioimmunoblastic T cell lymphoma, ALCL: Anaplastic large cell lymphoma, ECOG: Easter Cooperative Oncology Group

การวิเคราะห์การติดสีย้อม Immunohistochemistry ของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2

ณ เวลาที่ศึกษาข้อมูล คนไข้ที่เก็บข้อมูลทั้งหมด 65 รายที่ได้รับการวินิจฉัย nodal peripheral T-cell lymphoma ได้ติดตามผลชิ้นเนื้อที่สามารถตรวจย้อมเพิ่มเติมได้จริงทั้งหมด 60 ราย เนื่องจากอีก 5 ราย ชิ้นเนื้อที่เก็บไว้อยู่ในสภาพที่ไม่สมบูรณ์

ผลการติดสีย้อม immunohistochemistry ของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 โดยสรุปพบว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลือง PTCL-NOS มีการติดสีของเซลล์มะเร็งต่อ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 อยู่ที่ร้อยละ 43.2, ร้อยละ 51.3 และร้อยละ 67.6 ตามลำดับ ในขณะที่เซลล์ร้ายล้อมมีการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 อยู่ที่ร้อยละ 21.6, ร้อยละ 37.8 และร้อยละ 75.7 ตามลำดับ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด AITL มีการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์มะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 76.9, ร้อยละ 37.8 และร้อยละ 69.2 ตามลำดับ และบนเซลล์ร้ายล้อมอยู่ที่ร้อยละ 38.5, ร้อยละ 38.5 และร้อยละ 69.2 ตามลำดับ สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ALCL นั้นไม่พบการติดสี PD-1 ทั้งบนเซลล์มะเร็ง และเซลล์ร้ายล้อม แต่พบการติดสี PD-L1 บนเซลล์มะเร็งร้อยละ 50-62.5 และการติดสี PD-L2 บนเซลล์มะเร็งร้อยละ 62.5-100 โดยสรุปการติดสีของ PD-1, PD-L1, PD-L2 จำแนกตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง nodal peripheral T cell lymphoma และชนิดของเซลล์ที่ติด สรุปดังตารางที่ 9

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การกำหนดการติดสีย้อม immunohistochemistry ของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ที่เป็นสากล ในขณะที่มีข้อมูลเฉพาะในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิดเท่านั้น นอกจากนี้ ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับการติดสีทั้งในแง่ของปริมาณ และความเข้มที่เหมาะสม หรือมีความหมายต่อการแสดงออกทางคลินิก หรือการพยากรณ์โรคในการแยกกลุ่มประชากร ผู้วิจัยจึงพยายามวิเคราะห์หาค่าการติดสีที่เหมาะสมของการพยากรณ์โรคโดยใช้การวิเคราะห์ receiver operating characteristic curve โดยวิธี Cox regression model จะสังเกตได้ว่า ถ้าใช้จุดตัดของการติดสีที่ร้อยละ 20 ของ PDL-1 จะมีความสามารถในการประเมินอัตราการมีชีวิตรอด และอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบได้ดีที่สุด โดยมีค่า Hazard Ratio 0.64 (95% confidence interval 0.32-1.29) และ 0.66 (95% confidence interval 0.35-1.22) ตามลำดับ และ ถ้าใช้จุดตัดของการติดสีที่ร้อยละ 30 ของ PDL-2 จะมีความสามารถในการประเมินอัตราการมีชีวิตรอด และอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบได้ดีที่สุด โดยมีค่า Hazard Ratio 0.86 (95% confidence interval 0.45-1.61) และ 0.72 (95% confidence interval 0.4-1.3) ตามลำดับ

การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ในเซลล์มะเร็ง

จากคนไข้ที่เก็บข้อมูลทั้งหมด 65 ราย พบว่ามีจำนวนคนไข้ทั้งหมด 53 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยสูตรเคมีบำบัดที่ใช้มากที่สุด คือ CHOP (C: Cyclophosphamide, H: Adriamycin, O: Vincristine, P: Prednisolone) จำนวน 24 ราย, รองลงมาได้รับสูตร CHOEP/EPOCH (E : Etoposide) จำนวน 22 ราย และสูตรอื่นๆ อีกจำนวน 7 ราย จากจำนวนที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งหมด คนไข้ได้รับการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) ทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 45.2 โดยคิดเป็นการตอบสนองโดยสมบูรณ์แบบอยู่ที่ร้อยละ 39.6

ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ยของการวิจัยนี้อยู่ที่ 12 เดือน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ในกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติดสี PD-1 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-1 เป็น ร้อยละ 39 และร้อยละ 37.6 ตามลำดับ (P -value 0.60), ระหว่างกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติดสี PD-L1 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-L1 อยู่ที่ร้อยละ 34.6 และร้อยละ 40.8 ตามลำดับ (P -value 0.58) และในกลุ่มที่ไม่ติดสี PD-L2 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-L2 บนเซลล์มะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 35.6 และร้อยละ 38.6 ตามลำดับ (P -value 0.91)

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ double negative (ไม่มีการติดสีทั้ง PD-L1 and PD-L2) และกลุ่มที่มีการติดสีอย่างน้อย 1 ชนิดบนเซลล์มะเร็ง (PD-L1 or PD-L2 positive) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3

ปี ระหว่างกลุ่ม double negative กับกลุ่มที่ติดสีอย่างน้อย 1 ชนิด อยู่ที่ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 39.1 ตามลำดับ (P -value 0.59)

การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ในเซลล์ร้ายล้อม

พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ในกลุ่มที่เซลล์ร้ายล้อมไม่ติดสี PD-1 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-1 เป็น ร้อยละ 37.4 และร้อยละ 41.0 ตามลำดับ (P -value 0.76), ระหว่างกลุ่มที่เซลล์ร้ายล้อมไม่ติดสี PD-L1 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-L1 อยู่ที่ร้อยละ 42.9 และร้อยละ 30.6 ตามลำดับ (P -value 0.45) และในกลุ่มที่ไม่ติดสี PD-L2 เทียบกับกลุ่มที่ติดสี PD-L2 บนเซลล์ร้ายล้อมอยู่ที่ร้อยละ 38.9 และร้อยละ 33.3 ตามลำดับ (P -value 0.51)

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ double negative และกลุ่มที่มีการติดสีอย่างน้อย 1 ชนิดบนเซลล์ร้ายล้อม พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ระหว่างกลุ่ม double negative กับกลุ่มที่ติดสีอย่างน้อย 1 ชนิด อยู่ที่ร้อยละ 41.5 และร้อยละ 34.2ตามลำดับ (P -value 0.42)

Table 9: แสดงการติดสีของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์มะเร็งและเซลล์รับต่อมในโรค nodal peripheral T-cell lymphoma แต่ละชนิด

	PTCL-NOS (n=37)		AITL (n=13)		ALK+ ALCL (n=8)		ALK- ALCL (n=2)	
	Lymphoma	Stroma	Lymphoma	Stroma	Lymphoma	Stroma	Lymphoma	Stroma
PD-1	16 (43.2%)	8 (21.6%)	10 (76.9%)	5 (38.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PD-L1	19 (51.3%)	14 (37.8%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1 (50%)	0 (0%)
PD-L2	25 (67.6%)	28 (75.7%)	9 (69.2%)	9 (69.2%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (100%)	0 (0%)

หมายเหตุ: กรณิที่ใช้ cut point >1% ติดสีที่เซลล์มะเร็งหรือเซลล์บริเวณข้างเคียง

Table 10: แสดง Univariate cox regression for PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มโรค nodal peripheral T-cell

lymphoma

	PD1			PDL-1			PDL-2		
	HR (95%CI)	P-value	C statistic	HR (95%CI)	P-value	C statistic	HR (95%CI)	P-value	C statistic
<5	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥5	0.85 (0.45-1.63)	0.64	0.548	0.96 (0.51-1.80)	0.89	0.522	0.95 (0.46-1.97)	0.89	0.502
<10	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥10	0.84 (0.45-1.61)	0.61	0.543	0.82 (0.43-1.57)	0.55	0.534	0.85 (0.43-1.67)	0.64	0.504
<20	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥20	0.83 (0.42-1.67)	0.61	0.532	0.64 (0.32-1.29)	0.21	0.556	1.09 (0.58-2.08)	0.78	0.52
<30	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥30	0.89 (0.44-1.80)	0.74	0.52	0.79 (0.39-1.59)	0.51	0.533	0.86 (0.45-1.61)	0.63	0.531
<40	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥40	0.74 (0.34-1.63)	0.458	0.543	0.95 (0.47-1.91)	0.88	0.514	0.99 (0.52-1.86)	0.97	0.517

Table 11: แสดง Univariate cox regression for PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ที่สัมพันธ์กับอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคทำริบของผู้ป่วยในกลุ่มโรค nodal peripheral T-cell lymphoma

	PDI			PDL-1			PDL-2		
	HR (95%CI)	P-value	C statistic	HR (95%CI)	P-value	C statistic	HR (95%CI)	P-value	C statistic
<5	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥5	0.92 (0.51-1.64)	0.77	0.534	0.96 (0.54-1.71)	0.89	0.522	0.8 (0.42-1.5)	0.48	0.514
<10	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥10	0.9 (0.5-1.61)	0.72	0.531	0.83 (0.46-1.5)	0.55	0.522	0.76 (0.41-1.4)	0.37	0.512
<20	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥20	0.79 (0.43-1.46)	0.45	0.551	0.66 (0.35-1.22)	0.19	0.548	0.96 (0.54-1.71)	0.88	0.489
<30	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥30	0.89 (0.48-1.65)	0.71	0.534	0.75 (0.4-1.42)	0.38	0.528	0.72 (0.4-1.3)	0.28	0.539
<40	อ้างอิง			อ้างอิง			อ้างอิง		
≥40	0.75 (0.38-1.49)	0.42	0.545	0.81 (0.43-1.55)	0.53	0.511	0.83 (0.47-1.48)	0.53	0.526

Figure 15: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL-NOS A) H&E B) PD-1 C) PD-L1 E) PD-L2 ที่กำลังขยาย x60 เท่า

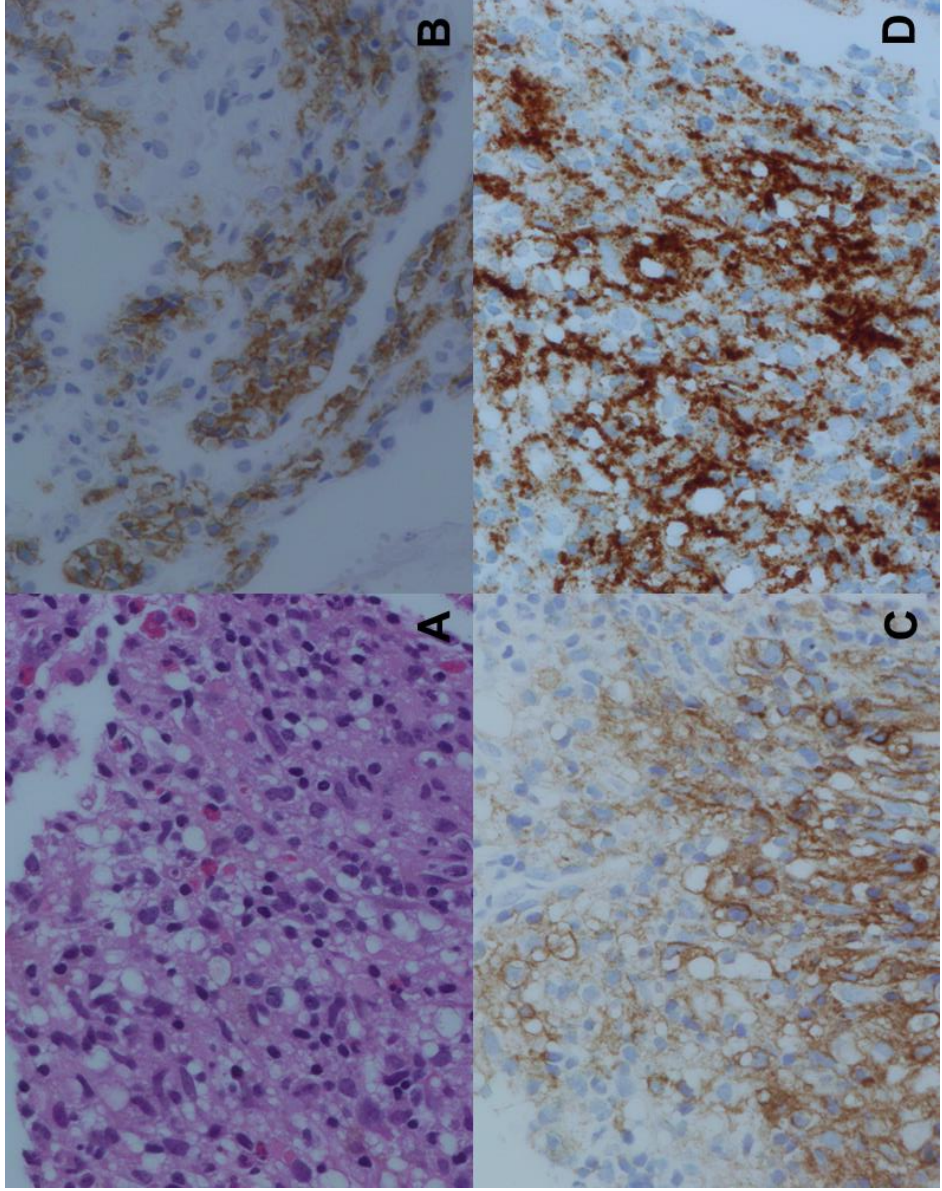


Figure 16: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด AITL A) H&E B) PD-1 C) PD-L1 E) PD-L2 ที่กำลังขยาย x60 เท่า

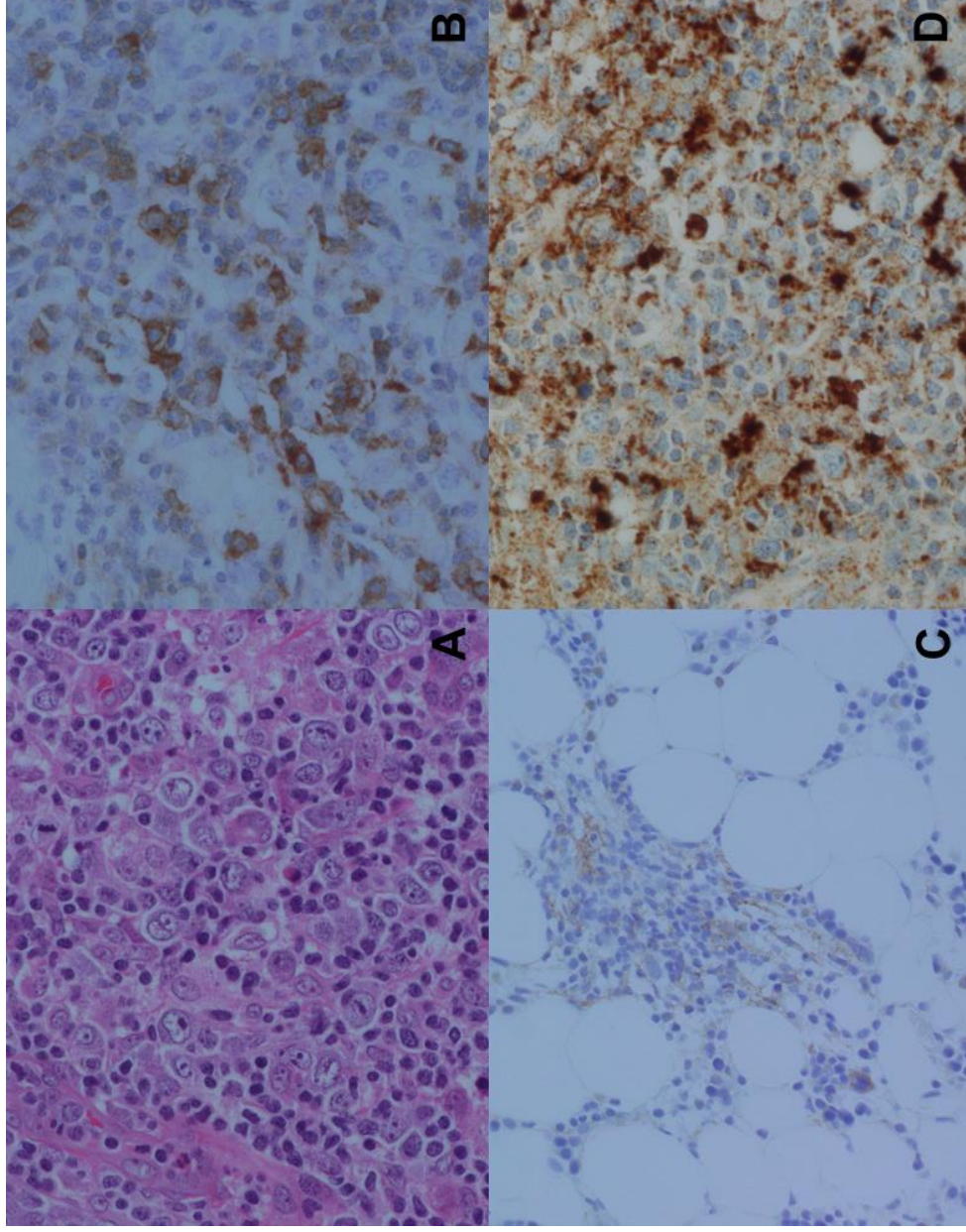


Figure 17: แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ALCL A) H&E B) CD30 C) PD-1 E) PD-L1 ที่กำลังขยาย x60 เท่า

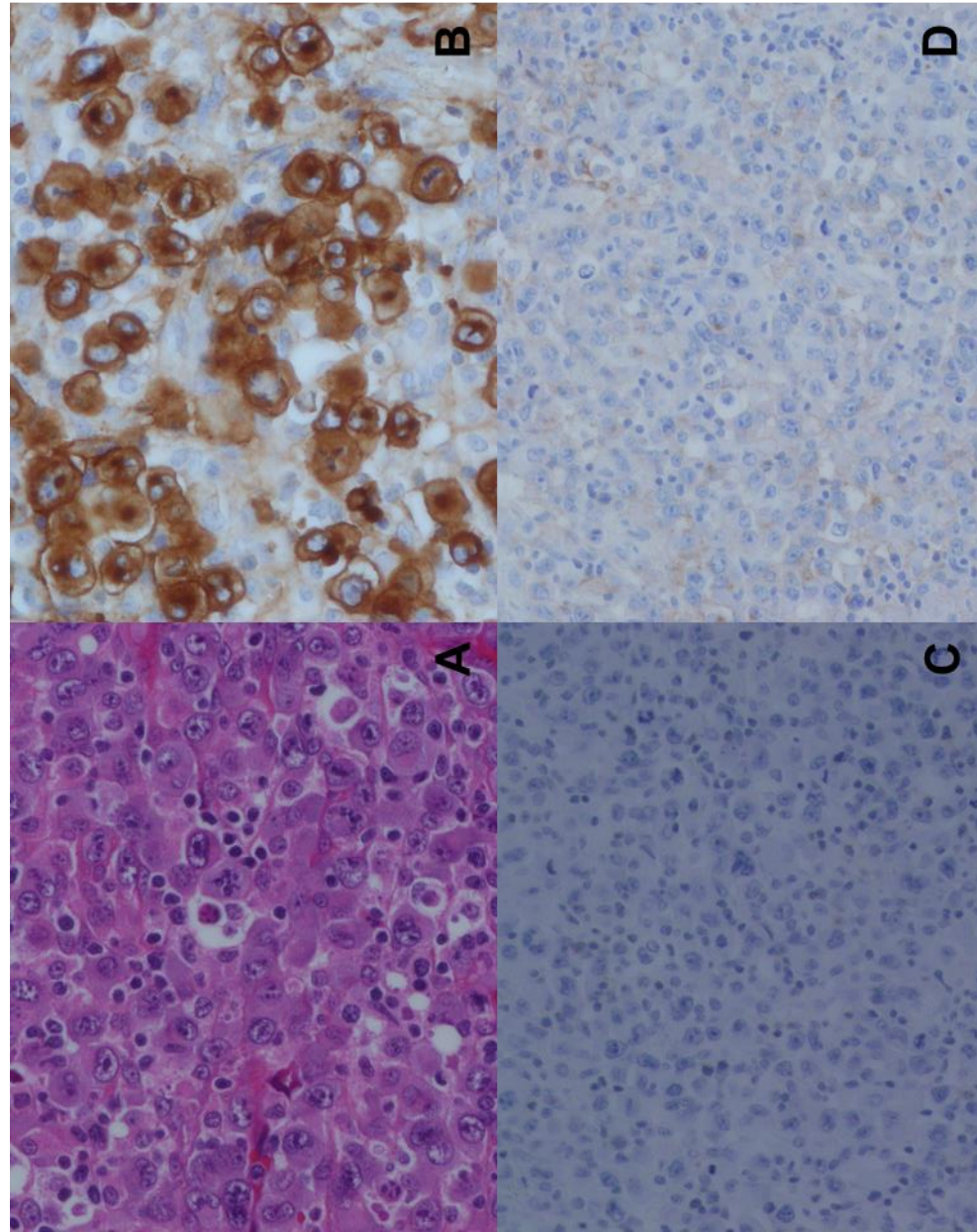


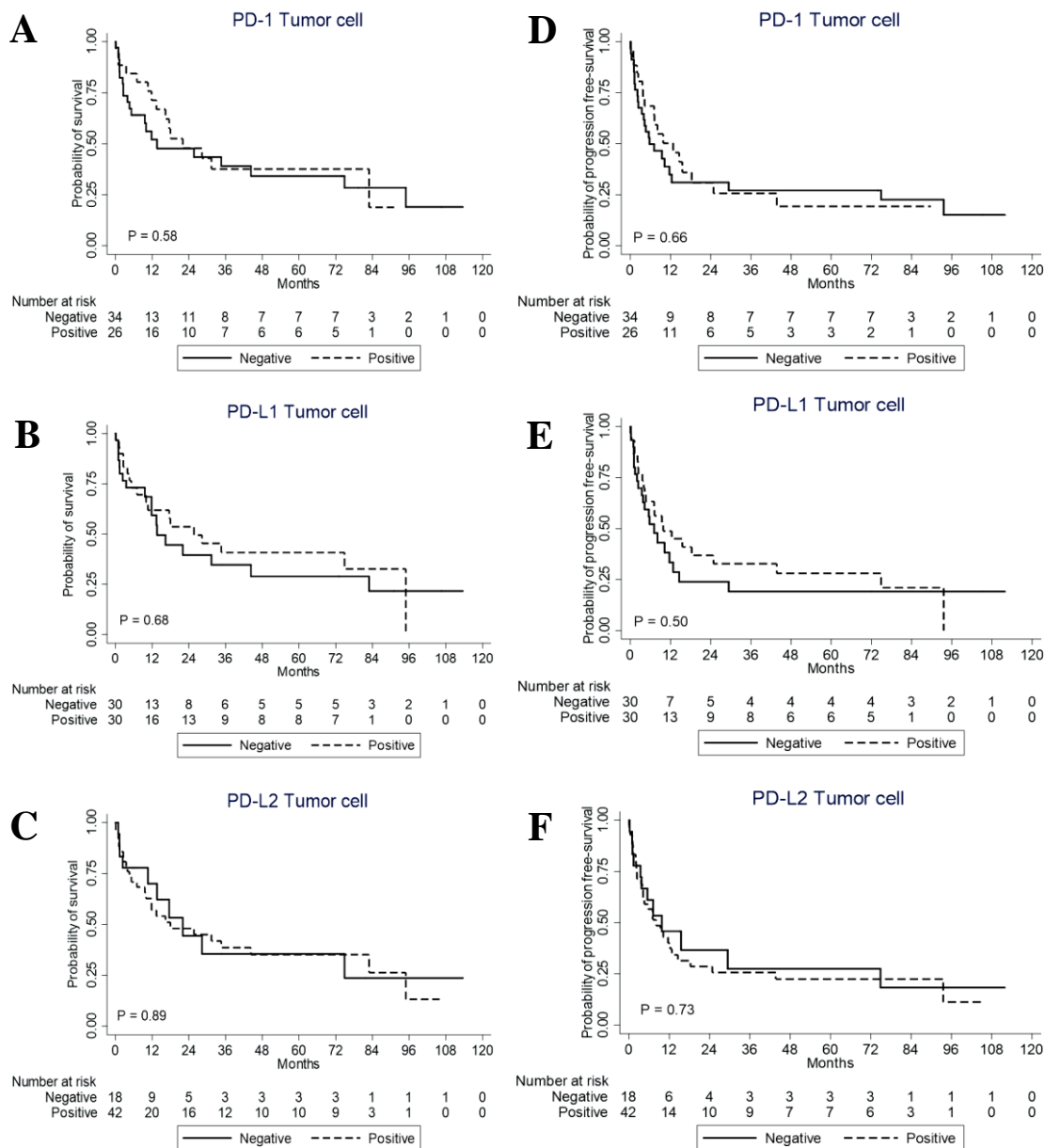
Table 12: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตรอดอยู่โดยปราศจากโรครำเริบที่ 3 ปี ในกลุ่มที่มีผลการติดสี PD-1, PD-L1 หรือ PD-L2 เป็นบวก (มีการติดสีอย่างน้อยร้อยละ 1 ของเซลล์ทั้งหมด)

	3-years OS		3-years PFS	
	HR (95%CI)	P-value	HR 95%CI	P-value
Tumor cell				
PD-1	0.83 (0.41-1.67)	0.60	0.83 (0.44-1.55)	0.55
PD-L1	0.82 (0.41-1.65)	0.58	0.69 (0.37-1.29)	0.25
PD-L2	1.04 (0.48-2.26)	0.92	1.13 (0.56-2.26)	0.73
Tumor infiltrating lymphocyte				
PD-1	1.14 (0.49-2.64)	0.76	1.04 (0.5-2.19)	0.91
PD-L1	1.31 (0.65-2.63)	0.45	1.45 (0.77-2.72)	0.25
PD-L2	1.31 (0.59-2.91)	0.51	1.53 (0.75-3.14)	0.24
PD-L1 score	1.07 (0.48-2.41)	0.86	0.78 (0.4-1.53)	0.48
EBER	1.31 (0.59-2.91)	0.51	1.53 (0.75-3.14)	0.24

Table 13: แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐาน โดยเปรียบเทียบตามการติดสีของ PD-L1 และ PD-L2 บน เซลล์มะเร็ง

	Tumor PD-L1			Tumor PD-L2		
	Negative (n=30)	Positive (n=30)	P-value	Negative (n=18)	Positive (n=42)	P-value
Median (IQR) Age in years	53.5 (48-62)	52.5 (44-63)	0.80	51 (48-58)	55 (45-64)	0.40
Gender	15 (50)		0.30	6 (33.3)	20 (47.6)	0.31
- Male	15 (50)	11 (36.7)		12 (66.7)	22 (52.4)	
- Female		19 (63.3)				
B symptom	18 (60)	20 (71.4)	0.37	9 (52.9)	29 (70.7)	0.19
Stage			0.39			0.26
- 1-2	4 (13.3)	2 (6.7)		3 (16.7)	3 (7.1)	
- 3-4	26 (86.7)	28 (93.3)		15 (83.3)	39 (92.9)	
ECOG \geq2	18 (60)	12 (40)	0.12	8 (44.4)	22 (52.4)	0.57
Diagnosis			0.57			0.29
- AITL	8 (26.7)	5 (16.7)		4 (22.2)	9 (21.4)	
- PTCL-NOS	18 (60)	19 (63.3)		9 (50)	28 (66.7)	
- ATCL	4 (13.3)	6 (20)		5 (27.8)	5 (11.9)	
Response			0.48			0.39
- CR	9 (30)	12 (40)		8 (44.4)	13 (31)	
- PR	0 (0)	2 (6.7)		1 (5.6)	1 (2.4)	
- SD	1 (3.3)	1 (3.3)		1 (5.6)	1 (2.4)	
- PD	6 (20)	6 (20)		1 (5.6)	11 (26.2)	

Figure 18: Kaplan Meier Survival Curve เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (A-C) และอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (D-F) จำแนกตามการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์มะเร็ง ระหว่างกลุ่มที่ไม่ติดสี กับกลุ่มที่ติดสีบนเซลล์มะเร็ง



การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบ (progression free survival)

พบว่าอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปีในกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติด PD-1 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-1 อยู่ที่ร้อยละ 27.1 และ ร้อยละ 25.7 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value 0.55) สำหรับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติด PD-L1 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-L1 พบอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปีอยู่ที่ ร้อยละ 19.1 และ ร้อยละ 32.8 (P -value 0.24) และในกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติด PD-L2 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-L2 อยู่ที่ร้อยละ 27.5 และร้อยละ 25.7 ตามลำดับ (P -value 0.73)

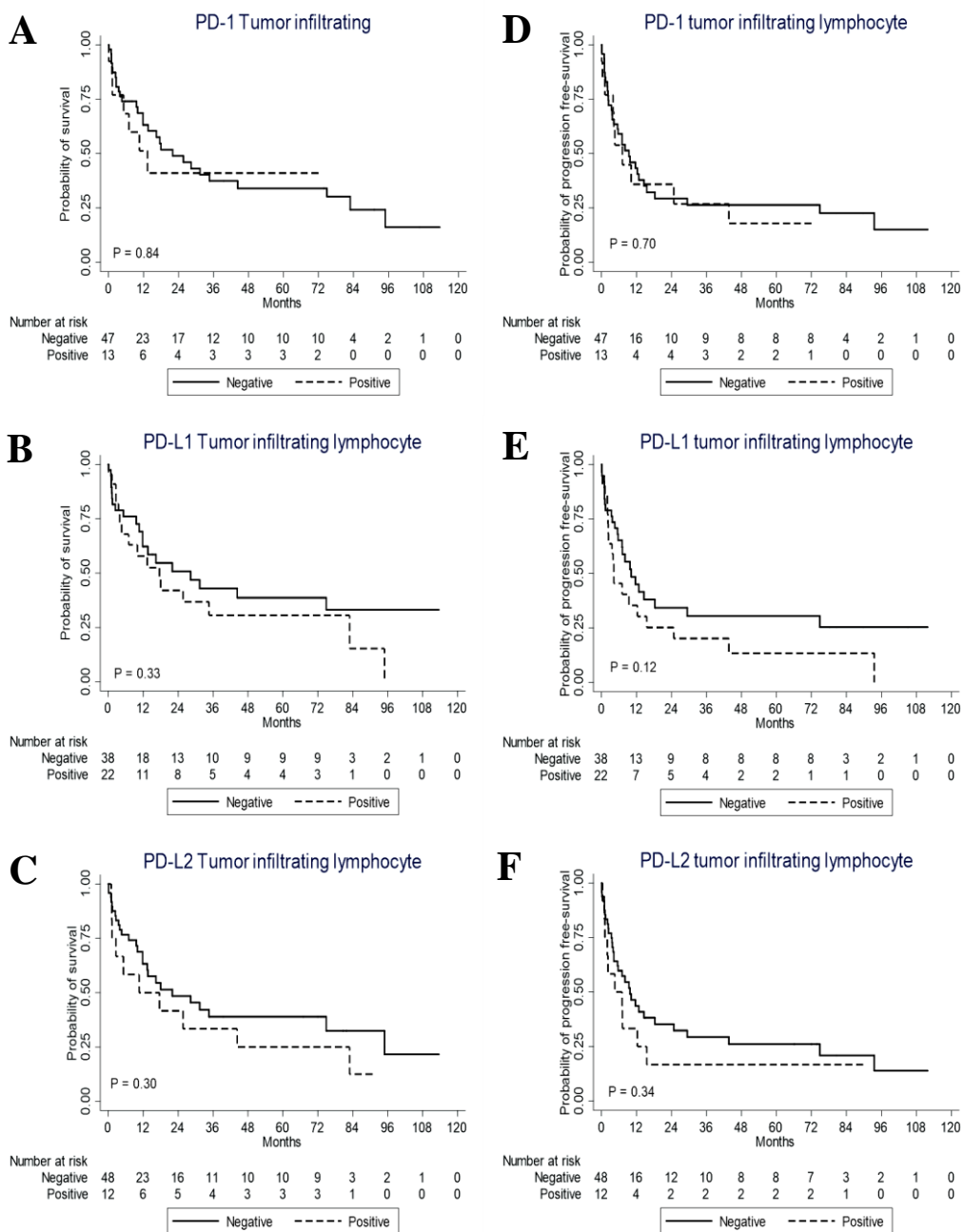
เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ double negative (PD-L1 and PD-L2 negative) และกลุ่มที่มีการติดสีอย่างน้อย 1 ชนิดบนเซลล์มะเร็ง (PD-L1 or PD-L2 positive) พบว่าอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ระหว่างกลุ่ม double negative กับกลุ่มที่ติดสีอย่างน้อย 1 ชนิด อยู่ที่ร้อยละ 20.8 และร้อยละ 28.3 ตามลำดับ (P -value 0.33)

การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบ (progression free survival) ในเซลล์ร้ายล้อม

พบว่าอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปีในกลุ่มที่เซลล์ร้ายล้อมไม่ติด PD-1 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-1 อยู่ที่ร้อยละ 26.4 และ ร้อยละ 26.9 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value 0.91) สำหรับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติด PD-L1 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-L1 พบอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปีอยู่ที่ ร้อยละ 30.5 และ ร้อยละ 20.2 (P -value 0.24) และในกลุ่มที่เซลล์มะเร็งไม่ติด PD-L2 เทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งติด PD-L2 อยู่ที่ร้อยละ 29.4 และร้อยละ 16.7 ตามลำดับ (P -value 0.24)

เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ double negative และกลุ่มที่มีการติดสีอย่างน้อย 1 ชนิดบนเซลล์ร้ายล้อม พบว่าอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ระหว่างกลุ่ม double negative กับกลุ่มที่ติดสีอย่างน้อย 1 ชนิด อยู่ที่ร้อยละ 30.2 และร้อยละ 22.3 ตามลำดับ (P -value 0.22)

Figure 19: Kaplan Meier Survival Curve เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (A-C) และอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (D-F) จำแนกตามการติดสี PD-1, PD-L1 และ PD-L2 บนเซลล์ร้าย ล้อม ระหว่างกลุ่มที่ไม่ติดสี กับกลุ่มที่ติดสีบนเซลล์ร้ายล้อม



การวิเคราะห์ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) และการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ (progression free survival) โดยใช้ High cut off value จาก Receiver operating characteristic

จากการตัดการติดสี immunohistochemistry โดยใช้ค่าการติดสีมากกว่าร้อยละ 20 มาคิดอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวและการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบในระยะยาว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางนัยสถิติ

Table 14: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ในกลุ่มที่มีผล PD-1, PD-L1 หรือ PD-L2 ติดสีเป็นบวกอย่างน้อยร้อยละ 20 (High cut off value)

	3-years death		3-years Failure PFS	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Tumor cell				
- PD-1	0.87 (0.43-1.75)	0.70	0.73 (0.39-1.37)	0.33
- PD-L1	0.57 (0.26-1.21)	0.14	0.59 (0.31-1.14)	0.12
- PD-L2	0.98 (0.5-1.91)	0.95	0.91 (0.5-1.66)	0.77
Tumor infiltrating lymphocyte				
- PD-1	0.57 (0.18-1.88)	0.36	0.88 (0.37-2.09)	0.77
- PD-L1	2.02 (0.77-5.29)	0.15	1.92 (0.81-4.55)	0.14
- PD-L2	0.92 (0.43-1.96)	0.83	0.89 (0.46-1.74)	0.74
EBER	2.67 (0.63-11.34)	0.18	0.89 (0.46-1.74)	0.74

Table 15: แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบที่ 3 ปี ในกลุ่ม double negative เปรียบเทียบกับ PD-L1 or PD-L2 ติดสีเป็นบวกอย่างน้อยชนิดใดชนิดหนึ่ง ($a \geq 1\%$, $b \geq 20\%$)

	% (95%CI) 3-years overall survival			% (95%CI) 3-years progression free survival		
	Negative	Positive	P-value	Negative	Positive	P-value
Tumor						
- PD-L 1 ,2 (a)	33.3 (5.6-65.8)	39.1 (24.3-53.7)	0.59	20.8 (1.5-55.5)	28.3 (15.8-42.3)	0.33
- PD-L 1 ,2 (b)	28.4 (10.7-49.2)	41 (24.1-57.1)	0.69	15.3 (3.9-33.6)	31.9 (17.1-47.7)	0.34
Tumor inflammation						
- PD-L 1 ,2 (a)	41.5 (21-61)	34.2 (17.2-52)	0.42	30.2 (13.2-49.2)	22.3 (9.2-38.9)	0.22
- PD-L 1 ,2 (b)	35.7 (20.6-51)	38.4 (15.6-61.1)	0.88	26.9 (14.1-41.4)	23.2 (6.5-45.6)	0.99

การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต

ในเบื้องต้นการวิเคราะห์ univariate analysis นั้นพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่น้อยกว่าการตอบสนองสมบูรณ์แบบ, การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL-NOS และการที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่แย่ลง สำหรับการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า เมื่อทำการควบคุมปัจจัย B symptoms, การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ และสูตรของยาเคมีบำบัด มีเฉพาะปัจจัย การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา ที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา แบบ PR, SD และ PD มีโอกาสที่จะเสียชีวิตมากกว่าการตอบสนองแบบ CR ซึ่งโอกาสที่จะเสียชีวิตสูงถึง 13.66, 11.86 และ 14.83 เท่าตามลำดับ

การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ

ในเบื้องต้นการวิเคราะห์ univariate analysis นั้นพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาที่น้อยกว่าการตอบสนองสมบูรณ์แบบ, การวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL-NOS และการที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้นสัมพันธ์กับอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบเช่นเดียวกับอัตราการรอดชีวิต สำหรับการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า เมื่อทำการควบคุมปัจจัย B symptoms, การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ และสูตรของยาเคมีบำบัด มีเฉพาะปัจจัย การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา ที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า การตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษา แบบ PR, SD และ PD มีโอกาสที่จะมีโรคกำเริบเปรียบเทียบกับ การตอบสนองแบบ CR ซึ่งโอกาสที่จะโรคกำเริบสูงถึง 5.18, 13.74 และ 11.84 เท่าตามลำดับ

Table 16: Univariate and multivariate analysis ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย nodal peripheral T-cell lymphoma

	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P-value	aHR (95%CI)	P-value
Age≥65 years	1.23 (0.6-2.54)	0.57		
Male	1.6 (0.84-3.07)	0.15		
B symptom	1.94 (0.93-4.01)	0.08	1.63 (0.67-3.96)	0.28
Stage				
- 1-2	อ้างอิง			
- 3	5.41 (0.66-44.07)	0.12		
- 4	5.21 (0.69-39.07)	0.11		
Response				
- CR1	อ้างอิง		อ้างอิง	
- PR2	12.81 (2.92-56.12)	<0.001	13.66 (2.71-68.93)	<0.001
- SD3	7.26 (1.35-39.14)	0.02	11.89 (1.85-76.53)	0.01
- PD4	11.2 (3.72-33.68)	<0.001	14.83 (4.42-49.71)	<0.001
Diagnosis				
- AITL	อ้างอิง		อ้างอิง	
- PTCL-NOS	2.59 (1-6.7)	0.05	2.25 (0.74-6.9)	0.16
- ATCL	1.01 (0.27-3.8)	0.99	2.37 (0.58-9.72)	0.23
Tumor cell				
- PD-1 : Positive vs negative	0.83 (0.42-1.62)	0.58		
- PD-L1 : Positive vs negative	0.87 (0.45-1.69)	0.68		
- PD-L2 : Positive vs negative	1.05 (0.51-2.18)	0.90		
Tumor infiltrating lymphocyte				
- PD-1 : Positive vs negative	1.09 (0.47-2.52)	0.84		
- PD-L1 : Positive vs negative	1.39 (0.72-2.68)	0.33		
- PD-L2 : Positive vs negative	1.47 (0.7-3.07)	0.31		
PD-L1 percent score positive	1.08 (0.51-2.32)	0.84		
EBER Positive	1.47 (0.7-3.07)	0.31		
Chemotherapy				
- CHOP	อ้างอิง		อ้างอิง	
- Other	0.81 (0.38-1.71)	0.58	1.06 (0.41-2.7)	0.91
- No Chemotherapy	2.59 (1.18-5.71)	0.02	1.43 (0.52-3.94)	0.49

Table 17: Univariate and multivariate analysis ต่ออัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคกำเริบ
ของผู้ป่วย nodal peripheral T-cell lymphoma

	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P-value	aHR (95%CI)	P-value
Age ≥ 65 years	1.57 (0.83-2.98)	0.17		
Male	1.32 (0.72-2.41)	0.37		
B symptom	1.72 (0.9-3.29)	0.10		
Stage				
- 1-2	อ้างอิง			
- 3	1.82 (0.49-6.82)	0.37		
- 4	2.04 (0.62-6.71)	0.24		
Response				
- CR1	อ้างอิง		อ้างอิง	
- PR2	6.2 (1.61-23.88)	0.01	5.18 (1.27-21.1)	0.02
- SD3	12.28 (3.01-50.14)	<0.001	13.74 (3.22-58.68)	<0.001
- PD4	11.8 (4.37-31.86)	<0.001	11.84 (4.35-32.18)	<0.001
Diagnosis				
- AITL	อ้างอิง		อ้างอิง	
- PTCL-NOS	2.23 (0.99-5.03)	0.05	1.82 (0.74-4.47)	0.19
- ATCL	0.87 (0.27-2.77)	0.82	1.58 (0.47-5.32)	0.46
Tumor cell				
- PD-1 : Positive vs negative	0.87 (0.47-1.62)	0.67		
- PD-L1 : Positive vs negative	0.81 (0.44-1.49)	0.50		
- PD-L2 : Positive vs negative	1.12 (0.58-2.19)	0.73		
Tumor infiltrating lymphocyte				
- PD-1 : Positive vs negative	1.15 (0.56-2.35)	0.70		
- PD-L1 : Positive vs negative	1.6 (0.87-2.93)	0.13		
- PD-L2 : Positive vs negative	1.41 (0.69-2.88)	0.34		
PD-L1 percent score positive	0.85 (0.44-1.64)	0.62		
EBER Positive	1.41 (0.69-2.88)	0.34		
Chemotherapy				
- CHOP	อ้างอิง		อ้างอิง	
- Other	0.87 (0.44-1.7)	0.68	1.06 (0.53-2.13)	0.86
- No Chemotherapy	2.26 (1.09-4.66)	0.03	1.38 (0.55-3.49)	0.49

บทที่ 5 : อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบกลุ่ม เก็บข้อมูลย้อนหลังร่วมกับเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทีเซลล์ nodal peripheral T cell lymphoma 3 ชนิดที่พบบ่อยได้แก่ PTCL-NOS, AITL และ ALCL พบว่ามีคนไข้กลุ่มโรค nodal peripheral T cell lymphoma บางรายที่มีการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands โดยการแสดงออกของ PD-1 นั้นพบในสัดส่วนค่อนข้างสูงใน AITL ซึ่งอธิบายจากการที่ AITL มีพยาธิต้นกำเนิดมาจาก follicular helper T cell ซึ่งมีการแสดงออกของ PD-1 โดยพื้นฐาน ในขณะที่เป็นที่น่าสังเกตว่าในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ALCL นั้นไม่พบมีการแสดงออกของ PD-1 สำหรับ PD-L1 พบในสัดส่วนค่อนข้างสูงในกลุ่มโรค nodal peripheral T cell lymphoma ซึ่งสอดคล้องกับรายงานก่อน (27) แต่มีสัดส่วนของการแสดงออกแตกต่างกันออกไปขึ้นกับชนิดของ nodal peripheral T cell lymphoma และชนิดของ antibody ที่ใช้ในการศึกษา (16) ส่วนการแสดงออกของ PD- L2 ค่อนข้างแตกต่างจากรายงานอื่นๆ (27) ซึ่งรายงานของเรา พบการแสดงออกของ PD-L2 ค่อนข้างสูงทั้งกลุ่ม PTCL-NOS , AITL และ ALCL สาเหตุความแตกต่างของการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands ส่วนหนึ่งขึ้นกับชนิดของการย้อม ของ immunohistochemistry ในแต่ละรายงาน (28, 29) ซึ่งมีรายงานถึงการใช้อินติบอดีแต่ละชนิดต่อ PD-L1 พบว่ามีความสอดคล้องกัน แต่ข้อมูลของแอนติบอดี PD-L2 แต่ละชนิดยังมีข้อจำกัด นอกจากชนิดของแอนติบอดีแล้ว การแปลผลของการติดสี รวมถึงเกณฑ์การพิจารณาการแปลผลการติดสีที่ใช้ในการตัดสินใจก็มีผลลัพท์ต่อข้อสรุปของงานวิจัยแต่ละอัน (30)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ PD-1, PD-L1 และ PD-L2 ไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย nodal peripheral T cell lymphoma และไม่สัมพันธ์กับการแสดงออกของ EBV ในเซลล์มะเร็ง หรือในเลือด การที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PD-ligands กับสถานะของ EBV อาจตั้งสมมติฐานได้ว่าการแสดงออกของ PD-ligands นั้นอาจเกิดจากกลไกอื่นๆ เช่นความผิดปกติของการแสดงออกของโครโมโซมดังเช่นที่พบในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Hodgkin's lymphoma นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands กับพยากรณ์โรคของ nodal peripheral T cell lymphoma ทั้งผลต่ออัตราการรอดชีวิตในระยะยาว อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ โดยปัจจัยเดียวที่มีผลต่อพยากรณ์โรคจากการศึกษานี้คือ การตอบสนองต่อการรักษา การที่การแสดงออกของ PD-1 และ PD-

ligands ไม่สัมพันธ์กับพยากรณ์โรคอาจอธิบายได้ว่า พยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์มีความซับซ้อนขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายๆ ปัจจัย ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางด้านความหลากหลายของชนิด nodal peripheral T cell lymphoma ในแต่ละชนิด และโดยทั่วไปพยากรณ์โรคของ nodal peripheral T cell lymphoma ค่อนข้างแย่โดยพื้นฐาน นอกจากนี้จำนวนคนไข้ในแต่ละกลุ่มที่จำแนกตามการแสดงออกของ PD-1/PD-ligands มีจำนวนค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่สามารถแสดงความแตกต่างของกลุ่มประชากรได้เนื่องจากกำลังในการศึกษาลดลง ถ้าพิจารณาจากหลักฐานในปัจจุบันโดยรวม ข้อมูลความสัมพันธ์ของการแสดงออกของ PD-1, PD-ligands กับพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ยังมีค่อนข้างน้อยต่างกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ งานวิจัยก่อนๆ แสดงให้เห็นถึงการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรคกำเริบ ซึ่งการแสดงออกของ PD-ligands โดยเฉพาะ PD-L1 จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่มที่ไม่มีการแสดงออกของ PD-L1 โดยเฉพาะรายงานในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน นอกเหนือจากการรายงานในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กินแล้ว ยังพบการรายงานใน โรค Diffuse large B cell lymphoma (31), Primary mediastinal B cell lymphoma (32) และ extranodal NK T cell lymphoma (33) แต่ข้อมูลการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligand ต่อพยากรณ์โรคยังมีความไม่สอดคล้อง และขัดแย้งระหว่างการศึกษามือเทียบกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน อย่างไรก็ตามการศึกษารายงานของ PD-1 และ PD-ligands ในมะเร็งชนิดต่างๆ รวมถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจให้ข้อมูลในแง่ของการทำนายการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม immune checkpoint blockade therapy มากกว่าการใช้เป็นปัจจัยในการทำนายพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

จุดแข็งของงานวิจัย

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands ใน nodal peripheral T cell lymphoma ซึ่งปัจจุบันนอกเหนือจากการแสดงออกของ PD-1 ใน AITL และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์ที่ผิวหนัง (cutaneous T cell lymphoma) ข้อมูลของ PD-1 และ PD-ligands ใน nodal peripheral T cell lymphoma นั้นมีค่อนข้างจำกัด
2. การวิจัยนี้มีการวิเคราะห์การแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands โดยละเอียดทั้ง PD-L1 และ PD-L2

3. ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์การแสดงออกของ PD-ligands โดยอาศัยวิธีการทางสถิติเพื่อหา ระดับการแสดงออกที่มีนัยสำคัญสูงสุดโดยวิธี Receiver operating characteristic เพื่อใช้ในการแปลผลเพื่อหาความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่แสดงออก PD-ligands และกลุ่มที่ไม่แสดงออก PD-ligands
4. การวิจัยนี้มีการทบทวนการวินิจฉัยของ nodal peripheral T cell lymphoma ทุกรายโดยการตรวจสอบร่วมกับพยาธิแพทย์เพื่อรวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยถูกต้อง
5. นอกเหนืองานวิจัยนี้จะวิเคราะห์การแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands แล้ว งานวิจัยนี้ ยังหาความสัมพันธ์ของการแสดงออกต่อพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษาในระยะยาว

ข้อจำกัดในงานวิจัย

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการ ซึ่งทางผู้วิจัยเล็งเห็นว่าส่งผลต่อผลการวิจัย และการแปลผลงานวิจัย ได้แก่

1. ข้อจำกัดของการศึกษาประการแรก คือลักษณะงานวิจัยรวบรวมประชากรส่วนใหญ่ได้มาจากส่วนที่เป็นการศึกษาแบบย้อนไปข้างหลัง ทำให้มีชิ้นเนื้อบางรายที่ได้รับการวินิจฉัยทั้งในแง่ปริมาณสิ่งส่งตรวจ และคุณภาพของสิ่งส่งตรวจ ทำให้มีข้อจำกัดในการเชื่อมทางพยาธิวิทยา และการแปลผลการเชื่อม นอกจากนี้ในแง่ของข้อมูลทางคลินิกการเก็บข้อมูลบางส่วน อาจมีการสูญหาย หรือไม่ครบถ้วน
2. เทคนิคการเชื่อมเพื่อตรวจหาการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands นั้นไม่ได้ใช้วิธีการย้อมสีคู่ (Double staining) เทคนิคในการแยกเซลล์มะเร็งและเซลล์บริเวณข้างเคียง แต่อาศัยการแยกเซลล์มะเร็ง และเซลล์รัยล้อมโดยใช้ลักษณะของเซลล์มะเร็ง ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการแปลผลการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands โดยเฉพาะความแม่นยำในการแยก ระหว่างเซลล์มะเร็ง และเซลล์รัยล้อม อย่างไรก็ตาม ทางผู้ศึกษาได้ลดข้อผิดพลาดนี้โดยการ ใช้พยาธิแพทย์สองท่านอ่านเพื่อลดข้อผิดพลาดดังกล่าว
3. การแปลผลการติดสีในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานการแปลผลการติดสี PD-1, PD-ligands ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ รวมถึงชนิดสีย้อมที่ใช้ในการตรวจการแสดงออกของ PD-ligands ยังมีความหลากหลาย ซึ่งทั้งสองปัจจัยนี้ส่งผลต่อการแปลผลการแสดงออกของ PD-ligands ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ ท้ายที่สุดจำนวนผู้ป่วย และความ

หลากหลายของชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T cell lymphoma ในการวิจัยนี้ย่อมส่งผลต่อการแสดงความสัมพันธ์ทางสถิติ

สรุปผล

การแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands สามารถพบได้ในโรคลกลุ่ม nodal peripheral T-cell lymphoma อย่างไรก็ตามการแสดงออกก็แตกต่างกันออกไปในแต่ละโรค และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PD-1 และ PD-ligands กับลักษณะทางคลินิก ผลลัพธ์การรักษา และพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์ nodal peripheral T cell lymphoma

ข้อเสนอแนะ

1. รวบรวมจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาในลักษณะสหสถาบัน เพื่อเพิ่มความสามารถในการแปลผลทางสถิติโดยการเพิ่มจำนวนผู้ป่วย หรือการติดตามผู้ป่วยที่ยาวนานขึ้น
2. พิจารณาศึกษาในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์จำเพาะชนิด เพื่อลดอคติจากหลากหลายของชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการแปลผล
3. โอกาสในการศึกษา correlative study เพื่อทดสอบความสัมพันธ์กับกลไกการแสดงผลออกของ PD-1 และ PD-ligands กับความผิดปกติของโครโมโซม หรือความผิดปกติของกลไก JAK-STAT
4. โอกาสในการศึกษาโดยออกแบบการวิจัย โดยการนำยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor มาใช้ในโรคลกลุ่ม nodal peripheral T cell lymphoma และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor กับการแสดงผลออกของ PD-1 และ PD-ligands ในผู้ป่วย nodal peripheral T cell lymphoma
5. พิจารณาศึกษาความสัมพันธ์ และความสำคัญของ immune checkpoint pathway อื่นๆ ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับ PD-1/PD-ligands pathway เช่น CTLA-4 pathway ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เซลล์

บรรณานุกรม

- .1 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;.64-252:(4)12
- .2 Budczies J, Denkert C, Gyorffy B, Schirmacher P, Stenzinger A. Chromosome 9p copy number gains involving PD-L1 are associated with a specific proliferation and immune-modulating gene expression program active across major cancer types. *BMC Med Genomics*. 2017;.74:(1)10
- .3 Kim WY, Jung HY, Nam SJ, Kim TM, Heo DS, Kim CW, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) in advanced stage EBV-associated extranodal NK/T cell lymphoma is associated with better prognosis. *Virchows Arch*. 2016;.90-581:(5)469
- .4 Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. *Hematol Oncol*. 2018;.36-28:(1)36
- .5 Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;.30-4124:(25)26
- .6 Bunworasate U, Siritanaratanakul, N., Khuhapinant, A., Lekhakula, A., Rujirojindakul, P., Sirijerachai, C., Chansung, K., Suwanban, T., Chuncharunee, S., Niparuck, P., Nawarawong, W., Norasetthada, L., Kanitsap, N., Mongkonsritragoon, W., Numbenjapon, T., Prayongratana, K., Pornvipavee, R., & Intragumtornchai, T. A Nationwide Prospective Multicenter Study of Clinical Features and Outcomes of Non-Hodgkin Lymphoma in Thailand: An Analysis of 939 Cases. *Blood*. 2011;.2064:(21)118
- .7 Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011;.67-6756:(25)117
- .8 Xerri L, Chetaille B, Serriari N, Attias C, Guillaume Y, Arnoulet C, et al. Programmed death 1 is a marker of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and B-cell small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol*. 2008;.8-1050:(7)39
- .9 Zaja F, Tabanelli V, Agostinelli C, Calleri A, Chiappella A, Varettoni M, et al. CD38, BCL-2, PD-1, and PD-1L expression in nodal peripheral T-cell lymphoma: Possible biomarkers for novel targeted therapies? *Am J Hematol*. 2017;:(1)92E-1E.2

- .10 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;.86-579:(5)25
- .11 Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;.32-5019:(19)117
- .12 Kaushansky K, Williams WJ. *Williams hematology.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; .2010xxiii, 2439 p. p.
- .13 Immunology. *Curr Opin Immunol.* 1999;.60-353:(4)11
- .14 Haimila K. Genetics of T cell co-stimulatory receptors -CD28, CTLA4, ICOS and PDCD1 in immunity and transplantation. .2019
- .15 McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013;.73-662:(5)2
- .16 Gravelle P, Burroni B, Pericart S, Rossi C, Bezombes C, Tosolini M, et al. Mechanisms of PD-1/PD-L1 expression and prognostic relevance in non-Hodgkin lymphoma: a summary of immunohistochemical studies. *Oncotarget.* 2017;.75-44960:(27)8
- .17 Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, Yoshida N, Shimono J, Yokoyama S, et al. PD-L1 expression on neoplastic or stromal cells is respectively a poor or good prognostic factor for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2016;.81-1374:(10)128
- .18 De Leval L, Rickman D, Thielen C, Reynies A, Huang Y, Delsol G, et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* 2007;.63-4952:(11)109
- .19 Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2014;.23-2915:(19)123
- .20 Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T, Martínez A, Villamor N, Ghita G, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;.404-397:(2)22
- .21 Pedersen M, Hamilton-Dutoit S, Bendix K, Ketterling R, Bedroske P, Luoma I, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood.* 2017;.7-554:((4)130)27

- .22 Gisselbrecht C, Sibon D. New perspectives in the therapeutic approach of peripheral T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2018;.91-285:(5)30
- .23 Corradini P, Tarella C, Zallio F, Doderio A, Zanni M, Valagussa P, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2006;.8-1533:(9)20
- .24 Wilhelm M, Smetak M, Reimer P, Geissinger E, Ruediger T, Metzner B, et al. First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow-up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer J.* 2016;:(7)6e.452
- .25 Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;.63-958:(5)19
- .26 d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T- .01J Clin Oncol. 2012;.9-3093:(25)30
- .27 Panjwani PK, Charu V, DeLisser M, Molina-Kirsch H, Natkunam Y, Zhao S. Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes. *Hum Pathol.* 2018;.9-71:91
- .28 Gatalica Z BN, Vranic S, Arguello D, Reddy S, Ghosh N. PD-L1 and PD1 Expression in Lymphomas. *Blood.* 2015;.3899:(23)126
- .29 Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand) 1PD-L (1on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;.93-83:(2)26
- .30 Zhao S, Zhang M, Zhang Y, Meng H, Wang Y, Liu Y, et al. The prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Biol Med.* 2018;.8-290:(3)15
- .31 Cheng Z, Dai Y, Wang J, Shi J, Ke X, Fu L. High PD-L1 expression predicts poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;.8-1085:(6)97
- .32 Menter T, Bodmer-Haecki A, Dirnhofer S, Tzankov A. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2016;.24-54:17

- .33 Jae-Cheol Jo YC, Hee Jeong Cha, Eun Hee Lee, Eun Kyoung Kang and Hawk Kim.
Expression of Programmed Cell Death 1 and Programmed Cell Death Ligand 1 in Extranodal NK/T-
Cell Lymphoma, Nasal Type. Blood. 2015;.1461:(23)126



ภาคผนวก ก

Case Record Form Nodal T cell Lymphoma

1. Patient Initial _____
2. Code _____
3. Birthday (ว/ด/ปปป) _____/_____/_____
4. Gender (เพศ) M F
5. ECOG performance status 0 1 2 3 4
6. Underlying disease (โรคประจำตัว) Y N
 - a. ถ้ามีให้บรรยาย _____
7. B symptoms Y N
8. LDH at diagnosis Y N Not done
 - a. Elevate or Normal? E N
 - b. Value (ค่า): _____
9. Date of diagnosis (date of positive biopsy, ว/ด/ปปป) _____/_____/_____
10. Labs at diagnosis (ผลเลือด ณ วินิจฉัย)
 - a. Hb: _____
 - b. WBC: _____
 - c. ANC: _____

d. ALC: _____

e. Platelet: _____

f. AST: _____

g. ALT: _____

h. Ferritin: _____

i. LDH: _____ (ค่าปกติของสถาบัน.....)

11. Anti-HIV

Pos Neg ไม่ได้ทำ

12. EBV viral load

Y _____ copies N ไม่ได้ทำ

13. Lymphoma Involvement

Y N ไม่รู้

a. บอกตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง (บอกตำแหน่งทั้งหมดเช่น cervical, intraabdominal, inguinal)

b. ตำแหน่งอื่น (เช่น ไชกระดุก, ตับ) _____

14. Bulky disease (Yes or No)

Y N ไม่รู้

a. Largest lesion size (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ใหญ่ที่สุด) _____ cm

15. Stage

1 2 3 4 ไม่รู้

16. Pathology ย้อม EBER (positive or negative or not done)

Y N ไม่ได้ทำ

17. ผล TCR rearrangement

Y N ไม่ได้ทำ

18. First-line Treatment received)ทั้งหมดที่ได้):

Y N ไม่ได้รับการรักษา (palliative หรือได้แค่ steroid)

a. Chemotherapy

Y N

Regimen (ระบุมุศตฺรยา เช่น CHOP, EPOCH, CHOEP เป็นต้น)

(ไม่นับ prophase เช่นคนไข้บางคนได้ etoposide หรือ steroid ตัวเดียวก่อนตอนแรกเพราะยัง performance ไม่ดี แล้วต่อมา performance ดีขึ้นก็เปลี่ยนมาให้เป็น CHOP ในกรณีให้กรอก CHOP

b. Date of 1st cycle (วันที่ได้ cycle แรก)

_____ (ว/ดค/ปปปป)

c. Number of cycle _____ รอบ

d. Date of last cycle (วันที่ได้ cycle สุดท้าย)

_____ (ว/ดค/ปปปป)

e. Radiation

Y N

- Date of 1st radiation _____ (ว/ดค/ปปปป)

- Dose (cGy) ปริมาณรังสีที่ฉาย _____ (cGy)

- ฉายรังสีก่อน, พร้อม (concurrent), หลัง chemo

- ก่อน chemo พร้อม chemo หลัง chemo

f. Surgery

Y N

19. Response to treatment

CR CRu PR SD PD ไม่รู้/ไม่ได้ทำการประเมิน

a. Date of assessment _____ (ว/ดค/ปปปป)

b. วิธีที่ assess response (เช่น PET, patho)

CT PET MRI Biopsy อื่นๆ _____

20. Upfront transplantation consolidation (ทำปลูกถ่ายใน 1st response หรือไม่)

Y N

a. ถ้าทำปลูกถ่ายใน 1st response ทำวันที่เท่าไร

_____ (ว/คด/ปปปป)

21. Relapse หรือไม่

Y N

a. ถ้า relapse, วันที่ relapse (ในกรณีที่มี biopsy ให้เอาวันที่ผล biopsy ยืนยัน relapse แต่ถ้าไม่มี biopsy ให้เอาวันที่ imaging ยืนยัน relapse)

_____ (ว/คด/ปปปป)

b. ตำแหน่งที่ relapse (ทั้งหมด) _____

c. วิธีที่ยืนยัน relapse (biopsy, CT, PET)

CT PET MRI Biopsy อื่นๆ _____

22. การรักษาสำหรับ relapse/refractory Y วันที่ _____ N ไม่ได้รักษา

(palliative หรือได้แค่ steroid) (เช็ดทุกการรักษาที่ได้)

a. Salvage Chemotherapy Y N

- Regimen _____

- Date of 1st cycle (วันที่ได้ cycle แรก) _____ (ว/คด/ปปปป)

- Number of cycle _____ รอบ

- Date of last cycle (วันที่ได้ cycle สุดท้าย) _____ (ว/คด/ปปปป)

b. Radiation Y N

- Date of 1st radiation _____ (ว/คด/ปปปป)

- Dose (cGy) ปริมาณรังสีที่ฉาย _____ (cGy)

c. Surgery Y N

d. Autologous transplant Y _____ (ว/คด/ปปปป) N

e. Allogeneic transplant Y _____ (ว/คด/ปปปป) N

23. การตอบสนองต่อ salvage treatment

CR CRu PR SD PD ไม่รู้/ไม่ได้ทำการประเมิน

a. Date of assessment _____ (ว/คด/ปปปป)

b. วิธีที่ assess response (เช่น PET, patho)

CT PET MRI Biopsy อื่นๆ _____

c. ถ้า ยังไม่ response หรือมี relapse อีกยัง ได้การรักษาอีกหรือไม่ (จำนวน line of treatment ที่ได้ถึง fail 1st salvage therapy) _____

24. Status of last contact (ยังมีชีวิตอยู่หรือไม่ตอนเจอครั้งสุดท้าย) ตาย ยังมีชีวิต

25. Date of last contact (ในกรณีที่ยังมีชีวิตอยู่) หรือ date of death (ในกรณีที่เสียชีวิต)

26. Status of disease at last contact (สถานะของโรคตอนเจอครั้งสุดท้าย)

active remission ไม่รู้

Cause of death

ตัวโรค infection ไม่รู้ อื่นๆ ระบุ _____

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ชิตี อัสวภาณุมาศ
วัน เดือน ปี เกิด	20 พฤษภาคม 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพ
วุฒิการศึกษา	โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	685/36 ซ อิศรภาพ 33 ถนน อิศรภาพ แขวง วัดอรุณ เขต บางกอกใหญ่ กรุงเทพ 10600



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY