

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง(Non-Hodgkin's Lymphoma)เป็นมะเร็งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune System) ได้ถูกรายงานครั้งแรกเมื่อ ปี ค.ศ. 1832 โดย Thomas Hodgkin's ซึ่ง Hodgkin เป็นคนแรกที่สังเกตเห็นว่า ต่อมน้ำเหลืองที่โตขึ้นนั้นเกิดจากโรคของต่อมน้ำเหลืองเอง ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อหรือการกระจายของมะเร็งจากที่อื่น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1832 ถึง ปัจจุบัน ได้มีการศึกษาและพัฒนาความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นอันมาก ทั้งในแง่การตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีต่างๆ การพัฒนาวิธีการตรวจทางวินัจฉัยทางพยาธิวิทยา การตรวจวินิจฉัยทางอณูพันธุศาสตร์ ตลอดจนวิธีการรักษา จนในปัจจุบันสามารถให้การรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

การแบ่งกลุ่มของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Non-Hodgkin's Lymphoma (Classification)

ในการแบ่งกลุ่มของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHLs นั้น มีวิธีแบ่งที่เป็นที่นิยมใช้มากที่สุดอยู่ 4 แบบ คือ

1. Rappaport classification
2. Kiel scheme
3. Lukes-Collins classification
4. The International Working Formulation (IWF)

เนื่องจากการแบ่งแบบ The International Working Formulation นั้น มีความใกล้เคียงกับวิธีแบ่งแบบ Rappaport มาก และเป็นที่ยอมรับของแพทย์ผู้รักษาและใช้เป็นที่แพร่หลายในรายงานวารสารต่างๆทั่วโลก การศึกษานี้จึงใช้การแบ่งกลุ่มของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHLs ตาม The International Working Formulation ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งกลุ่มของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Malignant Lymphoma,ML)
ตาม International Working Formulation (IWF)

Low grade

- A ML,small lymphocytic
consistent with chronic lymphocytic leukaemia , plasmacytoid
- B ML, follicular, predominantly small cleaved cell
diffuse areas, sclerosis
- C ML, follicular mixed, small cleaved and large cell
diffuse areas , sclerosis

Intermediate grade

- D ML, follicular, predominantly large cell
diffuse areas, sclerosis
- E ML, diffuse small cleaved cell
- F ML, diffuse mixed, small and large cell sclerosis
epithelioid cell components
- G ML, diffuse large cell , cleaved , non-cleaved cell sclerosis

High grade

- H ML, large cell , immunoblastic
plasmacytoid ,clear cell , polymorphous ,epithelioid cell component
- I ML, lymphoblastic
convoluted cell , non-convoluted cell
- J ML, small non-cleaved cell
Burkitt's , follicular areas

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่า การแบ่งกลุ่มของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHLs ตาม IWF นั้น ได้แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและความรุนแรงของโรคคือ กลุ่ม Low grade Intermediate grade และ High grade จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลุ่ม Intermediate grade เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL's ในคนไทยนั้น จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 1391 ราย พบว่าข้อมูลใกล้เคียงกับของต่างประเทศ โดยพบว่า กลุ่ม Intermediate grade นั้นเป็นกลุ่มที่พบได้มากที่สุด โดยพบกลุ่ม Intermediate ร่วมกับชนิด Immunoblastic ในกลุ่ม High grade เป็นร้อยละ 72.9 พบกลุ่ม Low grade ร้อยละ 12.8 และเป็นกลุ่ม High grade อยู่ร้อยละ 10.2 สำหรับกลุ่มย่อย (subtype)พบ ชนิด diffuse large cell และ large cell immunoblastic บ่อยที่สุดเป็นร้อยละ 39.9

เนื่องจากการดำเนินของโรคในกลุ่ม Intermediate grade NHLs นั้น มีพฤติกรรมการดำเนินโรคที่ค่อนข้างเร็วและมีอาการรุนแรงจึงได้มีการเรียกอีกแบบที่เรียกว่า Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma สำหรับชนิดกลุ่มย่อย Immunoblastic นั้นเนื่องจากมีการดำเนินของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาใกล้เคียงกับกลุ่ม Intermediate grade ดังนั้นกลุ่ม Aggressive NHLs ในที่นี้จึงรวม Intermediate grade NHLs และ Immunoblastic subtype ด้วย จากข้อมูลดังกล่าว จะเห็นได้ว่า กลุ่ม Aggressive NHLs จึงเป็น NHLs ชนิดที่พบได้มากที่สุดทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Non-Hodgkin's Lymphoma (Staging System)

ในการให้การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้น ระยะของโรค (Staging) เป็นข้อมูลที่สำคัญอีกอย่างที่ต้องใช้ในการตัดสินใจในการให้การรักษา ตลอดจนใช้ติดตามผลของการรักษา สำหรับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHLs นั้น มีการแบ่งระยะของโรคโดยใช้ระบบ Ann Arbor Staging System ซึ่งจะแบ่งโรคออกเป็น 4 ระยะตามตำแหน่งของโรคตามระบบต่อมน้ำเหลือง และนอกระบบต่อมน้ำเหลือง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งระยะของโรคตาม Ann Arbor Staging System

Stage I	One lymph node region
IE	One extralymphatic organ or site
Stage II	Two or more lymph node regions on the same side of diaphragm
IIE	One extralymphatic organ of site (localized) in addition to criteria for stage II
Stage III	Lymph nodes region on both sides of diaphragm
IIIE	One extralymphatic organ or site (localized) in addition to criteria for stage III
Stage IIIS	Spleen in addition to criteria for stage III
IIIES	Spleen and one extralymphatic organ or site (localized) in addition to criteria for stage III
Stage IV	One or more extralymphatic organ (diffuse of disseminated) with or without lymph node involvement

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง Non-Hodgkin's Lymphoma (Treatment)

การรักษามะเร็ง NHLs นั้น แบ่งตามการดำเนินของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีต่างๆ ซึ่งในแต่ละกลุ่มของโรคก็จะความแตกต่างกันออกไป สำหรับในกลุ่ม Low grade และ กลุ่ม High grade ที่ไม่ใช่ Immunoblastic subtype นั้น เนื่องจากพบได้น้อย และมีโอกาสรักษาให้หายขาดได้น้อยกว่าพวกที่เป็น Aggressive NHLs ดังนั้นจึงไม่ขอกล่าวในที่นี้

การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม Aggressive NHLs นั้น พบว่า ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างมาก ซึ่งพบว่า Aggressive NHLs นั้น เป็นมะเร็งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยาหลายชนิด ยาเคมีบำบัดรุ่นแรกที่ใช้ประกอบด้วยยา 4 ชนิด ซึ่งสามารถได้ complete remission ถึง ร้อยละ 45-55 และทำให้ผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคได้ถึงร้อยละ 30-35 ยารุ่นแรกที่มีการศึกษามากที่สุดและกำหนดให้เป็นยาสูตรที่ใช้รักษาเป็นมาตรฐาน คือ สูตร CHOP ซึ่งประกอบด้วยยา 4 ชนิด คือ Cyclophosphamide Doxorubicin , Oncovin และ Prednisolone ในเวลาต่อมา ได้มีการคิดค้นยารุ่นใหม่ๆ เป็นยารุ่นที่ 2 และ 3 ออกมา ซึ่งประกอบด้วยตัวยามากขึ้นเป็น 5 หรือ 6 ตัว แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาและผลข้างเคียงของยาสูตร CHOP และยารุ่นที่ 3 พบว่ายารุ่นที่ 3 นั้นมีผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนมากกว่า และรุนแรงกว่า โดยที่ไม่มีหลักฐานว่าผู้ป่วยมีผลการตอบสนองต่อยามากกว่าสูตร CHOP ดังนั้นในปัจจุบันยาสูตร CHOP จึงยังเป็นยาสูตรมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Aggressive NHLs

เนื่องจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Aggressive NHLs เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด และมีการรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมุ่งศึกษาเฉพาะใน Aggressive NHLs เท่านั้น โดยไม่รวมกลุ่ม Low grade และ High grade ที่นอกเหนือไปจากที่กล่าวแล้ว

การรักษาด้วยยาสูตร CHOP นั้น ผู้ป่วยจะได้รับยาทุก 21-28 วัน เป็นจำนวนทั้งหมด 6-8 ชุด ผลข้างเคียงจากการรักษาที่สำคัญคือ ทำให้เกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำจากการที่ยาเคมีบำบัดไปกดการทำงานของไขกระดูก ซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันไปตามผู้ป่วยแต่ละคน โอกาสที่จะเกิดภาวะ Neutropenia หลัง CHOP พบได้ร้อยละ 18-35 การที่มีภาวะ Neutropenia นอกจากจะทำให้การให้การรักษาผู้ป่วยต้องล่าช้าออกไปแล้วนั้น กรณีที่รุนแรงทำให้เม็ดโลหิตขาวนิวโทรฟิลต่ำมาก จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการมีไข้ติดเชื้อซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้หากได้รับการรักษาไม่ทัน แม้กระนั้นผู้ป่วยก็ยังมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ถึง ร้อยละ 17-32

การกดการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppression) และ การรักษาป้องกัน

การกดการทำงานของไขกระดูกนั้น เป็นผลข้างเคียงของการให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ Systemic ที่นับได้ว่าเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญและรุนแรงมากที่สุด และพบในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเกือบทุกชนิด จากการศึกษาการกดการทำงานของไขกระดูกทำให้การสร้างเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิลลดน้อยลง เป็นผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคของผู้ป่วยต่ำลง ทำให้เพิ่มโอกาสการติดเชื้อแทรกซ้อนมากขึ้น ซึ่งการติดเชื้อในขณะที่มีภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำนั้นจะมีความรุนแรงกว่าปกติ การติดเชื้อในขณะที่มีเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC) ต่ำกว่า 1.0×10^9 / ลิตร จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อที่รุนแรงมาก และจะยิ่งเพิ่มความรุนแรงมากขึ้นเมื่อ ANC ต่ำกว่า 0.5×10^9 / ลิตร เรียกว่า ภาวะ Febrile Neutropenia ซึ่งผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Febrile Neutropenia นั้น จะต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม นอกจากจะเป็นการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้นแล้ว ยังเป็นการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการรักษาด้วย

ความรุนแรงของการเกิดภาวะ Neutropenia นั้น มีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับและมีผลต่อสภาพไขกระดูกของผู้ป่วยตลอดจนยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งทำให้มีผลกระทบต่อการทำงานของไขกระดูกดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีจำนวนเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ทำให้ทนต่อยาเคมีบำบัดได้น้อยกว่า

2. ไขกระดูกที่มีการคุกคามของโรคหรือมีภาวะพังผืดในไขกระดูก

ทำให้เซลล์ในไขกระดูกลดลงจากการที่ถูกแทนที่และขัดขวางการแบ่งตัวของเซลล์ จากเซลล์โรคมะเร็งเองหรือการเกิดพังผืดที่เกิดขึ้น

3. การที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาเคมีบำบัด หรือได้รับการฉายรังสีมาก่อน หรือได้รับทั้งสองอย่าง

ทำให้เซลล์ไขกระดูกมีการทำงานแบ่งตัวลดลงเนื่องจากผลการของยาหรือรังสีที่มีผลการทำลายเซลล์ไขกระดูก

4. ภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ จะมีความต้านทานต่อภาวะ Neutropenia ได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการปกติ

5. ภาวะที่มีการบกพร่องในการทำงานของไต และ/ หรือตับ
เนื่องจากทั้ง 2 ภาวะเป็นภาวะสำคัญที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง ทำลาย หรือ ขับถ่ายยาเคมีบำบัดที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนั้น การที่มีความผิดปกติของอวัยวะดังกล่าวทำให้ขบวนการดังกล่าวไม่สามารถเกิดขึ้นได้ตามปกติ ซึ่งมีผลตามมาก็คือทำให้ผลของยาเคมีบำบัดที่มีต่อร่างกายเพิ่มมากขึ้น ทำให้การเกิดภาวะกวดการทำงานของไขกระดูกเพิ่มขึ้น

6. ภาวะ Performance status (PS)
จากรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ Performance status จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคสภาพความพร้อมทางร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งการที่ผู้ป่วยมี PS มากกว่าหรือเท่ากับ 2 นั้นจะสัมพันธ์กับโรคที่มีความรุนแรงหรือระยะที่มีการกระจายของโรคมมากกว่าผู้ป่วยที่มี PS น้อยกว่า 2 ทำให้ผู้ป่วยเกิด ผลข้างเคียงต่อการรักษามากขึ้นด้วย

ตารางที่ 3 แสดงอวัยวะทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง ทำลาย หรือ ขับถ่ายยาเคมีบำบัดในร่างกาย

Liver	Kidney
<p>M-AMSA</p> <p>Anthracyclines</p> <p>Antipurines</p> <p>Azathioprine</p> <p>Corticosteroids</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Cytosine arabinoside</p> <p>DTIC</p> <p>Dactinomycin</p> <p>Fluorouracil</p> <p>Hexamethylmelamine</p> <p>Mitomycin C</p> <p>Vinblastine</p> <p>Vincristine</p>	<p>Alkylators</p> <p>Antipurines</p> <p>Azacytidine</p> <p>Bleomycin</p> <p>Chlorozotocin</p> <p>Cisplatin</p> <p>Cytosine arabinoside</p> <p>Etoposide</p> <p>Hydroxyurea</p> <p>Methotrexate</p> <p>Nitrosoureas</p> <p>Procarbazine</p> <p>Streptozotocin</p>

การป้องกันการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia นั้นทำได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น การลดขนาดของยาเคมีบำบัด การเลื่อนกำหนดการให้ยาชุดต่อไปออกไป ซึ่งวิธีดังกล่าวอาจทำให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง ในปัจจุบัน มีการค้นพบยาตัวใหม่ที่เรียกว่า Hemopoietic Growth Factors (HGFs) ทั้งชนิด Human recombinant G-CSF และ GM-CSF ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิตขาว ช่วยเพิ่มการสร้างเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิล จากการศึกษาผลของ HGFs โดย Double blind ,placebo-controlled clinical trial พบว่า HGFs สามารถลดทั้งความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดภาวะ Neutropenia ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Febrile Neutropenia และ จำนวนวันในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตลอดจนค่ายาปฏิชีวนะที่ใช้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในปัจจุบัน ยาดังกล่าวยังมีราคาแพงอยู่ และผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเท่านั้นที่จะเกิดภาวะ Neutropenia รุนแรงจนถึงขั้นเกิดภาวะ Febrile Neutropenia ดังนั้น การใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยทุกราย จึงเป็นการสิ้นเปลืองโดยเฉพาอย่างยิ่งในรายที่มีโอกาสเกิดภาวะ Febrile Neutropenia น้อย การเลือกใช้ HGFs มีข้อแนะนำให้เลือกใช้ในผู้ป่วยกรณีต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ Febrile Neutropenia มากกว่าร้อยละ 40
2. ผู้ป่วยมีประวัติเคยเข้ารับการรักษาภาวะ Febrile Neutropenia ในโรงพยาบาลจากยาเคมีบำบัดแบบเดียวกันและขนาดยาเท่ากัน
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคทางอายุรกรรมที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia มากขึ้น เช่น อายุมาก

จะเห็นได้ว่าเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูง จึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อช่วยในการตัดสินใจก่อนให้การรักษา และให้การป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ที่ใช้เป็นมาตรฐานในการคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว จากการศึกษาและรายงานจากต่างประเทศก่อนหน้านี้ ได้มีการศึกษาย้อนหลังที่รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะ Febrile Neutropenia ว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง หรือการกระจายของยาเคมีบำบัดในร่างกาย แต่เป็นเพียงรายงานย้อนหลังและไม่มีการใช้สถิติมาช่วยในการคำนวณ จึงกล่าวได้ว่ายังไม่มีเกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน