

ความสัมพันธ์ของดัชนีการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดต่อพยากรณ์ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอน
ฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Association of Endothelial Activation and Stress Index and Prognosis of Diffuse Large
B 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 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ของดัชนีการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดต่อ พยากรณ์ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ ชนิดตัวใหญ่
โดย	นายรณกฤต ทัพหกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กฤษฎา วุฒิการณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเดิมชัย คงคำ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กฤษฎา วุฒิการณ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงสุดารัตน์ สติธรรมนิตย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เอกพันธ์ ครุพงศ์)

รณกฤต ทัพพกุล : ความสัมพันธ์ของดัชนีการกระตุ้นเซลล์เยื่อหลอดเลือดต่อพยากรณ์ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่. (Association of Endothelial Activation and Stress Index and Prognosis of Diffuse Large B Cell Lymphoma) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.กฤษฎา วุฒิการณ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของดัชนีการกระตุ้นหลอดเลือด (endothelial activation and stress index, EASIX) ต่อพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับบริสุทธิแมบ

วิธีการวิจัย เป็นการศึกษาโดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL อายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับบริสุทธิแมบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนมกราคม 2555 และเดือนธันวาคม 2565 โดยเก็บข้อมูลทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลทางพยาธิวิทยาจากเวชระเบียน ค่า EASIX ค่าความจากรีเอตินีน (serum creatinine) แล็กเตทไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase, LDH) และระดับเกล็ดเลือด มีการเก็บข้อมูลการดำเนินโรคในรูปแบบของอัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิต และใช้การวิเคราะห์ Cox proportional hazards เพื่อประเมินผลของ EASIX ต่อการดำเนินโรค

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 323 คน ค่ามัธยฐานของ EASIX เท่ากับ 1.00 (พิสัย 0.17-136.94) และเมื่อใช้ receiver operating characteristic curve จะได้ค่า cutoff ของ EASIX ที่เหมาะสมเท่ากับ 1.07 จำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่ม EASIX ต่ำ (174 คน, ร้อยละ 53.9) และกลุ่ม EASIX สูง (149 คน, ร้อยละ 46.1) ผู้ป่วยกลุ่ม EASIX สูงมีระยะของโรคที่สูงกว่า มีก้อนขนาดใหญ่มากกว่า มี ECOG performance status ที่แย่กว่า และยังสัมพันธ์กับความเสียหายของโรคที่มากกว่าประเมินโดยลักษณะทางคลินิก นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่ม EASIX สูงมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม EASIX ต่ำ (ร้อยละ 94.5 เทียบกับร้อยละ 88.0, $p=0.034$) จากการติดตามผู้ป่วยด้วยระยะเวลามัธยฐานเท่ากับ 34.6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นซ้ำ 79 คน และเสียชีวิต 96 คน ผู้ป่วยกลุ่ม EASIX สูงมีอัตราการรอดโรคที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 53.4 เทียบกับร้อยละ 81.5 ที่ 2 ปี, $p<0.001$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 64.4 เทียบกับร้อยละ 88.7 ที่ 2 ปี, $p<0.001$) จากการวิเคราะห์แบบพหุปัจจัยพบว่า ปัจจัยอายุมาก โรคที่มีก้อนขนาดใหญ่ ระดับ performance status ที่ไม่ดี และค่า EASIX สูง มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง

สรุป ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ค่า EASIX สูงสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ไม่ดี อนึ่ง ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น เพื่อยืนยันประโยชน์ของ EASIX ในแง่ความสามารถในการพยากรณ์โรคและการจำแนกผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470097330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: EASIX, Endothelial activation and stress index, Diffuse large B-cell lymphoma, Prognosis, Outcome

Ronakrit Thanhakun : Association of Endothelial Activation and Stress Index and Prognosis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. Advisor: Asst. Prof. Kitsada Wudhikarn

Objective: To evaluate the prognostic implication of endothelial activation and stress index (EASIX) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) receiving immunochemotherapy.

Methods: This is a single center study enrolling adult patients with newly diagnosed DLBCL receiving immunochemotherapy at the King Chulalongkorn Memorial hospital between January 2013 and December 2022. Clinicopathological data were abstracted from the electronic medical record. EASIX score was calculated using serum creatinine, lactate dehydrogenase and platelet according to the original report. Survival outcomes including progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed. Cox proportional hazards analysis was performed to explore the impact of EASIX on survival outcomes.

Results: A total of 323 patients were included in the study. The median EASIX was 1.00 (range, 0.17-136.94). Using the receiver operating characteristic curve analysis, the optimal EASIX cutoff was 1.07 stratifying patients into the low EASIX (n=174, 53.9%) and high EASIX (n=149, 46.1%) groups. Patients with high EASIX score presented with a significantly higher proportion of advanced stage, bulky disease, and impaired performance status. High EASIX was also associated with high-risk disease as determined by conventional clinical index. Of patients with evaluable response, patients with high EASIX had a significantly lower response rate than those with low EASIX (94.5% vs. 88.0%, $p=0.034$). After a median follow up of 34.6 months, 79 relapsed and 96 had died. Patients with high EASIX had a worse PFS (2-year PFS 53.4% vs. 81.5%, $p<0.001$) and OS (2-year OS 64.4% vs. 88.7%, $p<0.001$) than patients with low EASIX. Multivariate analysis revealed that older age, bulky disease, impaired performance status, and high EASIX were associated with an unfavorable OS.

Conclusion: In DLBCL, a high EASIX score is associated with an unfavorable outcome. Further studies in larger patient cohorts are warranted to validate its prognostic implication as a simple tool to identify high-risk patients.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตาากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กฤษฎา วุฒิการณ์ ซึ่งเป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ Prof. Steven John Kerr จากฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้ให้คำปรึกษาทางสถิติ และขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ได้เข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้

รณกฤต ทัพหกุล



สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดการวิจัย.....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	4
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 อัตราการรอดชีวิต และการประเมินพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลส์ชนิดตัวใหญ่.....	5

2.2	ภาวะ endothelial dysfunction และภาวะการอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	5
2.3	Endothelial activation stress index (EASIX).....	6
2.4	หลักฐานเชิงประจักษ์ของดัชนี EASIX	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....		8
3.1	รูปแบบการวิจัย	8
3.2	ประชากร (Population) และตัวอย่าง (sample).....	8
3.3	การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	9
3.4	วิธีดำเนินการวิจัย.....	9
3.5	การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	11
3.6	การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data analysis).....	12
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....		14
4.1	ประชากรที่นำมาศึกษา	14
4.2	ข้อมูลดัชนีการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (EASIX).....	14
4.3	การตอบสนองต่อการรักษา.....	18
4.4	อัตราการปลอดโรค (progression-free survival) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival)	19
4.5	ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิต.....	24
4.6	การเปลี่ยนแปลงของ EASIX ระหว่างการรักษา	26
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....		28
5.1	อภิปรายผล.....	28
5.2	ข้อดีของการศึกษานี้.....	29
5.3	ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	30
5.4	สรุปผล.....	30
5.5	ข้อเสนอแนะ	30

บรรณานุกรม.....	31
ประวัติผู้เขียน.....	35



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมงานวิจัย และจำแนกตาม EASIX.....	15
ตารางที่ 2 การตอบสนองต่อการรักษาจำแนกตาม EASIX.....	18
ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการปลอดโรค	24
ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต	25



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบความคิดการวิจัย	4
รูปที่ 2 แผนผังการดำเนินการเก็บข้อมูล.....	11
รูปที่ 3 time-dependent receiving operator characteristic curve ของ EASIX ในการทำนาย อัตราการรอดชีวิต	17
รูปที่ 4 แผนภูมิ Sankey จำแนกผู้ป่วยตามดัชนี IPI, R-IPI, NCCN-IPI และ EASIX.....	17
รูปที่ 5 แผนภูมิแสดงร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามการตอบสนองและ EASIX	19
รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด	20
รูปที่ 7 อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำแนกตาม EASIX.....	21
รูปที่ 8 อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคจำแนกตาม EASIX.....	22
รูปที่ 9 การวิเคราะห์อัตราการตายของกลุ่มย่อยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม EASIX สูงและกลุ่ม EASIX ต่ำ.....	23
รูปที่ 10 EASIX ก่อนการรักษา ก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 4 และหลังสิ้นสุดการรักษา.....	27

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (Diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (Non-Hodgkin lymphoma) ที่พบมากที่สุด⁽¹⁾ โดยเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 31-40 ของมะเร็งชนิดต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน สำหรับประเทศไทยมะเร็งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินประมาณ 10.2 คนต่อแสนประชากร โดยมีสัดส่วนร้อยละ 58-67 เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่^(2, 3) ปัจจุบันการรักษามาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ เป็นการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาริทูซิแมบ (rituximab) ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อซีดี 20 (anti-CD20 monoclonal antibody) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดังกล่าวมี median overall survival โดยเฉลี่ยที่ 124 เดือน⁽⁴⁾

อย่างไรก็ตามมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่มีพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันออกไปได้มากในผู้ป่วยแต่ละราย การศึกษาจำนวนมากศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ทั้งปัจจัยทางคลินิก ชีวโมเลกุลของเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และความผิดปกติทางพันธุกรรม เพื่อใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเมื่อแรกเริ่มการวินิจฉัยตัวอย่างเช่น ดัชนีพยากรณ์โรค International Prognostic Index (IPI)⁽⁵⁾ ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมาเป็นระยะเวลาอันยาวนาน หรือความผิดปกติร่วมของรหัสพันธุกรรม *cMYC* และ *BCL-2* ที่เรียกว่า double hit lymphoma^(6, 7) เป็นต้น ซึ่งการประเมินพยากรณ์โรคได้อย่างแม่นยำมีความสำคัญ ทั้งในแง่การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย ตลอดจนมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสม ความพยายามในการหาเครื่องมือในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นหนึ่งในหัวข้อการวิจัยที่มีผู้สนใจเป็นวงกว้าง

ดัชนี EASIX (Endothelial activation stress index) เป็นดัชนีหนึ่งที่ใช้ประเมินภาวะ endothelial dysfunction⁽⁸⁾ โดยคำนวณจากค่า serum lactate dehydrogenase (LDH), serum creatinine และเกล็ดเลือด โดยองค์ประกอบในการคำนวณหาดัชนี EASIX นั้นเป็นตัวสะท้อนทางอ้อมถึงภาวะการอักเสบ ซึ่งอาจสัมพันธ์กับลักษณะทางชีวภาพที่รุนแรงของเซลล์มะเร็ง ซึ่งอาจก่อให้เกิดการกระตุ้นภาวะอักเสบในร่างกาย นอกจากนี้ยังเป็นตัวชี้วัดทางอ้อมของปริมาณเซลล์มะเร็ง

ในร่างภายใต้ข้อนี้ จากการศึกษาพบว่าดัชนี EASIX สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia) (9) ผู้ป่วยโรคความผิดปกติของไขกระดูก (myelodysplastic syndrome; MDS) กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (10) และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (8, 11) และแพทย์ผู้รักษาสามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคดังกล่าวได้โดยใช้ดัชนี EASIX อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างดัชนี EASIX กับอัตราการรอดชีวิตระยะต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่

เนื่องจากมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่เป็นมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองชนิดที่พบมากที่สุดในประเทศไทย และมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองกับการอักเสบของหลอดเลือด (12) ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาความสัมพันธ์ของ EASIX กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับบริทูซิแมบ จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้

1.2 คำถามของการวิจัย

1.2.1 คำถามหลักของการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับบริทูซิแมบ ที่มีดัชนี EASIX สูง ณ เวลาที่เริ่มวินิจฉัย จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนี EASIX ต่ำหรือไม่

1.2.2 คำถามรองของการวิจัย

- ดัชนี EASIX ในผู้ป่วยมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่จะมีค่าต่ำลงระหว่างการรักษาหรือไม่
- ดัชนี EASIX สัมพันธ์กับพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อม่อน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่แบ่งตามกลุ่มความเสี่ยงจำแนกตามลักษณะทางคลินิก (IPI, R-IPI และ NCCN-IPI) และตามกลุ่มความเสี่ยงจำแนกตามลักษณะทางชีวภาพ (การกลายพันธุ์ของยีน c-MYC และ BCL2) หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความสามารถของดัชนี EASIX ณ เวลาที่เริ่มวินิจฉัย ในการทำนายพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของดัชนี EASIX เมื่อแรกเริ่มวินิจฉัยกับอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่จำแนกตามกลุ่มความเสี่ยงของดัชนี IPI
- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของดัชนี EASIX ที่เปลี่ยนแปลงไปตามช่วงเวลา (ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบและเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในรอบสุดท้าย) กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

1.4.1 สมมติฐานหลัก

ค่าดัชนี EASIX ณ เวลาที่เริ่มวินิจฉัย สัมพันธ์และสามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ได้ โดยกลุ่มที่มีดัชนี EASIX สูง (มากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50) มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่มีดัชนี EASIX ต่ำ (น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50) ประมาณร้อยละ 50

1.4.2 สมมติฐานรอง

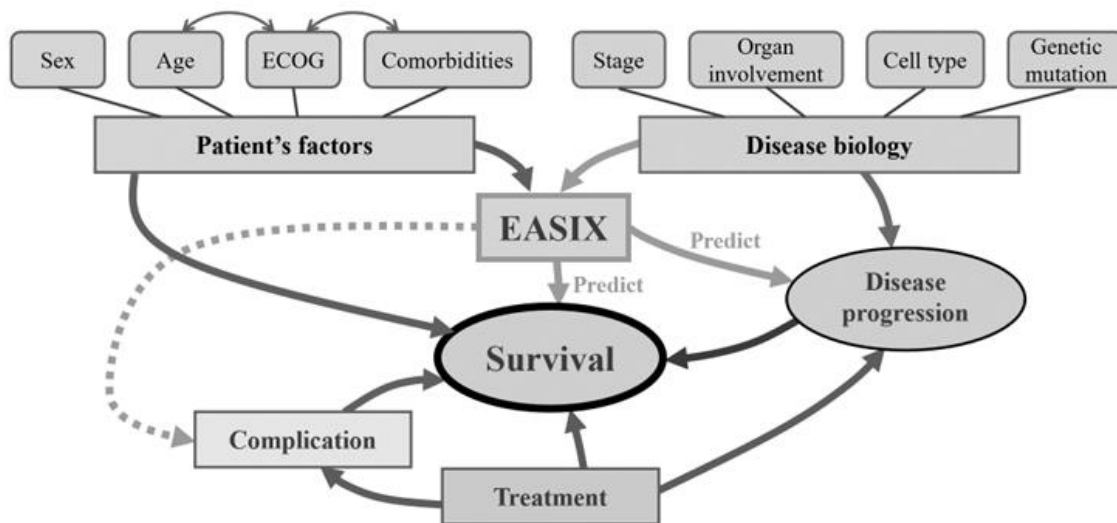
การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนี EASIX ตามช่วงเวลามีความสัมพันธ์และสามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ได้

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

1.6 กรอบความคิดการวิจัย

รูปที่ 1 กรอบความคิดการวิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- ผู้ป่วยที่มีดัชนี EASIX สูง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีดัชนี EASIX มากกว่าหรือเท่ากับค่า cutoff ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา
- ผู้ป่วยที่มีดัชนี EASIX ต่ำ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีดัชนี EASIX น้อยกว่าค่า cutoff ของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา

1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

- ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างดัชนี EASIX กับอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab
- สามารถใช้ดัชนี EASIX ช่วยในการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยภายหลังการรักษา

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอาจมีไม่เพียงพอต่อความต้องการ อาจแก้ไขได้โดยการประชาสัมพันธ์ให้แพทย์ผู้รักษาทราบโดยทั่วถึง เพื่อให้ผู้ป่วยรับทราบและเข้าร่วมวิจัยมากขึ้น รวมถึงอาจขยายเวลาโครงการวิจัยในการรวบรวมกลุ่มตัวอย่าง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 อัตราการรอดชีวิต และการประเมินพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่มีการดำเนินโรคเร็ว การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin และ prednisolone ร่วมกับ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 monoclonal antibody (R-CHOP) นับเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน^(1, 13, 14) มีการศึกษาอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานด้วย R-CHOP พบว่าอัตราการรอดชีวิตมัธยฐานเท่ากับ 124 เดือน⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยอาจมีความแตกต่างกันได้มาก มีดัชนีพยากรณ์โรคหลายดัชนีที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วย ซึ่งสามารถใช้ทำนายผลการรักษาได้เบื้องต้นเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย เช่น International Prognostic Index (IPI), Revised IPI (R-IPI), National Comprehensive Cancer Center (NCCN)-IPI เป็นต้น ทั้งนี้เมื่อพิจารณาอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จำแนกตาม Revised International Prognostic Index (R-IPI) risk group พบว่าในกลุ่มพยากรณ์โรคดีมาก, พยากรณ์โรคดี และพยากรณ์โรคแย่ มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 96, 73 และ 51 ตามลำดับ สำหรับข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 48.8⁽²⁾

2.2 ภาวะ endothelial dysfunction และภาวะการอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

เซลล์บุผนังหลอดเลือด (Endothelial cells) มีบทบาทในการควบคุมการไหลของเลือด ความสามารถในการกรองผ่านของผนังหลอดเลือด รวมถึงกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดสังเคราะห์สารหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือด เช่น prostacyclin, nitric oxide, von Willebrand Factor (vWF), thrombomodulin, tissue plasminogen activator inhibitor และ protein S เมื่อมีการบาดเจ็บต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือด จึงมีการเปลี่ยนแปลงของระดับสารดังกล่าว มีการกระตุ้นสารอักเสบ การกระตุ้นเกล็ดเลือด ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ และอาจทำให้เกิดภาวะ thrombotic microangiopathy ตามมา⁽¹⁵⁾

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาศัยปัจจัยหลายอย่างในการขยายขนาด มีหลัการกระตุ้นการสร้าง หลอดเลือด (proangiogenic factor) จากเซลล์มะเร็งเองทำให้เซลล์มะเร็งโตและขยายขนาดขึ้น เซลล์มะเร็งมีปฏิสัมพันธ์กับเซลล์แวดล้อม (tumor microenvironment) กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งมีการ แบ่งตัวเพิ่มจำนวนรวดเร็วขึ้น นอกจากนี้ กระบวนการอักเสบมีส่วนสำคัญต่อการเติบโตและการ ตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง⁽¹²⁾ มีการศึกษาแบบย้อนหลังของ Wang, *et al.*⁽¹⁶⁾ พบว่า Systemic immune-inflammation index (SII) ซึ่งคำนวณจากระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิว โทรฟิล เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ และเกล็ดเลือด สามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ได้ดี

2.3 Endothelial activation stress index (EASIX)

เนื่องจากภาวะ endothelial dysfunction สามารถทำให้เกิดภาวะ thrombotic microangiopathy ตามมาได้ จึงทำให้ตรวจพบค่า serum LDH ที่สูงขึ้น เกล็ดเลือดที่ต่ำลง และ ค่า serum creatinine ที่สูงขึ้นจากการทำงานของไตที่ผิดปกติ EASIX (Endothelial activation and stress index) เป็นดัชนีที่ใช้ในการประเมินภาวะ endothelial dysfunction⁽⁸⁾ โดยคำนวณจาก ผลคูณของค่า serum creatinine กับ serum LDH หารด้วยเกล็ดเลือด

$$\text{EASIX} = \text{serum creatinine (mg/dL)} \times \text{serum LDH (U/L)} \div \text{platelet number (10}^9\text{/L)}$$

นอกเหนือจากการสะท้อนถึงการกระตุ้นเซลล์บุผิวหลอดเลือดแล้ว องค์ประกอบที่ใช้ในการ พิจารณาดัชนี EASIX เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่สามารถใช้เป็นตัวสะท้อนทางอ้อมถึง ปริมาณ และอัตราการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้

2.4 หลักฐานเชิงประจักษ์ของดัชนี EASIX

- การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ของ Luft, *et al.*⁽⁸⁾ พบว่า ในผู้ป่วยที่เข้า รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น ค่าดัชนี EASIX สามารถทำนายอัตราการ รอดชีวิตได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนปลูกถ่ายชนิดลดความเข้มข้น (reduced-intensity conditioning) โดยค่าดัชนี EASIX ที่เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า จะมีอัตราการ เสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 16
- การศึกษาของ Newas, *et al.*⁽¹¹⁾ พบว่า ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากเซลล์ต้น กำเนิดจากผู้อื่น การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนี EASIX ตามช่วงเวลาสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต

ที่ไม่ได้เกิดจากโรคกลับเป็นซ้ำ (non-relapsed mortality) โดยมีค่าดัชนีความสอดคล้องสูงสุด เท่ากับ 0.85 ในช่วง 180-210 วันหลังปลูกถ่ายไขกระดูก

- การศึกษาแบบ retrospective study ของ Song, *et al.*⁽⁹⁾ พบว่า ค่าดัชนี EASIX สามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย multiple myeloma ได้ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าลอการิทึมสองของค่าดัชนี EASIX สูงกว่า 1.87 ในวันที่วินิจฉัย มีค่ามัธยฐานของอัตราการมีชีวิตรอด น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าลอการิทึมสองของค่า EASIX ต่ำกว่า 1.87 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39.1 เดือน และ 67.2 เดือนตามลำดับ)
- การศึกษาแบบ retrospective study ของ Merz, *et al.*⁽¹⁰⁾ พบว่าค่าดัชนี EASIX สามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่เป็น MDS กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ได้ โดยมี hazard ratio ของอัตราการรอดชีวิตลดลง 1.43 เท่า ต่อค่าดัชนี EASIX ที่เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า แต่ค่าดัชนี EASIX ไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย MDS กลุ่มความเสี่ยงสูง

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบสังเกตข้อมูลกลุ่มย้อนหลัง (retrospective observational study) เป็นหลัก ร่วมกับการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective observational study)

3.2 ประชากร (Population) และตัวอย่าง (sample)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- 1) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจกินปีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (diffuse large B cell lymphoma) โดยผลทางพยาธิวิทยาตามเกณฑ์ของ WHO classification 2017 ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม 2555 ถึงเดือนธันวาคม 2565
- 2) มีอายุ 18-80 ปี
- 3) ผู้ป่วยได้รับหรือจะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ร่วมกับ rituximab (R-chemotherapy)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- 1) ไม่มีข้อมูลที่สามารถคำนวณดัชนี EASIX ณ วันที่วินิจฉัย หรือก่อนให้ยาเคมีบำบัด
- 2) ผู้ป่วย primary CNS lymphoma, primary mediastinal lymphoma, และ primary cutaneous lymphoma
- 3) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่ม CHOP-like ร่วมกับบริสุทธิแมม
- 4) ผู้ป่วยที่เป็น end-stage renal disease ที่ได้รับการทำ hemodialysis หรือ peritoneal dialysis

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ขนาดตัวอย่างคำนวณได้จากวิธีของ Freedman⁽¹⁷⁾ ดังนี้

$$N = \frac{2d}{2 - P_1 - P_2} \quad \text{โดยที่ } d = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \left(\frac{1 + \theta}{1 - \theta} \right)^2 \quad \text{และ } \theta = \frac{\ln P_1}{\ln P_2}$$

เมื่อ α คือ ค่าความน่าจะเป็นที่จะปฏิเสธสมมติฐานว่างที่เป็นจริง (type I error)

β คือ ค่าความน่าจะเป็นที่จะไม่ปฏิเสธสมมติฐานว่างที่เป็นเท็จ (type II error)

Z_α คือ ค่า z-score ของ α ตามพื้นที่ใต้โค้งการกระจายปกติ

Z_β คือ ค่า z-score ของ β ตามพื้นที่ใต้โค้งการกระจายปกติ

d คือ จำนวนของเหตุการณ์ที่ต้องเกิดขึ้นในการศึกษา

P_1 คือ ค่า Survival rate ของกลุ่มที่มีค่า EASIX สูง (กลุ่มที่มีค่า EASIX สูง กล่าวคือ มากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ที่ 50)

P_2 คือ ค่า Survival rate ของกลุ่มที่มีค่า EASIX ต่ำ (กลุ่มที่มีค่า EASIX ต่ำ กล่าวคือ น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 50)

q คือ Hazard ratio ของกลุ่มตัวอย่างที่สนใจ (กลุ่มที่มีค่า EASIX สูงเทียบกับกลุ่มที่มีค่า EASIX ต่ำ)

เมื่อกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.2$ จะได้ค่า $Z_\alpha = 1.96$ และ $Z_\beta = 0.8416$ และเมื่อกำหนด $P_1 = 0.5$, $P_2 = 0.7$ จะคำนวณ q ได้เท่ากับ 1.96 เท่า และสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้เท่ากับ 192 คน

3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลโดยแบบบันทึกข้อมูล ผลลัพธ์ที่วัด ได้แก่ อัตราการรอดชีวิต (overall survival) อัตราการปลอดโรค (progression free survival) และอัตราการตอบสนองจากการรักษา (response rate)

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

3.4.1 กลุ่มการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง

1. สำหรับการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ผู้วิจัยใช้วิธีการสืบค้นจากเวชระเบียนย้อนหลัง โดยสืบค้นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินปีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ จาก ICD-10 ด้วยรหัส C83.3 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2555 จนถึง 31 สิงหาคม 2564

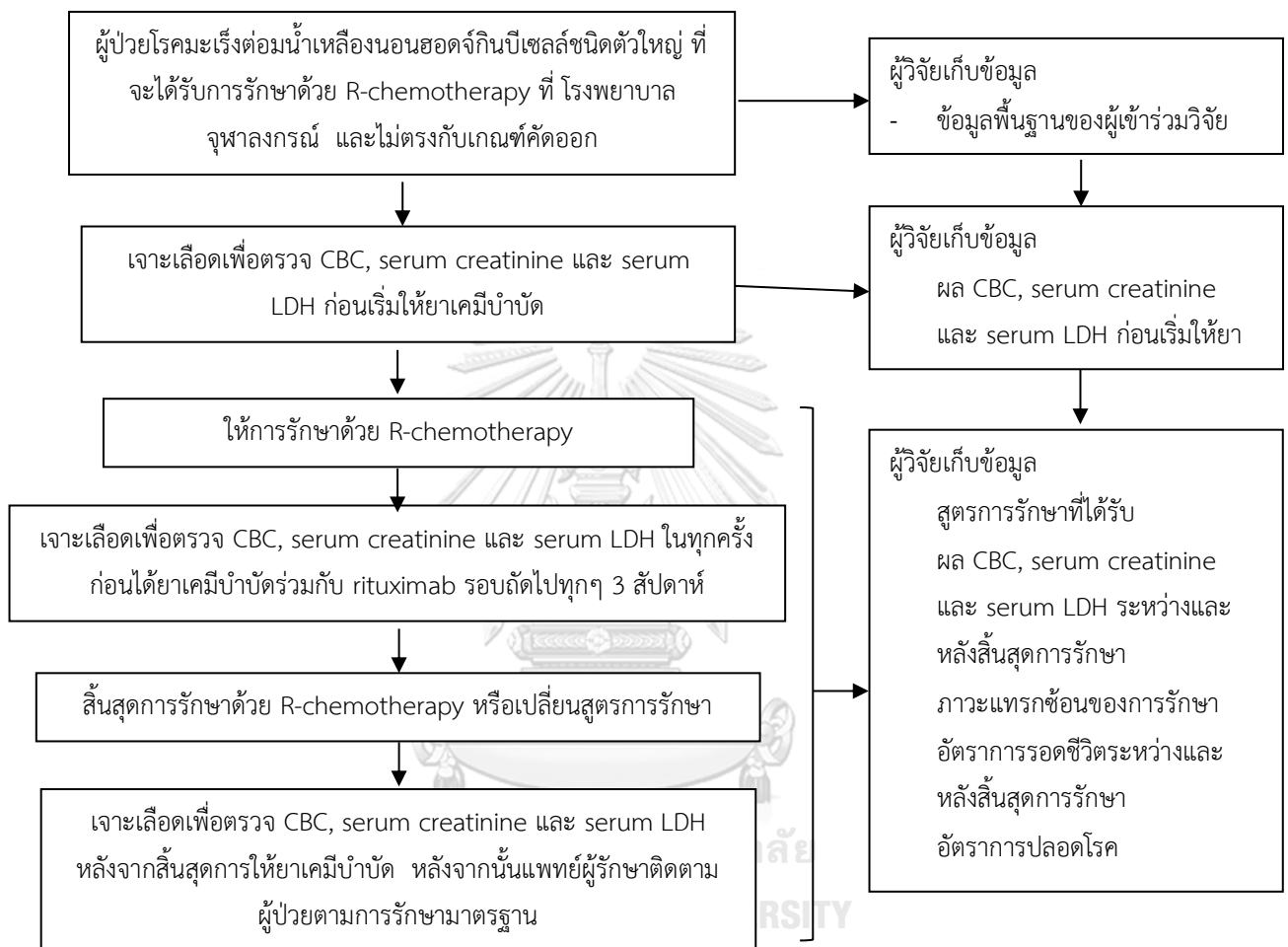
2. เมื่อได้รายชื่อผู้ป่วย ผู้วิจัยทำการสืบค้นประวัติการให้ยาเคมีบำบัดและ rituximab รายบุคคล ตลอดจนผล CBC, serum creatinine และ serum LDH ที่เจาะก่อน ระหว่าง และหลังให้การรักษา
3. ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มการรักษามาก่อน แต่การรักษายังไม่สิ้นสุด ผู้วิจัยจะดำเนินการวิจัยจะเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนนับตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยจนถึงการรักษาปัจจุบัน และเก็บข้อมูลต่อโดยดำเนินการเหมือนกลุ่มการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าซึ่งจะกล่าวถัดไป โดยมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนเสมอ
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะอยู่ในโครงการวิจัยเป็นเวลา 15 เดือนหรือจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2565 (ขึ้นกับว่าระยะเวลาใดถึงก่อน)

3.4.2 กลุ่มการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

1. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกรายจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของโครงการวิจัย และต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) จากผู้เข้าร่วมงานวิจัย โดยผู้เข้าร่วมงานวิจัยสามารถออกจากงานวิจัยได้ทุกเมื่อหากไม่ต้องการเข้าร่วมงานวิจัยต่อ
2. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับ complete blood count (CBC), serum creatinine และ serum LDH ก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรก ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ทำการเจาะเป็นประจำเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย และก่อนการรับยาเคมีบำบัด โดยมีได้เป็นการเจาะเลือดเพิ่มเติม
3. แพทย์ผู้รักษานัดผู้เข้าร่วมงานวิจัยอย่างน้อยทุก 3 สัปดาห์ตามรอบของการให้ยาเคมีบำบัด โดยมีการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับ CBC, serum creatinine และ serum LDH ทุกๆ 3 สัปดาห์ก่อนให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละครั้ง โดยเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ตรวจก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (มิได้มีการเจาะเลือดเพิ่มเติม)
4. แพทย์ผู้รักษาให้การรักษานผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ และสามารถหยุดหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาได้ตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์
5. ภายหลังสิ้นสุดการรักษา แพทย์ผู้รักษาเจาะเลือดตรวจระดับ CBC, serum creatinine และ serum LDH หลังจากนั้นแพทย์ผู้รักษาติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องตามมาตรฐานการรักษา โดยในกรณีที่โรคสงบ ติดตามอย่างน้อยทุก 3-6 เดือน

6. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะอยู่ในโครงการวิจัยเป็นเวลา 15 เดือนหรือจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2565 (ขึ้นกับว่าระยะเวลาใดถึงก่อน)

รูปที่ 2 แผนผังการดำเนินการเก็บข้อมูล



3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโดยการสืบค้นข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยที่ถูกบันทึกในเวชระเบียนของโรงพยาบาล ได้แก่ข้อมูลดังต่อไปนี้

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ขนาด ระยะ ผลพยาธิวิทยา และผลตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการ
- ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยาเคมีบำบัด ระยะเวลาหรือจำนวนครั้งในการให้ยาเคมีบำบัด

- ค่าดัชนี EASIX ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษา และภายหลังการรักษา
- การดำเนินโรคของผู้เข้าร่วมวิจัย ภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคและจากการรักษา การเสียชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data analysis)

- วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าวิจัยโดยใช้สัดส่วน (proportion) สำหรับ categorical data และใช้ค่า mean หรือ median สำหรับ continuous data และใช้การทดสอบ Chi square ในการเปรียบเทียบความแตกต่าง
- วิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตใช้วิธี Kaplan Meier survival analysis และใช้การทดสอบ Log-rank test ในการเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยเปรียบเทียบระหว่างค่า EASIX สูง และ EASIX ต่ำ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง EASIX กับดัชนีที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ IPI, R-IPI และ NCCN-IPI ในแง่ของการทำนายพยากรณ์ของโรค
- การคำนวณค่าความไว และความจำเพาะของดัชนีพยากรณ์โดยอาศัยวิธีทางสถิติ Receiver Operating Characteristic ที่พิจารณาจาก area under ROC curve
- การตรวจเพื่อประเมินความแม่นยำ ความเที่ยงตรงโดยการตรวจด้วยวิธี Sensitivity analysis เช่น Bootstrapping technique
- ใช้การวิเคราะห์แยกตามปัจจัยต่างๆที่อาจมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคโดยการทำ Subgroup analysis โดยแบ่งตามลักษณะทางชีวภาพของโรค ได้แก่ ระยะของโรค ชนิดของเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยา ความผิดปกติทางพันธุกรรม (การแสดงออกของโปรตีน c-MYC, BCL-2)
- ใช้การวิเคราะห์ univariate analysis เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ EASIX, ปัจจัยทางคลินิก, ปัจจัยทางพยาธิวิทยาต่อพยากรณ์โรค ตลอดจนวิเคราะห์ multivariate analysis ความสัมพันธ์ของ EASIX ต่อพยากรณ์โรคโดยมีการควบคุมปัจจัยทางคลินิก เช่น อายุ ECOG performance status โรคประจำตัว และปัจจัยทางชีวภาพของโรค เช่น การแสดงออกของโปรตีน BCL-2 และ c-MYC

ในกรณีที่ข้อมูลที่เกี่ยวข้องมีความไม่สมบูรณ์ จะมีการจัดการกับข้อมูลดังกล่าว ดังนี้

- หากขาดข้อมูล EASIX ก่อนเริ่มต้นการรักษา จะตัดข้อมูลดังกล่าวออกจากการวิเคราะห์ (excluded)
- หากขาดข้อมูล EASIX ระหว่างและสิ้นสุดการรักษา จะใช้วิธี Multiple imputation ในการจัดการกับข้อมูลสูญหาย
- หากขาดข้อมูลอื่นๆ จะใช้วิธี Pairwise deletion



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

จากการเก็บรวบรวมข้อมูล มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่เข้าร่วมงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้าและไม่ตรงกับเกณฑ์คัดออกทั้งหมด 323 คน โดยมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 64.2 ปี [ค่าระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range, IQR), 55.3-77.3 ปี] และมีผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 198 คน (ร้อยละ 61.3) จากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะที่ 3-4 จำนวน 167 คน (ร้อยละ 61.7) มี ECOG performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 2 จำนวน 63 คน (ร้อยละ 19.5) และมีผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk) ตามการประเมินด้วยดัชนี IPI จำนวน 65 คน (ร้อยละ 20.1) เมื่อพิจารณาข้อมูลทางพยาธิวิทยาพบว่า เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งของผู้ป่วยเป็นชนิด non-germinal center จำนวน 177 คน (ร้อยละ 54.8) และมีการแสดงออกทางพยาธิวิทยาเป็น MYC-BCL2 double expressor จำนวน 117 คน (ร้อยละ 36.2) ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยาปฏิชีวนะโดยมีค่ามัธยฐานของจำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัดเท่ากับ 6 รอบ (IQR, 6-6) (ตารางที่ 1)

4.2 ข้อมูลดัชนีการกระตุ้นเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือด (EASIX)

ค่ามัธยฐานของ EASIX ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 1.0045 (พิสัย, 0.1707-136.9440) และมีค่าลอการิทึมฐานสองเท่ากับ 0.0065 (พิสัย, -2.5505-7.0974) เมื่อใช้ time-dependent receiving operator characteristic curve (ROC) ในการหาค่า cutoff ของ EASIX เพื่อทำนายอัตราการรอดชีวิต พบว่าพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.675 (95% confidence interval, 0.610-0.740) (รูปที่ 3) และเมื่อพิจารณาค่า cutoff ของ EASIX จาก ROC curve พบว่า ค่า cutoff ที่เหมาะสมเท่ากับ 1.07 โดยมีค่าความไวและความจำเพาะในการทำนายอัตราการรอดชีวิต เท่ากับร้อยละ 69.5 และ 61.8 ตามลำดับ

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามค่า cutoff ของ EASIX จะสามารถจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่ม EASIX ต่ำ จำนวน 174 คน (ร้อยละ 53.9) และกลุ่ม EASIX สูงจำนวน 149 คน (ร้อยละ 46.1) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่ม EASIX ต่ำ และ EASIX สูง พบว่าในกลุ่ม EASIX สูง มีระยะของโรคสูงกว่า มีความเสี่ยงของโรคประเมินโดยดัชนี IPI มากกว่า มี ECOG performance

status ที่แย่กว่า และมีภาวะลิมโฟดอดต้นจากมะเร็งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาลักษณะทางพยาธิวิทยาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม EASIX ต่ำ และ EASIX สูง พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง และการแสดงออกของ MYC และ BCL2 ใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 1) แต่ในกลุ่ม EASIX สูงมี MYC และ BCL2 gene rearrangement ที่มากกว่ากลุ่ม EASIX ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ (6 คนในกลุ่ม EASIX สูง และ 0 คนในกลุ่ม EASIX ต่ำ, $p=0.016$)

เมื่อพิจารณา EASIX กับความเสี่ยงของโรคตามดัชนี IPI, R-IPI และ NCCN-IPI พบว่า EASIX สอดคล้องกับดัชนีดังกล่าว โดยผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม EASIX สูง ก็มักจะมีความเสี่ยงของโรคประเมินตามดัชนีดังกล่าวที่สูงตามไปด้วยเช่นกัน (รูปที่ 4)

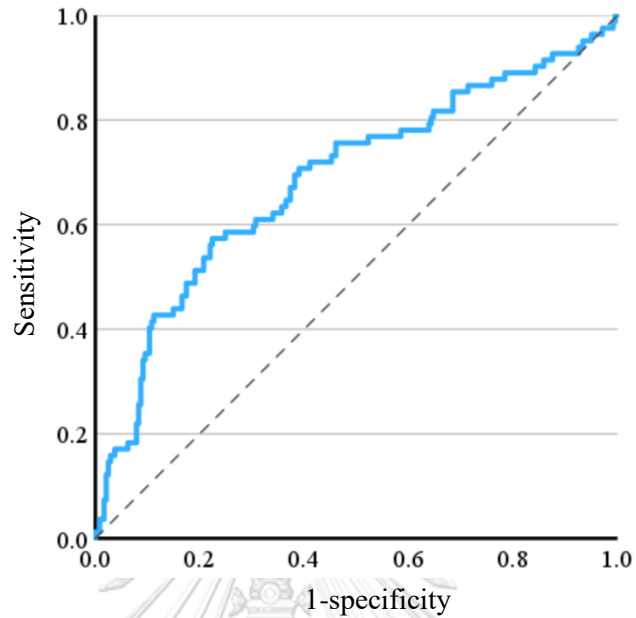
ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมงานวิจัย และจำแนกตาม EASIX

ลักษณะของผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด (N=323, %)	กลุ่ม EASIX ต่ำ (N=174, %)	กลุ่ม EASIX สูง (N=149, %)	p-value
อายุเมื่อแรกวินิจฉัย				
▪ มากกว่า 60 ปี – จำนวน (%)	198 (61.3)	99 (56.9)	99 (66.4)	0.079
▪ ค่ามัธยฐานของอายุ (ปี, IQR)	64.2 (55.3–71.3)	63.7 (54.1–71.1)	64.6 (57.0–71.6)	0.136
เพศชาย	152 (47.1)	73 (42.0)	79 (53.0)	0.047
ระยะโรค III-IV	167 (61.7)	60 (34.4)	107 (71.8)	<0.001
ก้อนขนาดใหญ่ (>10 เซนติเมตร)	61 (18.8)	19 (10.9)	42 (28.2)	<0.001
ECOG performance status ≥ 2	63 (19.5)	17 (9.8)	46 (30.9)	<0.001
การลุกลามนอกต่อมน้ำเหลือง				0.155
▪ 0-1 ตำแหน่ง	250 (77.4)	140 (80.5)	110 (73.8)	
▪ ≥ 2 ตำแหน่ง	73 (22.6)	34 (19.5)	39 (26.2)	
B symptoms	150 (46.4)	56 (32.2)	94 (63.0)	<0.001
ภาวะลิมโฟดอดต้นจากมะเร็ง	30 (9.3)	9 (5.2)	21 (14.1)	0.006
เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง				0.616
▪ Germinal center	104 (32.2)	52 (32.2)	52 (34.9)	
▪ Non-germinal center	177 (54.8)	98 (52.3)	79 (53.0)	
▪ ไม่มีผลการตรวจ	42 (13.0)	24 (15.5)	18 (12.1)	

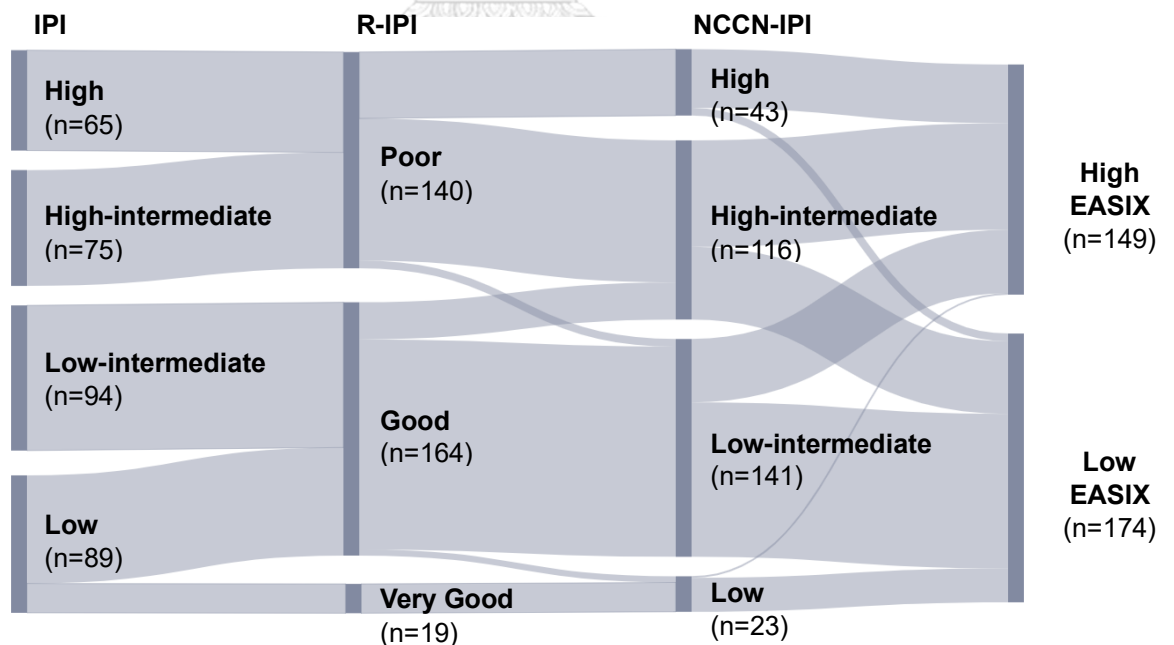
ลักษณะของผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด (N=323, %)	กลุ่ม EASIX ต่ำ (N=174, %)	กลุ่ม EASIX สูง (N=149, %)	p-value
การแสดงออกของ MYC และ BCL2				0.260
▪ Double expressor	117 (36.2)	56 (32.2)	61 (40.9)	
▪ Non-double expressor	158 (48.9)	91 (52.3)	67 (45.0)	
▪ ไม่มีผลการตรวจ	48 (14.9)	27 (15.5)	21 (14.1)	
กลุ่มความเสี่ยงตามดัชนี IPI				<0.001
▪ Low	89 (27.6)	76 (43.7)	13 (8.7)	
▪ Low intermediate	94 (29.1)	52 (29.9)	42 (28.2)	
▪ High intermediate	75 (23.2)	29 (16.7)	46 (30.9)	
▪ High	65 (20.1)	17 (9.8)	48 (32.2)	
กลุ่มความเสี่ยงตามดัชนี R-IPI				<0.001
▪ Very good	19 (5.9)	19 (10.9)	0	
▪ Good	164 (50.8)	109 (62.6)	55 (36.9)	
▪ Poor	140 (43.3)	46 (26.4)	94 (63.1)	
กลุ่มความเสี่ยงตามดัชนี NCCN-IPI				<0.001
▪ Low	23 (7.1)	22 (12.6)	1 (0.7)	
▪ Low intermediate	141 (43.7)	100 (57.5)	41 (27.5)	
▪ High intermediate	116 (35.9)	47 (27.0)	69 (46.3)	
▪ High	43 (13.3)	5 (2.9)	38 (25.5)	

หมายเหตุ: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, International Prognostic Index; IQR, interquartile range; NCCN-IPI, National Comprehensive Cancer Network-IPI; R-IPI, revised IPI

รูปที่ 3 time-dependent receiving operator characteristic curve ของ EASIX ในการทำนายอัตราการรอดชีวิต



รูปที่ 4 แผนภูมิ Sankey จำแนกผู้ป่วยตามดัชนี IPI, R-IPI, NCCN-IPI และ EASIX



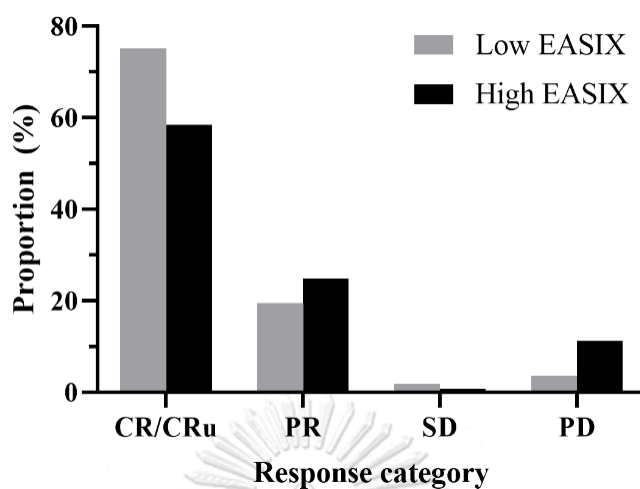
4.3 การตอบสนองต่อการรักษา

จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินการตอบสนองของตัวโรคต่อการรักษาทั้งหมด 290 คน โดยมีการตอบสนองโดยรวม (overall response) จำนวน 266 คน (ร้อยละ 91.7) เป็นการตอบสนองระดับ complete response (CR) หรือ complete response unconfirmed (CRu) จำนวน 197 คน (ร้อยละ 67.9) และเป็นการตอบสนองระดับ partial response (PR) จำนวน 69 คน (ร้อยละ 23.8) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม EASIX สูงและ EASIX ต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่มี EASIX สูงมีอัตราการตอบสนองระดับ CR ที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2, รูปที่ 5)

ตารางที่ 2 การตอบสนองต่อการรักษาจำแนกตาม EASIX

การตอบสนองต่อการรักษา	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=323)	กลุ่ม EASIX ต่ำ (N=174)	กลุ่ม EASIX สูง (N=149)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการประเมิน	290 (89.8)	165 (94.8)	125 (83.9)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Complete response or complete response unconfirmed ▪ Partial response ▪ Stable disease ▪ Progressive disease 	197 (67.9) 69 (23.8) 4 (1.4) 20 (6.9)	124 (75.1) 32 (19.4) 3 (1.8) 6 (3.6)	73 (58.4) 37 (29.6) 1 (0.8) 14 (11.2)	0.006

รูปที่ 5 แผนภูมิแสดงร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามการตอบสนองและ EASIX



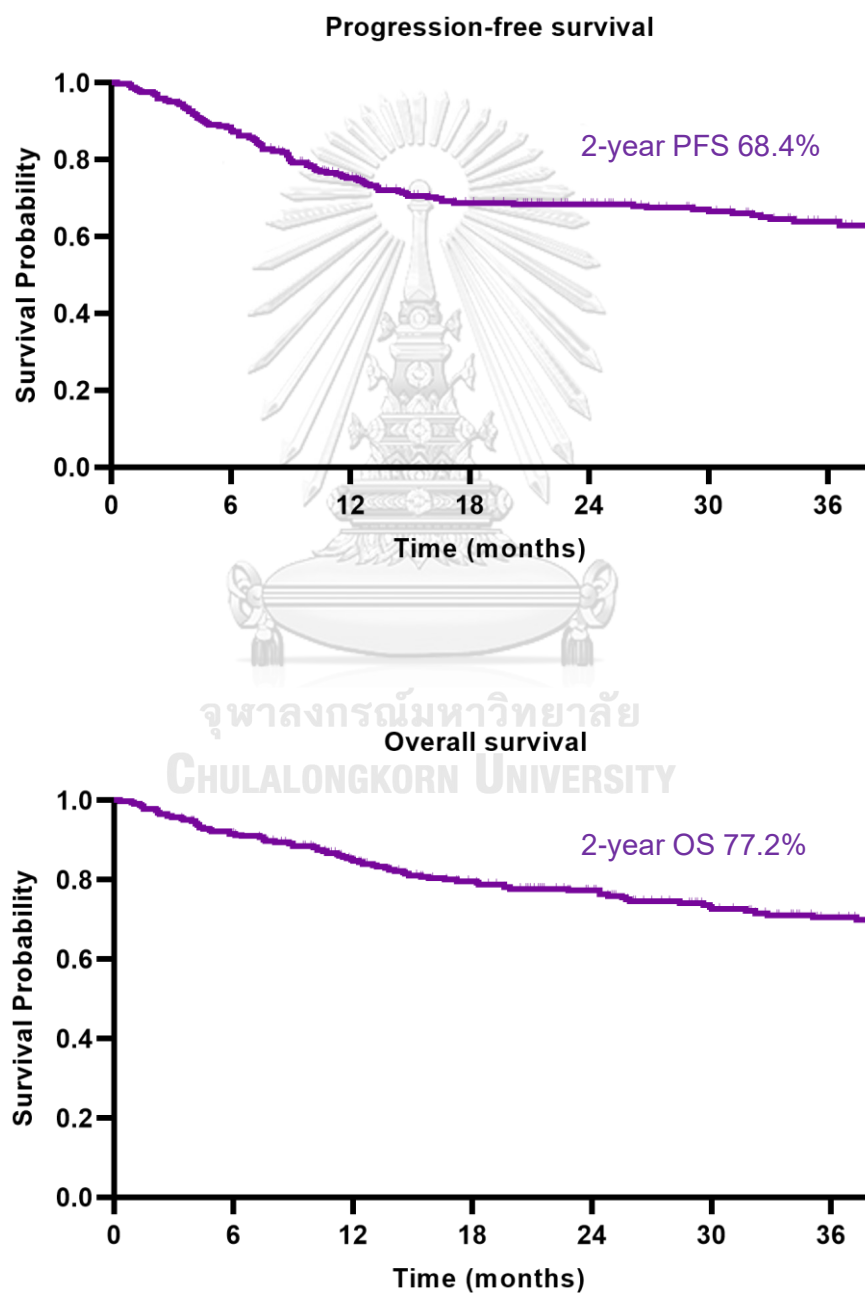
หมายเหตุ: CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

4.4 อัตราการปลอดโรค (progression-free survival) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival)

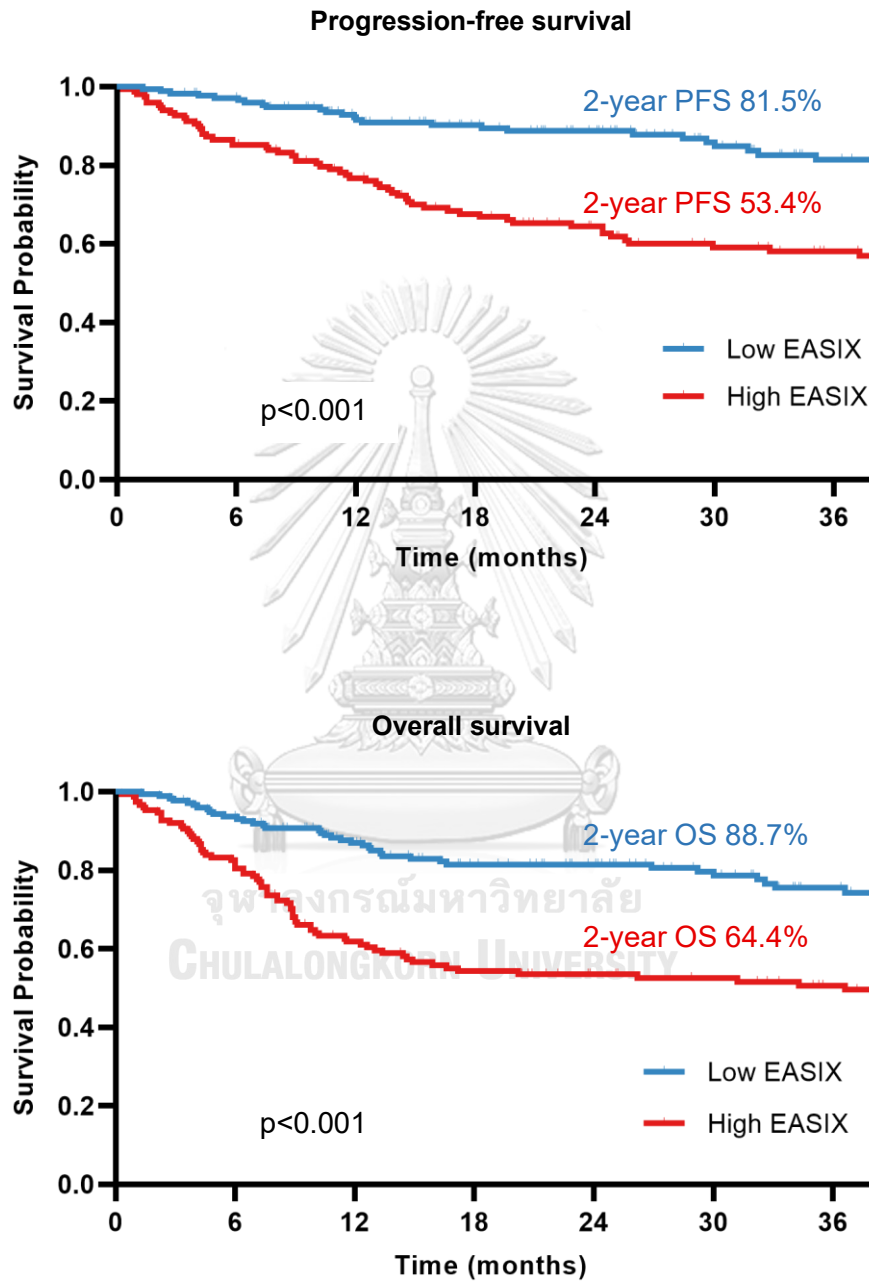
จากการติดตามผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคจำนวน 79 คน (ร้อยละ 24.5) และมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 96 คน (ร้อยละ 29.7) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเท่ากับ 34.6 เดือน สำหรับสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นจากการดำเนินของโรค (จำนวน 70 คน คิดเป็นร้อยละ 72.9) ผู้ป่วยมีอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 68.4 และ 77.2 ตามลำดับ (รูปที่ 6) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม EASIX สูงและกลุ่ม EASIX ต่ำ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม EASIX สูงมีอัตราการปลอดโรคที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 53.4 ในกลุ่ม EASIX สูง และร้อยละ 81.5 ในกลุ่ม EASIX ต่ำ, $p < 0.001$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 64.4 ในกลุ่ม EASIX สูง และร้อยละ 88.7 ในกลุ่ม EASIX ต่ำ, $p < 0.001$) (รูปที่ 7) ผู้ป่วยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเท่ากับร้อยละ 22.7 ใน 2 ปี โดยผู้ป่วยในกลุ่ม EASIX สูงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม EASIX ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 34.8 ในกลุ่ม EASIX สูง และร้อยละ 13.2 ในกลุ่ม EASIX ต่ำ, $p < 0.001$) (รูปที่ 8) เมื่อวิเคราะห์ทีละกลุ่มย่อยตามลักษณะทาง

คลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม EASIX สูง มีแนวโน้มที่จะมีอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม EASIX ต่ำในทุกกลุ่มย่อย (รูปที่ 9)

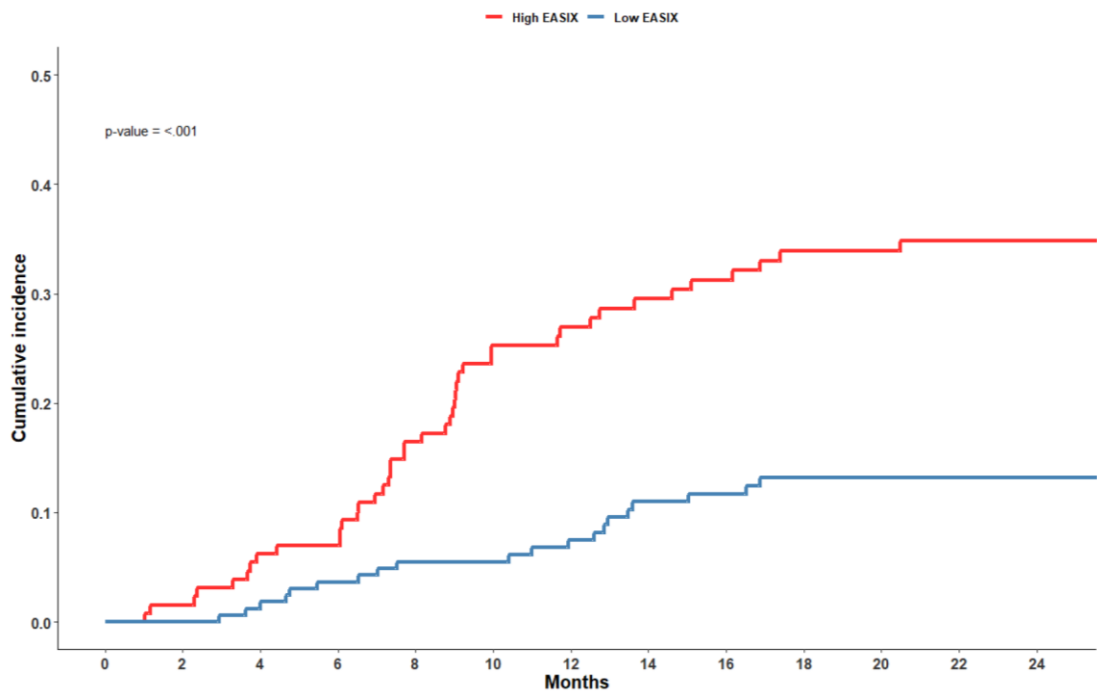
รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด



รูปที่ 7 อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำแนกตาม EASIX



รูปที่ 8 อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคจำแนกตาม EASIX



รูปที่ 9 การวิเคราะห์หัตถการตายของกลุ่มย่อยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม EASIX สูงและกลุ่ม EASIX ต่ำ

Subgroup	จำนวนผู้ป่วย (คน)	Hazard ratio for death events (95% CI)
อายุ		
≤ 60 ปี	125	6.85 (2.55-18.37)
> 60 ปี	198	1.94 (1.19-3.15)
เพศ		
ชาย	152	2.29 (1.22-4.29)
หญิง	171	3.50 (1.93-6.34)
ระยะโรค		
I-II	156	2.21 (1.10-4.45)
III-IV	167	2.69 (1.43-5.03)
ECOG PS		
0-1	260	2.49 (1.46-4.25)
≥ 2	63	1.78 (0.82-3.87)
การลุกลามนอกต่อมน้ำเหลือง		
0-1 ตำแหน่ง	250	2.69 (1.65-4.38)
≥ 2 ตำแหน่ง	73	3.43 (1.33-8.81)
B symptoms		
ไม่มี	173	3.54 (1.75-7.17)
มี	150	1.76 (1.01-3.06)
ก้อนขนาดใหญ่		
ไม่มี	262	2.81 (1.723-4.57)
มี	61	2.11 (0.79-5.61)
IPI		
Low & LI	183	2.43 (1.26-4.67)
High & HI	140	2.10 (1.12-3.96)
เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง		
GCB	104	4.76 (1.94-11.71)
Non-GCB	177	2.41 (1.38-4.22)
การแสดงออกของ MYC และ BCL2		
DEL	117	1.75 (0.88-3.45)
Non-DEL	158	4.08 (2.14-7.79)

หมายเหตุ: CI, confidence interval; DEL, double expressor lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GCB, germinal center B cell; HI, high-intermediate; IPI, International Prognostic Index; LI, low-intermediate

4.5 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิต

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิตแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่า อายุที่มากกว่า 60 ปี ตัวโรคที่มีก้อนขนาดใหญ่มากกว่า 10 เซนติเมตร ระดับ ECOG performance status ≥ 2 อาการ B symptoms ความเสี่ยงของโรคตามดัชนี IPI ในกลุ่ม high และ high-intermediate และค่า EASIX สูง เป็นปัจจัยที่มีผลในเชิงลบต่ออัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 3-4) และเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย (multivariate analysis) พบว่า อายุที่มากกว่า 60 ปี ตัวโรคที่มีก้อนขนาดใหญ่มากกว่า 10 เซนติเมตร ระดับ ECOG performance status ≥ 2 และค่า EASIX สูง เป็นปัจจัยอิสระที่มีผลเชิงลบต่ออัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดโรค

ปัจจัย	อัตราการรอดโรค			
	การวิเคราะห์แบบปัจจัยเดียว		การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
อายุ (>60 ปี เทียบกับ ≤ 60 ปี)	1.71 (1.15-2.56)	0.008	1.52 (0.97-2.38)	0.069
เพศ (ชาย เทียบกับ หญิง)	1.10 (0.77-1.57)	0.615	-	-
ระยะโรค (I-II เทียบกับ III-IV)	2.03 (1.39-2.96)	<0.001	1.53 (0.85-2.74)	0.155
ก้อนขนาดใหญ่ (มี เทียบกับ ไม่มี)	1.84 (1.22-2.78)	0.004	1.54 (0.99-2.38)	0.053
ECOG Performance status (≥ 2 เทียบกับ 0-1)	2.77 (1.90-4.04)	<0.001	2.09 (1.32-3.33)	0.002
B symptoms (มี เทียบกับ ไม่มี)	2.17 (1.50-3.14)	<0.001	1.31 (0.84-2.04)	0.230
เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (GCB เทียบกับ non-GCB)	0.78 (0.52-1.17)	0.232	-	-

ปัจจัย	อัตราการรอดโรค			
	การวิเคราะห์แบบปัจจัยเดียว		การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Double expressor phenotype (เป็น เทียบกับ ไม่เป็น)	1.76 (1.20-2.60)	0.004	1.53 (1.03-2.26)	0.036
กลุ่มความเสี่ยงตามดัชนี IPI (High/HI เทียบกับ Low/LI)	2.30 (1.60-3.32)	<0.001	0.78 (0.40-1.51)	0.462
EASIX (สูง เทียบกับ ต่ำ)	2.58 (1.77-3.76)	<0.001	1.64 (1.07-2.50)	0.024

หมายเหตุ: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GCB, germinal center B cell; HI, high-intermediate; LI, low-intermediate; IPI, International Prognostic Index

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต

ปัจจัย	อัตราการรอดชีวิต			
	การวิเคราะห์แบบปัจจัยเดียว		การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
อายุ (>60 ปี เทียบกับ ≤60 ปี)	1.98 (1.25-3.14)	0.004	1.86 (1.11-3.14)	0.019
เพศ (ชาย เทียบกับ หญิง)	1.04 (0.69-1.55)	0.859	-	-
ระยะโรค (I-II เทียบกับ III-IV)	2.06 (1.35-3.15)	<0.001	1.53 (0.79-2.95)	0.209
ก้อนขนาดใหญ่ (มี เทียบกับ ไม่มี)	1.93 (1.22-3.04)	0.008	1.74 (1.07-2.82)	0.025
ECOG Performance status (≥ 2 เทียบกับ 0-1)	3.67 (2.44-5.52)	<0.001	2.92 (1.75-4.88)	<0.001
B symptoms (มี เทียบกับ ไม่มี)	2.51 (1.64-3.84)	<0.001	1.40 (0.86-2.29)	0.182
เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (GCB เทียบกับ non-GCB)	0.86 (0.55-1.35)	0.862	-	-

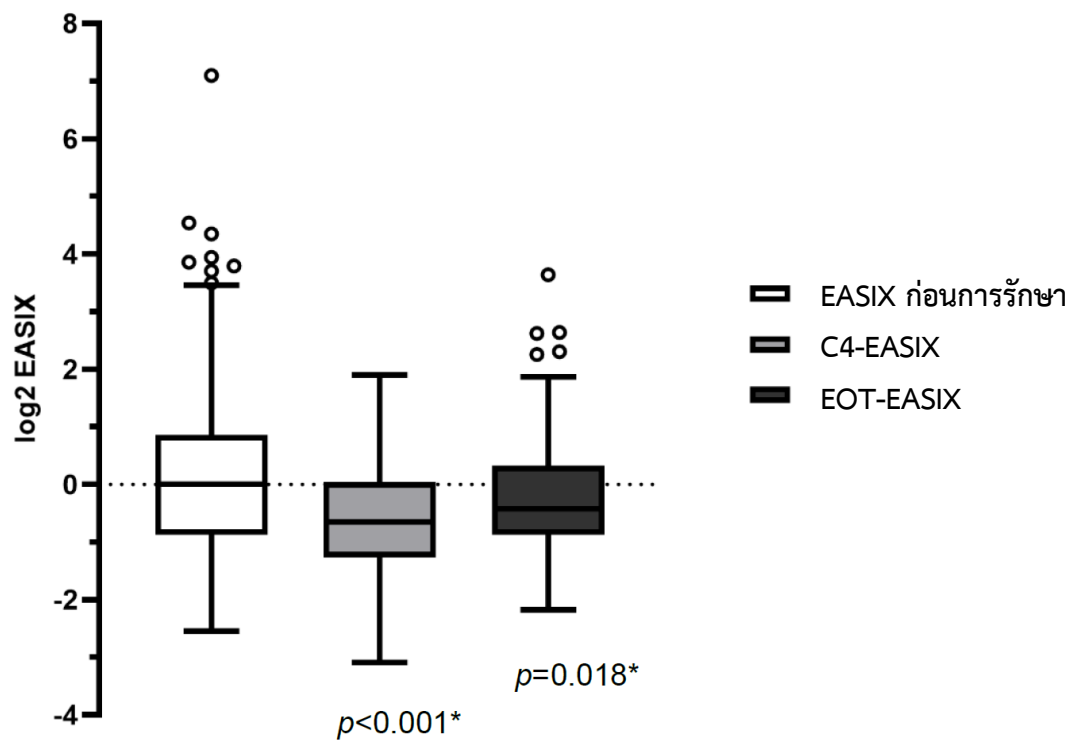
ปัจจัย	อัตราการรอดชีวิต			
	การวิเคราะห์แบบปัจจัยเดียว		การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Double expressor phenotype (เป็น เทียบกับ ไม่เป็น)	1.40 (0.90-2.18)	0.132	-	-
กลุ่มความเสี่ยงตามดัชนี IPI (High/Hi เทียบกับ Low/Li)	2.52 (1.67-3.81)	<0.001	0.68 (0.32-1.44)	0.314
EASIX (สูง เทียบกับ ต่ำ)	2.86 (1.86-4.41)	<0.001	1.79 (1.10-2.90)	0.018

หมายเหตุ: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GCB, germinal center B cell; HI, high-intermediate; LI, low-intermediate; IPI, International Prognostic Index

4.6 การเปลี่ยนแปลงของ EASIX ระหว่างการรักษา

เมื่อพิจารณา EASIX ระหว่างการรักษาและสิ้นสุดการรักษา พบว่าค่ามัธยฐานของ EASIX ก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 4 (C4-EASIX) เท่ากับ 0.6376 (-0.6493 โดยลอการิทึมฐานสอง) และหลังสิ้นสุดการรักษา (EOT-EASIX) เท่ากับ 0.7442 (-0.4262 โดยลอการิทึมฐานสอง) ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ EASIX ก่อนการรักษา (รูปที่ 10) อย่างไรก็ตาม เมื่อนำ C4-EASIX มาประเมินความสามารถในการทำนายอัตราการรอดชีวิตโดยใช้ ROC curve พบว่าไม่สามารถใช้ C4-EASIX ในการทำนายได้ โดยมีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.501 (95% CI, 0.376-0.627)

รูปที่ 10 EASIX ก่อนการรักษา ก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 4 และหลังสิ้นสุดการรักษา



* p -value เมื่อเปรียบเทียบกับ EASIX ก่อนการรักษา



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษา พบว่า EASIX สามารถใช้ทำนายพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อม น้ำเหลือง DLBCL ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดได้ โดย EASIX ที่สูงสัมพันธ์กับ ปัจจัยทางคลินิกที่ไม่ดี และสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ไม่ดีเช่นกัน ผลการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับ การศึกษาก่อนหน้าของ Park, et al.⁽¹⁸⁾ ด้วย ซึ่งพบว่า EASIX ณ เวลาวินิจฉัยสัมพันธ์กับดัชนีความ เสี่ยงของโรคประเมินโดย IPI หรือ NCCN-IPI

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของ EASIX กับดัชนีความเสี่ยงประเมินตามลักษณะทางคลินิก เช่น IPI หรือกับลักษณะทางพยาธิวิทยาบางประการ ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง และการแสดงออก ของ MYC และ BCL2 พบว่า EASIX สามารถจำแนกผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (กลุ่ม lower-risk IPI, germinal center subtype และ non-double expressor phenotype) ได้ดีกว่ากลุ่มความเสี่ยง สูง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Merz, et al.⁽¹⁰⁾ ที่ค้นพบว่า EASIX สัมพันธ์กับพยากรณ์โรคของโรคไข กระดูกเอ็ดเอ็มไอในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ แต่ไม่สัมพันธ์กับพยากรณ์โรคในกลุ่มความเสี่ยงสูง ส่วนสาเหตุที่ EASIX สามารถพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำได้ดีกว่าความเสี่ยงสูงนั้นอาจเป็นเพราะผู้ป่วย กลุ่มความเสี่ยงสูงมีความผิดปกติในระดับยีนของมะเร็ง และความผิดปกติดังกล่าวมีผลต่อการดำเนิน โรคเป็นหลัก ดังนั้นหากเราใช้ EASIX ร่วมกับลักษณะทางคลินิกหรือลักษณะทางพยาธิวิทยาในการ ประเมินผู้ป่วยก็อาจทำให้เราสามารถพยากรณ์การดำเนินโรคของผู้ป่วยได้ดีขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วย กลุ่มความเสี่ยงต่ำ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา EASIX เกี่ยวกับการรักษาด้วย chimeric antigen receptor T-cell (CAR T-cell) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบว่า การใช้ EASIX ร่วมกับค่า ferritin และ C-reactive protein (EASIX-FC) สามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วย CAR-T cell ได้^(19, 20) แสดงให้เห็นว่านอกจาก EASIX จะสามารถทำนายพยากรณ์โรคได้แล้ว EASIX ยังสามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากการรักษาได้อีกด้วย และการใช้ปัจจัยอื่นมาร่วมกับ EASIX อาจทำให้สามารถทำนายการพยากรณ์โรคและการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

ที่ผ่านมามีการศึกษาของ Newas, et al.⁽¹¹⁾ เกี่ยวกับ EASIX ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไข กระดูกจากผู้อื่น พบว่า EASIX มีการเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลา และมีความสัมพันธ์กับอัตรา

การเสียชีวิตอันเนื่องมาจากการรักษา จากงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยพบว่า EASIX ก็มีการเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลาเช่นกัน กล่าวคือมีค่าลดลงภายหลังเริ่มการรักษา แต่เนื่องด้วยข้อมูลที่จำกัด จึงยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของ EASIX ที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลากับอัตราการเสียชีวิตอันเนื่องมาจากการรักษาได้ และจากการวิเคราะห์พบว่า EASIX ที่เปลี่ยนแปลงไปนั้นไม่ได้มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาและพยากรณ์ของโรคแต่อย่างใด

จากงานวิจัยนี้ สิ่งหนึ่งที่น่าสนใจคือ EASIX สัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันอันเนื่องมาจากมะเร็ง (cancer-associated thrombosis) โดยพบว่ากลุ่ม EASIX สูง มีสัดส่วนของผู้ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันดังกล่าวมากกว่ากลุ่ม EASIX ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่โรคมะเร็งมีภาวะการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial activation)

ข้อดีของการใช้ EASIX ในการช่วยทำนายพยากรณ์โรค คือ EASIX เป็นค่าที่คำนวณจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3 อย่าง ได้แก่ serum creatinine, serum lactate dehydrogenase และระดับเกล็ดเลือด (platelet count) ซึ่งผลตรวจดังกล่าวสามารถตรวจได้โดยง่ายในเวชปฏิบัติทั่วไป จึงทำให้สามารถคำนวณและใช้ค่า EASIX ได้อย่างสะดวก อย่างไรก็ตาม อาจมีข้อควรระวังในการใช้ EASIX เพื่อประเมินผู้ป่วย เนื่องจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับนำมาคำนวณ EASIX นั้น อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ในแต่ละช่วงเวลา ดังนั้นการกำหนดจุดเวลาที่แน่ชัดในการใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมาคำนวณค่า EASIX จึงมีความสำคัญ นอกจากนี้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวมีความไม่จำเพาะและอาจถูกรบกวนได้โดยโรคประจำตัว หรือด้วยปริมาณตัวโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยเอง ทำให้มีผลต่อค่า EASIX เช่นกัน การประเมินความเสี่ยงของโรคโดยใช้ EASIX จึงจำเป็นต้องพิจารณาอย่างรอบด้าน หรือในทางกลับกัน EASIX ก็อาจสะท้อนผลลัพธ์โดยรวมของตัวโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร่วมกับโรคประจำตัวของผู้ป่วย ตลอดจนการทำงานของระบบอวัยวะต่างๆ จึงส่งผลถึงการดำเนินโรค ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา และผลการรักษาได้

5.2 ข้อดีของการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษา EASIX ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดซึ่งสามารถพิสูจน์ให้เห็นว่า EASIX สามารถทำนายพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับบริทูซิแมบได้ โดยผลการศึกษาสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกันกับ Park, et al.⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า EASIX สัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดดำอุดตันอันเนื่องมาจากมะเร็งอีกด้วย

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งเป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ทำให้มีข้อจำกัดในแง่ของข้อมูล อาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับการตรวจ MYC และ BCL2 gene rearrangement เพื่อประเมิน double hit status ทำให้ขาดข้อมูลในส่วนนี้ไปค่อนข้างมาก นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการประเมินผลการรักษาด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) มีเพียงส่วนน้อยที่ได้รับการประเมินการรักษาด้วย positron emission tomography (PET scan) จึงทำให้อาจมีข้อจำกัดในการแปลผลการรักษา

5.4 สรุปผล

EASIX เป็นดัชนีที่สามารถใช้ทำนายพยากรณ์โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ได้ดี แพทย์สามารถนำมาใช้ในเวชปฏิบัติได้อย่างสะดวก และการใช้ EASIX ร่วมกับดัชนีพยากรณ์โรคอื่นๆ ทำให้แพทย์ผู้รักษาประเมินตัวโรคได้ดียิ่งขึ้นและอาจมีผลต่อการตัดสินใจในการรักษา

5.5 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ควรศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษางานวิจัยนี้ และเพื่อเป็นองค์ความรู้ที่จะสามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ได้ในวงกว้าง

บรรณานุกรม

1. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22-32.
2. Bunworasate U, Siritanaratanakul N, Khuhapinant A, Lekhakula A, Rujirojindakul P, Sirijerachai C, et al. A Nationwide Prospective Multicenter Study of Clinical Features and Outcomes of Non-Hodgkin Lymphoma in Thailand: An Analysis of 939 Cases. *Blood*. 2011;118(21):2064-.
3. 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(1):28-36.
4. Horvat M, Zadnik V, Juznic Setina T, Boltezar L, Pahole Golicnik J, Novakovic S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3602-9.
5. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135(23):2041-8.
6. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121(20):4021-31; quiz 250.
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452-9.
8. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Gooley T, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *The Lancet*

Haematology. 2017;4(9):e414-e23.

9. Song GY, Jung SH, Kim K, Kim SJ, Yoon SE, Lee HS, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020;20(1):803.
10. Merz A, Germing U, Kobbe G, Kaivers J, Jauch A, Radujkovic A, et al. EASIX for prediction of survival in lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood Cancer J*. 2019;9(11):85.
11. Nawas MT, Sanchez-Escamilla M, Devlin SM, Maloy MA, Giralt SA, Perales M-A, et al. Dynamic Easix Scores Closely Predict Non-Relapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1971-.
12. Jiang L, Li N. B-cell non-Hodgkin lymphoma: importance of angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Angiogenesis*. 2020;23(4):515-29.
13. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: NHL — Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): National Cancer Institute; 2021 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>].
14. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
15. Pisoni R, Ruggerenti P, Remuzzi G. Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy: Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety*. 2001;24(7):491-501.
16. Wang Z, Zhang J, Luo S, Zhao X. Prognostic Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2021;11:655259.
17. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. 1982;1(2):121-9.
18. Park S, Go SI, Lee GW. The Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) score is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2022;22(1):816.
19. Greenbaum U, Strati P, Saliba RM, Torres J, Rondon G, Nieto Y, et al. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity. *Blood Adv*. 2021;5(14):2799-806.

20. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021;5(17):3397-406.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายรณกฤต ทัพหกุล
วัน เดือน ปี เกิด	24 มิถุนายน 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	1/183 ศุภาลัยปาร์ค 3 ซอยพหลโยธิน 21 ถนนพหลโยธิน แขวงจตุจักร เขต จตุจักร กรุงเทพมหานคร 10900



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY