

คุณลักษณะทางคลินิกและผลการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน

ชนกฤต สมประเสริฐกุล

แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ถ.ศรีจันทร์ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000

Clinical Characteristics and Outcomes of Treatment of Hodgkin's Lymphoma

Thanakrit Somprasertkul

Medicine Department, Khon Kaen Hospital, Srichan Rd, Muang Khon Kaen 40000

หลักการและวัตถุประสงค์: โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Hodgkin's Lymphoma) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองและระบบน้ำเหลืองในร่างกาย ในวัยผู้ใหญ่มักพบในเพศชาย และใน 2 ช่วงอายุ คือ 15-30 ปี และ มากกว่า 50 ปี การรักษาส่วนใหญ่ใช้แบบผสมผสาน ทั้งเคมีบำบัด รังสีรักษาและการปลูกถ่ายไขกระดูก ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงผลการรักษา และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการสงบ (complete remission rate: CR rate) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ CR rate ของผู้ป่วย Hodgkin's Lymphoma ในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นแบบ Cross sectional analytical study โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลผู้ป่วย Hodgkin's Lymphoma ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2559

ผลการศึกษา: พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 64 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 56.2 พบชนิด Mixed-cellularity เป็นส่วนใหญ่ร้อยละ 47.5 พบระยะ stage 3B ร้อยละ 20.6 ผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 74.6 ได้ CR หลังสิ้นสุดการรักษา มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 58 และอัตราการเป็นโรคกลับ (relapse) เพียงร้อยละ 8.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ CR rate ได้แก่ ค่า Hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dL และค่า Albumin ที่มากกว่า 4 g/dL

คำสำคัญ: ผลการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง, Hodgkin's lymphoma, โรงพยาบาลขอนแก่น

Background and objective: Hodgkin's lymphoma is an uncommon malignancy involving lymph nodes and lymphatic system. Most patients are males and diagnosed between 15-30 years-old, and other peak is more than 50 years-old. Combined modality treatments are the most effective treatment including chemotherapy, radiation, and autologous stem cell transplantation. Currently in Thailand, there is no study of factor that affecting in complete remission (CR) rate, and outcome of treatment. This study aimed to study of treatment outcomes and clinical characteristics that affecting in CR rate of Hodgkin's Lymphoma patients in KhonKaen hospital.

Method: This cross sectional analytical. The study period was between 2006 and 2016.

Result: There were 64 patients included in the study. Of those 56.2% were male. The mean (SD) age was 40.72 years. Mixed cellularity was found as the highest incidence 47.5% and stage 3B for 20.6%. 74.6% of patients had complete remission after complete treatment. The 5 years overall survival rate was 58% and relapsed rate was only 8.5%.

Conclusion: Factor related to CR rate is Hemoglobin level > 10.5 g/dL and albumin > 4 g/dL statistical significant (p = 0.02)

Keywords: Hodgkin's lymphoma treatment outcome, Hodgkin's lymphoma, Khonkaen hospital

บทนำ

ฮอดจ์กินลิ้มโฟมา (Hodgkin's lymphoma, HL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองซึ่งเกิดจากการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของ lymph node และ lymphatic system¹⁻³ อุบัติการณ์ของโรคนี้แตกต่างกันขึ้นอยู่กับเชื้อชาติและสิ่งแวดล้อม³ อยู่ระหว่าง 1-10 ต่อแสนประชากร³ ในแต่ละปีมีผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma 62,000 รายทั่วโลก³ ซึ่งในจำนวนนี้เป็นเพศชายร้อยละ 60 โดยเฉลี่ยในแต่ละปีทั่วโลกจะมีผู้เสียชีวิตจาก Hodgkin's lymphoma 25,000 ราย โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้ มักมีอาการค่อนข้างช้า มีการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไป มีลักษณะ bimodal คือจะพบบ่อยในผู้ป่วย 2 กลุ่มอายุ ได้แก่ผู้ป่วยอายุระหว่าง 15-35 ปี และพบมากที่สุดอีกระยะในผู้ป่วยอายุเกิน 50 ปี¹⁻³

ปัจจัยสำคัญ 2 ประการที่ทำให้มีโอกาสเป็นโรคนี้น่าขึ้น ได้แก่ พื้นที่ของผู้ป่วยหรือลูกที่เกิดจากบิดามารดาที่เป็นญาติพี่น้องกัน และผู้ป่วยโรคต่างๆ ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) และ AIDS³ แต่ยังไม่มียีนฐานยืนยันว่าเป็นสาเหตุของการเกิด Hodgkin's lymphoma อย่างแน่ชัด ก้อนส่วนใหญ่เริ่มที่บริเวณคอและ mediastinum ต่อมาแพร่กระจายไปตามต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ติดกัน^{2,3} จากนั้นจึงมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เช่น ตับ ม้าม ปอด และไขกระดูก แนวทางการรักษา Hodgkin's lymphoma ใช้วิธีการรักษาแบบผสมผสาน⁴⁻⁷ ได้แก่ รังสีรักษา การให้ยาเคมีบำบัด และการปลูกถ่ายไขกระดูก ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดและฉายแสงนั้นได้ผลดีในผู้ป่วยระยะเริ่มต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย⁷ ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีบทบาทมากถึงประมาณร้อยละ 80 ของการรักษาผู้ป่วยทั้งหมด และเป้าหมายของการรักษาคือ เพื่อให้ได้ complete remission (CR) คืออาการโดยทั่วไปปกติ และต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดยุบหายไปทั้งจากการตรวจร่างกายและการตรวจทางรังสีวิทยา และผู้ป่วยมีชีวิตรอดที่มากกว่า 5 ปีหลังสิ้นสุดการรักษา (5 years overall survival)

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ผลการรักษาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการสงบ (complete remission rate: CR rate) ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โรงพยาบาลขอนแก่นเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย Hodgkin's lymphoma อย่างต่อเนื่อง โดยปัจจุบัน การรักษาแบบผสมผสาน⁴⁻⁷ สามารถทำให้ผู้ป่วยได้ complete remission และ 5 years overall survival ที่ดี⁶⁻⁸ แต่ในขณะที่เดียวกันก็มีโอกาสเกิดภาวะ

แทรกซ้อน (late toxicities) ได้เป็นจำนวนมาก^{2,9} การศึกษาครั้งนี้จึงต้องการศึกษาข้อมูลพื้นฐานและผลการรักษาผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma รวมถึงวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการได้ complete remission เพื่อเป็นแนวทางในการจัดจำแนกผู้ป่วย วางแผนเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย และลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาให้น้อยที่สุด

การศึกษาค้นคว้านี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลขอนแก่น เอกสารเลขที่ KE60053

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Cross sectional analytical study ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hodgkin's lymphoma ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทย กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hodgkin's lymphoma ในโรงพยาบาลขอนแก่น ในปี พ.ศ.2549-2559 จำนวนทั้งสิ้น 64 ราย ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาจากเวชระเบียน โดยเก็บบันทึกข้อมูลเพื่อการศึกษาดังต่อไปนี้ 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ 2) ข้อมูลความเจ็บป่วยของผู้ป่วย ได้แก่ ระยะของโรค โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ LDH, Albumin, ESR, CBC, และ Bone marrow biopsy 3) ข้อมูลการรักษาที่ได้รับและผลการรักษารวบรวมข้อมูลและบันทึกข้อมูลโดยผู้ดำเนินงานวิจัย 4) วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ประกอบด้วย 1) แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ 2) ข้อมูลความเจ็บป่วยของผู้ป่วย ได้แก่ ระยะของโรค โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ LDH, Albumin, ESR, CBC, และ Bone marrow biopsy 3) ข้อมูลการรักษาที่ได้รับและผลการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

บรรยายลักษณะทั่วไปของตัวอย่าง ด้วยสถิติพรรณนา ข้อมูลแจกแจงนับนำเสนอด้วยค่าความถี่ ร้อยละ ส่วนของข้อมูลต่อเนื่องหากข้อมูลมีการแจกแจงปกตินำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกตินำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความ

สัมพันธ์กับผลการรักษาโรคด้วยสถิติ Multiple logistic regression ที่ $p < 0.05$ และนำเสนอค่า Odds ratio, adjusted odds ratio และ 95% confidence interval (CI)

ผลการศึกษา

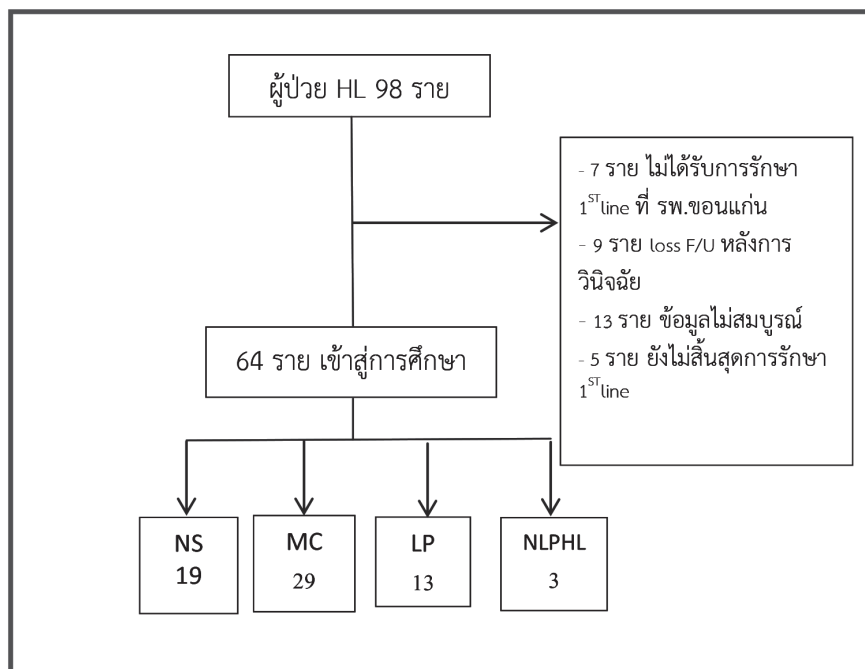
ข้อมูลผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2559 จำนวน 98 แพ้ม พบว่ามีผู้ป่วยเพียงจำนวน 64 ราย ที่สามารถศึกษาได้ (รูปที่ 1)

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจากจำนวนผู้ป่วย 64 ราย พบว่า เป็นผู้ป่วยเพศชาย ร้อยละ 56.2 โดยส่วนใหญ่มีช่วงอายุที่ 35-49 ปี ร้อยละ 47.5 (Mean=40.72 SD.=16.52 Min.=15 Max.=75) พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 87.5 โดยชนิดของโรค (Type) ที่พบมี 4 ชนิด ได้แก่ 1) Mixed-cellularity พบมากที่สุดถึงร้อยละ 45.31 2) Nodular sclerosis ร้อยละ 29.69 3) Lymphocyte-predominance ร้อยละ 20.31 และ 4) Nodular lymphocyte predominant เพียงร้อยละ 4.69 และไม่พบชนิด Lymphocyte-depleted จากผลการศึกษาพบระยะของโรคใน stage 3B และ 2A มากถึงร้อยละ 25.4 รองลงมาคือ stage 4A

ร้อยละ 15.9 (รูปที่ 2) โดยขนาดของก้อนที่ตรวจพบไม่เกิน 7 เซนติเมตร มากถึงร้อยละ 78.1 (ตารางที่ 1)

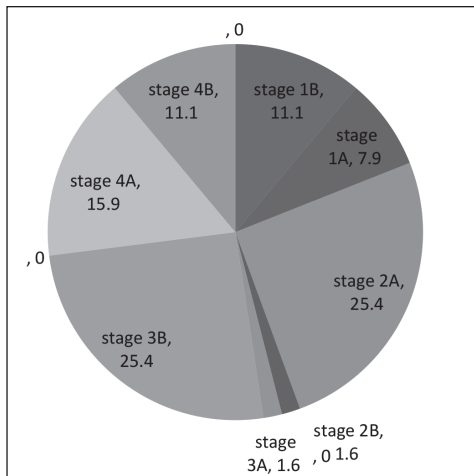
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่วนใหญ่พบว่าค่า LDH ของกลุ่มตัวอย่าง มีค่าไม่เกิน 460 มากถึง ร้อยละ 56.6 ค่า Albumin < 4 g/dL ร้อยละ 69.0 ค่า ESR > 40 ร้อยละ 62.3 พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีค่า Hemoglobin มากกว่า 10.5 g/dL มากถึงร้อยละ 73.0 และพบว่าระดับ Lymphocyte มากกว่า 600 cell/mm³ ขึ้นไปถึง ร้อยละ 98.4 ระดับของ White blood cells (WBC) < 15,000 cell/mm³ ร้อยละ 93.75 (ตารางที่ 2)

ด้านผลการรักษา (outcome) พบว่า ผู้ป่วยได้ผลการรักษาแบบ complete remission ร้อยละ 74.6 Partial remission ร้อยละ 15.9 ส่วน Refractory เพียงร้อยละ 7.9 มีผู้ป่วยในช่วงปี พ.ศ. 2549-2554 จำนวน 39 ราย ที่สามารถศึกษาอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 23 รายที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 58 และพบการกลับเป็นซ้ำโรค (Relapse) ร้อยละ 8.5



รูปที่ 1 แผนผังแสดงผู้ป่วยทั้งหมด

หมายเหตุ NS: Nodular sclerosis; MC: Mixed-cellularity; LP: Lymphocyte-predominance; NLPHL: Nodular lymphocyte predominant



รูปที่ 2 กราฟวงกลมแสดงระยะการดำเนินของโรค

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n=64)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
1. เพศ	
ชาย	36 (56.2)
หญิง	28 (43.8)
2. อายุ (ปี) Mean= 40.72 SD. = 16.52 Min.= 15 Max.=75	
15-34	19 (31.1)
35-49	29 (47.5)
มากกว่า 50	13 (21)
3. ชนิดที่พบ	
Nodular sclerosis	19 (29.69)
Mixed-cellularity	29 (45.31)
Lymphocyte-predominance	13 (20.31)
Lymphocyte-depleted	0
Nodular lymphocyte predominant	3 (4.69)
4. Bulky mass (>7 cms)	
Yes	14 (21.9)
NO	50 (78.1)
5. Bone marrow involvement	
Yes	3 (4.7)
NO	61 (95.3)

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวน (ร้อยละ)
LDH <460 U/L	30 (56.60)
Albumin <4 g/dL	29 (69.00)
ESR>40 mm/hr	33 (62.30)
Hemoglobin >10.5 g/dL	46 (73.00)
Lymphocyte >600cell/mm ³	62 (98.40)
WBC <15,000 cell/mm ³	60 (93.75)

จากการศึกษา พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับ CR rate ของผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma ได้แก่ ค่า Hemoglobin โดยพบว่าค่า Hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dL เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อ CR rate ของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.016) adjusted odds ratio = 0.23, 95%CI = 0.070 เพียงปัจจัยเดียว ส่วนการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าค่าระดับ Albumin ที่มากกว่า 4 g/dL ร่วมกับ Hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dL มีความสัมพันธ์กับ CR rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p=0.02 (adjusted odds ratio = 0.5, 95%CI = 1.134-22.054) โดยที่พบว่าค่าระดับ Albumin ที่มากกว่า 4 g/dL และ hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dL มีโอกาสได้ CR rate ได้มากถึง 5 เท่าของผู้ป่วยที่มีค่า Albumin ที่น้อยกว่า 4 g/dL และ hemoglobin ที่น้อยกว่า 10.5 g/dL (ตารางที่ 3) โดยที่ปัจจัยส่วนบุคคลซึ่งได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ระยะของการเป็นโรค ชนิดของโรค ระดับค่า Lymphocyte, LDH, ESR, และ WBC กลับไม่มีความสัมพันธ์ต่อ CR rate ของโรคแต่อย่างใด

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma ที่ตอบสนองต่อการรักษา (Completed remission) (n=64)

Factor	Outcome		Total (n=64)	X ²	Sig.	Odds Ratio	95% CI Lower-Upper
	Completed Remission	Uncompleted Remission					
ค่า Hemoglobin							
Hemoglobin > 10.5	82.6	17.4	100.0 (46)	5.766	0.01*	0.237	0.070-0.802
Hemoglobin < 10.5	52.9	47.1	100.0 (17)				
ALB>4 g/dl & Hb>10.5 g/dl							
มี	83.3	16.7	100.0 (30)	4.927	0.02*	5.0	1.134-2.054
ไม่มี	50.0	50.0	100.0 (12)				

*= p < 0.05

วิจารณ์

เมื่อนำผู้ป่วย Hodgkin's Lymphoma จำแนกตามชนิดของโรคที่พบ³ (Type) มี 4 ชนิด ได้แก่ Mixed-cellularity พบมากที่สุดถึงร้อยละ 45.31 และไม่พบชนิด Lymphocyte-depleted ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต⁹⁻¹¹ รวมถึงข้อมูลของ WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue¹² ที่ส่วนใหญ่ร้อยละ 70 จะเป็นชนิด Nodular sclerosis ในขณะที่ชนิด Mixed cellularity จะพบได้น้อยลงประมาณร้อยละ 20-25 ในแง่ระยะของโรค (Stage) พบ stage 1-2 จำนวน 29 ราย stage 3-4 ที่มีความเสี่ยงสูงถึง 35 ราย และเมื่อพิจารณาในระดับย่อย พบ stage 3B มากถึงร้อยละ 20.6 ส่วนใหญ่ขนาดของก้อนที่ตรวจพบไม่เกิน 7 เซนติเมตรถึงร้อยละ 78.1

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับ CR rate 2 ปีซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าระดับ Hemoglobin > 10.5 g/dl พบอัตราการเกิด CR rate สูงกว่า 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ Hemoglobin < 10.5 g/dl และ สูงกว่า 5 เท่าในผู้ป่วยที่มีค่าระดับ Albumin มากกว่า 4 g/dl ร่วมกับ Hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.02$ (95%CI = 1.134-22.054) และยังไม่มีการศึกษาที่อธิบายถึงกลไกที่ส่งผลให้เกิด CR rate จากปัจจัยเหล่านั้น และปัจจัยส่วนบุคคลซึ่งได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ระยะของการเป็นโรค ชนิดของโรค ค่าระดับ LDH, Lymphocyte, และ WBC ไม่มีความสัมพันธ์ต่อ CR rate แต่อย่างใด ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในอดีตของ Hansenclever และคณะ¹³ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยถึง 7 อย่างที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ ค่าระดับ Albumin ที่น้อยกว่า 4 g/dL ค่า Hemoglobin ที่น้อยกว่า 10.5 g/dL เพศชาย Lymphocyte count น้อยกว่า 600/mm³ stage IV อายุมากกว่า 45 ปี และ White blood cell มากกว่า 15,000/mm³ โดยการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ 7 อย่าง มีความสัมพันธ์กับ Event free survival และ 5 years overall survival แต่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับ CR rate

ข้อเสนอแนะการศึกษา

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ระดับค่า hemoglobin ที่มากกว่า 10.5 g/dl และ Albumin ที่มากกว่า 4 g/dl สามารถนำมาเป็นแนวทางในการพยากรณ์การตอบสนองต่อแผนการรักษาในผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma ได้ ขณะเดียวกันบุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma ต้องมีการเข้าใจถึงลักษณะโรค และระยะของโรคที่จะสามารถประเมินถึงแผนการรักษา

ที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วย และต้องให้ความสำคัญกับการเสริมสร้างค่า hemoglobin และ Albumin ในร่างกายของผู้ป่วยให้มีความเหมาะสมเพื่อคุณภาพและการรักษาผู้ป่วยต่อไป และควรมีการศึกษาข้อมูลต่อเนื่องไปอีก 5 ปีเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับ Event free survival และ 5 years overall survival ต่อไป

ข้อจำกัดการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนถึงลักษณะและผลการรักษาในผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma และปัจจัยที่สัมพันธ์กับ complete remission rate ตัวแปรส่วนบุคคลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยเรื่องยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา ซึ่งในอนาคตการศึกษายังต้องการการศึกษาถึงลักษณะการใช้ชีวิต ปัจจัยส่วนบุคคลและสังคมของผู้ป่วย เพื่อนำมาประกอบผลการศึกษาถึงการหายจากโรค Hodgkin's lymphoma เพิ่มเติมเพื่อการสรุปผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้นรวมถึงยังควรเก็บข้อมูลผู้ป่วยใน 5 ปีหลังต่อไป เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต่อไปด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Kuppers R, Rajewsky K. Origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin disease. *Annurev. Immunol* 1998; 16: 471-93. [cite Jan 7, 2017]. Available from <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.immunol.16.1.471>
2. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R. Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Annurev pathol* 2008; 4: 151-74. [cite Jan 7, 2017]; Available from <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092209>
3. John P. Greer. Hodgkin lymphoma. *Wintrobe's clinical hematology volume 2*. 12thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
4. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1611-5.
5. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010; 28: 136-41.

6. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled HM, Caillot D, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2028-35.
7. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. [cite Jan 7, 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328291>
8. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2905-14.
9. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1995; 75: 357-69.
10. Dorfman RF. Relationship of histology to site of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31: 1786-93.
11. Bernhards J, Fischer R, Hubner K. Histopathological classification of Hodgkin's lymphomas. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Ann Oncol* 1992; 3: 31-3.
12. Jones SE, Butler JJ, Byrne GE. Histopathologic review of lymphoma cases from the Southwest Oncology group. *Cancer* 1977; 39: 1071-6.
13. Hansenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 19: 1506-14.
14. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 399-408.
15. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th ed. Lyon : WHO press; 2008.

