

**แบบข้อเสนอโครงการวิจัย**  
**เพื่อขอรับทุนสนับสนุนการวิจัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2567**

**1. ชื่อโครงการ**

**ภาษาไทย** การประเมินความคุ้มค่า ผลกระทบงบประมาณ และความเป็นไปได้ของการใช้ PET-CT scan ในการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

**ภาษาอังกฤษ** Economic evaluation, budget impact analysis, and feasibility of using PET-CT scan in staging and response assessment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

**คำสำคัญของการวิจัย** การประเมินความคุ้มค่า, ผลกระทบงบประมาณ, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

**(Keyword)** Economic evaluation, Budget impact analysis, Lymphoma, DLBCL

**หัวหน้าโครงการ**

(1) ชื่อ-นามสกุล	ภญ.ชิตวราณ พูนศิริ
หน่วยงาน	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
โทรศัพท์	02-590-4549
โทรสาร	02-590-4369
E-mail address	chittawan.p@hitap.net

(2) ชื่อ-นามสกุล	ดร. พญ.จารวี สุขมณี
หน่วยงาน	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
โทรศัพท์	02-590-4549
โทรสาร	02-590-4369
E-mail address	jarawee.s@hitap.net

**2. รายละเอียดของโครงการ**

**2.1. หลักการและเหตุผล**

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's Lymphoma; NHL) เป็น 1 ใน 10 ของมะเร็งที่พบบ่อยในคนไทย และเป็น 1 ใน 10 ของมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในคนไทย โดยในระยะเวลา 5

ปี พบผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จำนวนกว่า 19,000 ราย โดยมีอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุ (age-standardized incidence rate) ในเพศชาย 7.4 ต่อแสนประชากรชายต่อปี มีอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุ (age-standardized incidence rate) ในเพศหญิง 5.6 ต่อแสนประชากรหญิงต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ 3.4 ต่อแสนประชากรต่อปี<sup>1</sup> ข้อมูลจาก Thai Lymphoma Study Group พบว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่พบได้บ่อยที่สุด คืออยู่ที่ร้อยละ 58 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในประเทศไทย<sup>2</sup> ตามด้วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Follicular lymphoma (FL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Extranodal Mucosa-Associated lymphoid Tissue associated lymphoma (EMALT) ที่ร้อยละ 5.6 และ 5.2 ตามลำดับ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรง โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของประชากรในประเทศไทยอยู่ที่ร้อยละ 48.8<sup>2</sup> เครื่องมือที่ใช้ในการพยากรณ์โรคที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ได้แก่ The International Prognostic Index (IPI), Revised IPI (R-IPI), และ National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI)<sup>3</sup> โดยการกำหนดระยะของโรคเป็นหนึ่งในเกณฑ์ที่ใช้พยากรณ์โรคในเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด ดังนั้น การใช้เทคโนโลยีที่ช่วยประเมินระยะของโรคได้อย่างแม่นยำ จะมีส่วนช่วยในการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษาได้ดีขึ้น

การตรวจประเมินระยะของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) มีความแม่นยำ (accuracy) สูงกว่าเมื่อเทียบกับการตรวจด้วย Computed Tomography (CT) โดยเฉพาะในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการดำเนินโรครุนแรง และมีการดูดซึม [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) ที่สูง เช่น DLBCL<sup>4</sup> เนื่องจากการตรวจด้วย CT scan เป็นการประเมินจากการเปลี่ยนแปลงขนาดและรูปร่างของเซลล์เท่านั้น ในบางกรณีที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงภายใน แต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างอย่างชัดเจน ทำให้การตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan มีความแม่นยำเหนือกว่าการประเมินด้วย CT scan<sup>5</sup>

ในปัจจุบัน การตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วยเครื่อง PET-CT ได้รับการบรรจุในแนวทางการรักษาทั้งในและต่างประเทศ<sup>6-8</sup> เนื่องจากการตรวจที่มีความไว (sensitivity) และมีความจำเพาะ (specificity) ที่สูงกว่าการตรวจด้วย CT scan<sup>9</sup> จากการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจรอยโรคที่ไขกระดูก ระหว่างการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan กับการตรวจด้วยการตัดชิ้นเนื้อที่ไขกระดูก พบว่า การตรวจด้วย PET-CT มีความแม่นยำอยู่ที่ร้อยละ 98.5 ความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 100 ในขณะที่ความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วยการตัดชิ้นเนื้อที่ไขกระดูกอยู่ที่ร้อยละ 40 และร้อยละ 100 ตามลำดับ<sup>10</sup>

การตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan ได้รับการบรรจุเข้าในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าใน 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ การประเมินระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC) และการประเมินระยะโรคเริ่มต้นและประเมินการตอบสนองระหว่างให้ยาเคมีบำบัดและหลังสิ้นสุดการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (HL)<sup>11</sup> แต่ยังไม่มีการบรรจุการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วย PET-CT ในชุด

สิทธิประโยชน์ อย่างไรก็ตาม การตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PET-CT นี้ ได้รับการบรรจุเข้าในชุดสิทธิประโยชน์ของสิทธิสวัสดิการการรักษาพยาบาลข้าราชการ ตามประกาศอัตราค่าบริการสาธารณสุขเพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของทางราชการ ปี พ.ศ. 2562<sup>12</sup>

การใช้ PET-CT ในการตรวจประเมินระยะของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาได้แม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่พบการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจ PET-CT ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในประเทศไทย ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ วิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ และศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วยการใช้ PET-CT scan ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

## 2.2. วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และความเป็นไปได้ (feasibility) ของการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วยเครื่อง PET-CT scan โดยมีวัตถุประสงค์เฉพาะดังนี้

- 1) เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ของการใช้ PET-CT ในการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL
- 2) เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของการใช้ PET-CT ในการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL
- 3) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ (feasibility analysis) ของการบรรจุการตรวจ PET-CT สำหรับการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในชุดสิทธิประโยชน์ของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

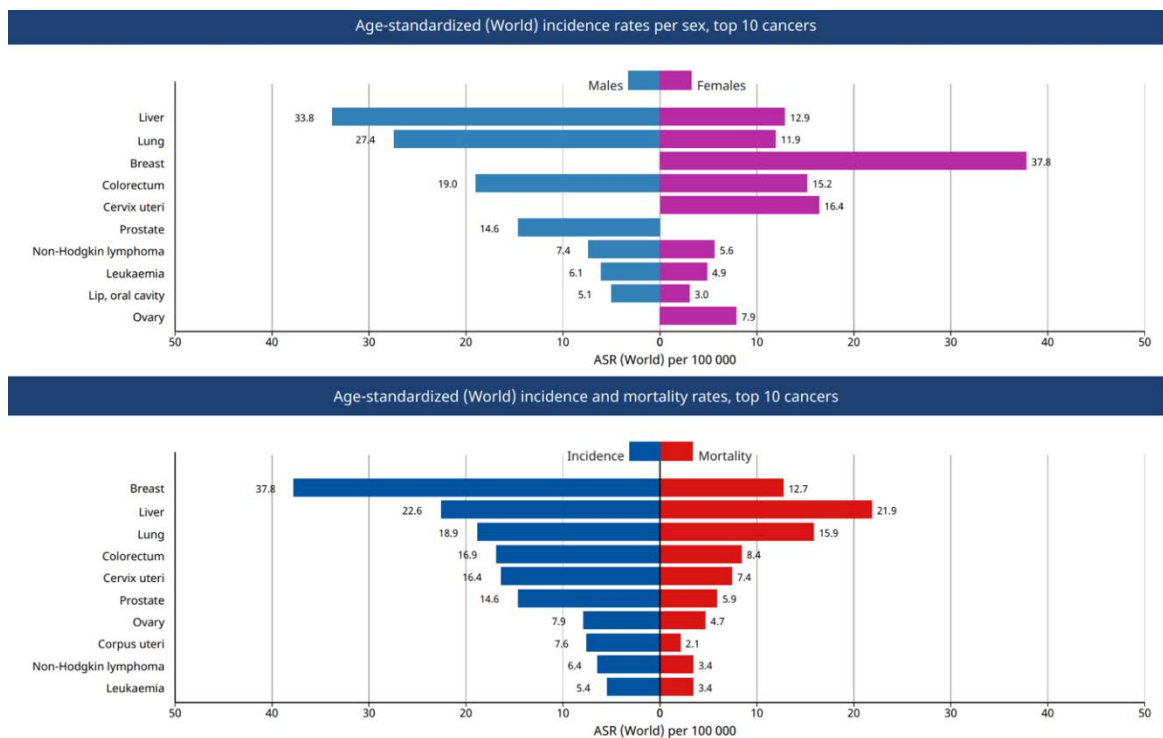
## 2.3. การทบทวนวรรณกรรม

### 2.3.1. ข้อมูลระบาดวิทยาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มีอุบัติการณ์การเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกสูงเป็นลำดับที่ 11 จากมะเร็งทุกชนิด อุตติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 87 ของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด<sup>13</sup> และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่พบบ่อยคือโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

ข้อมูลระบาดวิทยาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ในปี พ.ศ. 2558-2562 มีอุบัติการณ์ของโรค 5.6 รายต่อแสนประชากรต่อปี อัตราการเสียชีวิต 1.8 รายต่อแสนประชากรต่อปี<sup>13,14</sup>

สำหรับประเทศไทยในปี พ.ศ. 2563 มีอุบัติการณ์การเกิดโรค 6.4 รายต่อแสนประชากรต่อปี ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 7,087 ราย เป็นมะเร็งที่พบบ่อยลำดับที่ 5 ในเพศชายคิดเป็นร้อยละ 53 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน และอัตราการเสียชีวิต 3.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี<sup>1</sup> ดังรูปที่ 1 ทั้งนี้ประเทศไทยไม่มีการรายงานจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL จึงประมาณการผู้ป่วยในประเทศไทยจากการศึกษาของ Intragumtornchai และคณะ 2018 ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550-2557 จากโรงพยาบาล 13 แห่ง ทั่วประเทศไทย พบว่าการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL คิดเป็นร้อยละ 58.1 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน ซึ่งคาดว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL รายใหม่ในปี พ.ศ. 2563 จะมีจำนวน 4,118 ราย<sup>2</sup>



รูปที่ 1 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ จำแนกตามเพศ และอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในประเทศไทย<sup>1</sup>

### 2.3.2. สาเหตุและพยาธิสภาพของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell เกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติระหว่างการพัฒนา B cell ในระยะต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับ สันฐานวิทยา พันธุศาสตร์ และอิมมูโนฟีโนไทป์ (immunophenotype) ของเซลล์

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell ส่วนใหญ่เกิดที่ระยะ germinal center โดยอาจมีสาเหตุมาจาก การกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผลถึง proto-oncogenes และยีน tumor suppressor พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL มีการกลายพันธุ์ของยีนส์ BCL6 นอกจากนี้ภาวะสุขภาพและการใช้ยาก็เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน เช่น ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเรื้อรังจากการกระตุ้น T cell และ B cell ภาวะติดเชื้อ Epstein Barr virus DNA สารติด

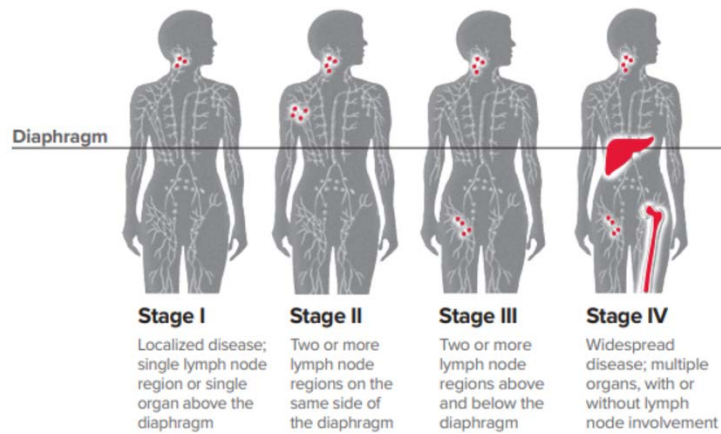
เชื้อจะถูกส่งไปยังนิวเคลียสของ B cell และเปลี่ยนแปลงการพัฒนาเจริญเติบโตของ B cell ภาวะติดเชื้อ HIV เนื่องจากการติดเชื้อจะลดความสามารถของโฮสต์ (host) ในการจัดการกับเซลล์มะเร็ง การใช้ยากดภูมิในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นปัจจัยเสี่ยงในการพัฒนาของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง B cell การ transformation ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบริเวณขอบของม้าม marginal zone (MALT) lymphoma มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์เรื้อรังสามารถนำไปสู่การเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell ได้แก่ บุคคลในครอบครัวมีประวัติเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยมีประวัติเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับการฉายรังสีหรือได้รับยาเคมีบำบัด การสัมผัสกับสารเคมี เช่น สีย้อม หรือ ยาฆ่าแมลง เป็นต้น

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยของผู้ป่วยโรคมะเร็งโรคต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ได้แก่ มีก้อนเนื้อที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง ม้าม ตับ ไชกระดูก เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะต่าง ๆ และขยายขนาดอย่างรวดเร็ว อาการแสดงที่พบประกอบด้วย มีไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน อ่อนล้า และน้ำหนักลด ซึ่งอาการเหล่านี้เรียกว่า อาการ B symptom<sup>15</sup>

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) แบ่งเป็น 4 ระยะ ตาม Ann Arbor staging classification ดังตารางที่ 1 และรูปที่ 2

**ตารางที่ 1** ลักษณะรอยโรคของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL แต่ละระยะ<sup>7</sup>

ระยะ	รายละเอียด
ระยะที่ 1	มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเพียงตำแหน่งเดียว (single lymphatic region; I) หรือรอยโรคที่อวัยวะหรือพื้นที่ภายนอกต่อมน้ำเหลืองเพียงตำแหน่งเดียว (single extralymphatic organ หรือ single extralymphatic site; IE)
ระยะที่ 2	มีรอยโรคมากกว่า 1 ตำแหน่งที่ต่อมน้ำเหลืองโดยรอยโรคอยู่ด้านเดียวกันของกระบังลม (II) หรือ มีรอยโรคที่อวัยวะหรือพื้นที่ภายนอกต่อมน้ำเหลืองเพียงตำแหน่งเดียวร่วมกับมีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตำแหน่งโดยรอยโรคอยู่ด้านเดียวกันของกระบังลม (IIE)
ระยะที่ 3	มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองโดยรอยโรคอยู่ทั้งสองด้านของกระบังลม (III)
ระยะที่ 4	รอยโรคมีการแพร่กระจายนอกต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตำแหน่ง โดยอาจมีรอยโรคหรือไม่มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง (IV)



This illustration shows an example of the location of non-Hodgkin lymphoma in the body for each stage.

รูปที่ 2 ลักษณะการกระจายตัวของรอยโรคในระยะต่าง ๆ<sup>16</sup>

### 2.3.3. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในประเทศไทยและต่างประเทศ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ประกอบไปด้วยแนวทางในระดับสากล ได้แก่ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี ค.ศ. 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) ปี ค.ศ. 2015<sup>7</sup> และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2565<sup>8</sup>

#### แนวทาง NCCN แนะนำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ตามระยะของโรคไว้ดังนี้ การตรวจวินิจฉัยก่อนเริ่มรักษา<sup>6</sup>

การตรวจร่างกายเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DLBCL ควรรวมถึงการตรวจร่างกายอย่างละเอียดในบริเวณที่มี node รวมถึงประเมิน performance status และอาการที่ผิดปกติของผู้ป่วยร่วมด้วย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจ Complete blood count (CBC), การตรวจวัด serum lactate dehydrogenase (LDH) โดยผู้ป่วยที่มีก้อนใหญ่ร่วมกับมีค่า LDH สูง เป็นผู้ป่วยที่ควรเฝ้าระวังภาวะ Tumor Lysis Syndrome (TLS) ซึ่งมีความจำเป็นต้องตรวจวัดระดับกรดยูริก โฟสเฟตเซียม ฟอสฟอรัส แคลเซียม และการทำงานของไต แนะนำให้ทำการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีแผนการรักษาด้วยยามุ่งเป้าในสูตรที่มี anti-CD 20 monoclonal antibody เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด HBV reactivation นอกจากนี้ การตรวจการติดเชื้อเอชไอวี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดซี และการตรวจวัดระดับ serum beta-2-microglobulin อาจให้ประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย

การตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan มีความสำคัญในช่วงแรกของการประเมินระยะของ DLBCL เนื่องจากภาพของ PET-CT ช่วยให้เห็นระยะของตัวโรคที่มีขนาดเล็ก หรือการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมได้ ซึ่งแตกต่างจากภาพของ CT scan ที่จะเห็นเพียงลักษณะทางกายภาพของตัวโรคเท่านั้น มีการ upstaging ของโรค จากการตรวจด้วย PET-CT ประมาณ 9% จากการตรวจทั้งหมด

การรักษาทางเลือกแรก (first-line therapy) สำหรับผู้ที่ไม่ติดเชื้อ HIV<sup>6</sup>

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในระยะที่ 1 หรือ ระยะที่ 2 ยกเว้นระยะที่ 2 ที่ extensive mesenteric disease (ประกอบด้วย multifocal disease และ bulky disease ที่ไม่สามารถฉายรังสีได้) ให้พิจารณาขนาดของรอยโรค

1.1. รอยโรคที่ขนาดเล็กกว่า 7.5 เซนติเมตร พิจารณารักษาด้วยยาสูตร RCHOP จำนวน 3 รอบ จากนั้นตรวจ PET-CT scan เพื่อประเมินระหว่างการรักษา (interim restaging) หลังการรักษาครบที่ 3 หากผู้ป่วย ยังคงมีการดำเนินไปของโรค (progressive disease; PD) ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะพิจารณาเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษาโดยไม่ต้องรอให้เคมีบำบัดจนกระทั่งครบทั้ง 6 รอบ อย่างไรก็ตามควรทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจซ้ำเมื่อ PET-CT scan ผลเป็นบวก หากการตรวจชิ้นเนื้อผลเป็นลบ ให้พิจารณารักษาตามแนวทางที่ PET scan ผลเป็นลบ

1.1.1. หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) โดย PET scan ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 1-3 พิจารณารักษาด้วยสูตรยา RCHOP อีก 1 รอบ หรือรักษาด้วย ISRT จากนั้นติดตามผู้ป่วย (follow-up) ต่อไป

1.1.2. หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน (partial response; PR) โดย PET scan ผลเป็นบวกและคะแนน 5-PS ที่ 4 คะแนน พิจารณารักษาด้วยสูตรยา RCHOP อีก 1-3 รอบ เพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการรักษาด้วย ISRT หรือพิจารณารักษาด้วย ISRT เพียงอย่างเดียว จากนั้นตรวจ PET-CT scan เพื่อ restaging อีกครั้ง

1.1.2.1. หากผู้ป่วย CP โดย PET scan ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 1-3 คะแนน แล้ว ให้ follow-up ผู้ป่วยต่อไป

1.1.2.2. หากผู้ป่วย PR หรือมีการดำเนินไปของโรค (progressive disease) ให้พิจารณาตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจซ้ำอีกครั้ง จากนั้นพิจารณารักษาผู้ป่วยแบบที่ผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse) หรือผู้ป่วยดื้อต่อการรักษา (Refractory)

1.1.3. หากผู้ป่วยมี PD ให้พิจารณาตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจซ้ำอีกครั้ง จากนั้นพิจารณารักษาแบบที่ผู้ป่วย Relapse หรือ Refractory

1.2. รอยโรคที่ขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 7.5 เซนติเมตร พิจารณารักษาด้วยยาสูตร RCHOP จำนวน 6 รอบเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการฉายรังสีบริเวณรอยโรค (involved site radiation therapy; ISRT)

1.2.1. หากรักษาด้วยยาสูตร RCHOP จำนวน 6 รอบ และมีแผนการรักษาด้วย ISRT ร่วมด้วย ให้พิจารณาตรวจ PET-CT scan เพื่อ restaging ก่อนการรักษาด้วย ISRT ต่อไป

1.2.1.1. หากผู้ป่วย CP โดย PET scan ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 1-3 คะแนน ให้พิจารณารักษาตามแผนการรักษาด้วย ISRT ในขนาดเริ่มต้น (initial ISRT dose) และ follow-up ผู้ป่วยต่อไป

- 1.2.1.2. หากผู้ป่วย PR โดย PET-CT scan ผลเป็นบวกและคะแนน 5-PS ที่ 4 คะแนน ให้พิจารณาการรักษาตามแผนการรักษาด้วย ISRT ในขนาดสูง (higher ISRT dose) และ follow-up ผู้ป่วยต่อไป
- 1.2.1.3. หากผู้ป่วย PR โดย PET-CT scan ผลเป็นบวกและคะแนน 5-PS ที่ 5 คะแนน ให้พิจารณาการรักษาตามแผนการรักษาด้วย higher ISRT dose หรือหาก PET-CT scan ผลเป็นบวกหลังจากการรักษาด้วยสูตรยา RCHOP จำนวน 6 รอบ ให้พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse /refractory หรือ รักษาตาม clinical trial
- 1.2.1.4. หากผู้ป่วยไม่ตอบสนอง (no response) หรือ PD ให้พิจารณาตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจซ้ำ จากนั้นพิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse/refractory
- 1.2.2. หากรักษาด้วยยาสูตร RCHOP จำนวน 6 รอบและไม่มีแผนการรักษาด้วย ISRT จากนั้นตรวจ PET-CT scan เพื่อ restaging หลังการรักษาในรอบที่ 3-4
  - 1.2.2.1. หากผู้ป่วย CR โดย PET-CT scan ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 1-3 คะแนน ให้พิจารณาการรักษาตามแผนการรักษาด้วยสูตรยา RCHOP จนครบ 6 รอบ และติดตามผู้ป่วยต่อไป
  - 1.2.2.2. หากผู้ป่วย PR โดย PET-CT scan ผลเป็นบวกและคะแนน 5-PS ที่ 4 คะแนน ให้พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse /refractory หรือรักษาด้วย ISRT
  - 1.2.2.3. หากผู้ป่วย PD โดย PET-CT scan ผลเป็นบวกและคะแนน 5-PS ที่ 5 คะแนน ให้พิจารณาการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจซ้ำ จากนั้นพิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse /refractory
2. ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ระยะที่ 2 ที่ extensive mesenteric disease หรือ ระยะที่ 3 หรือ ระยะที่ 4 ให้พิจารณาการรักษาตามการทดลองทางคลินิก (clinical trial) หรือรักษาด้วยสูตรยา RCHOP เนื่องจากสูตรยาดังกล่าวมีความเป็นพิษน้อย แต่อย่างไรก็ตามสามารถรักษาด้วยยาสูตร anthracyclin-based ได้ จากนั้นตรวจ CT scan เพื่อ restaging หลังการรักษาในรอบที่ 2-4
  - 2.1. หากผู้ป่วย CR หรือ PR ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาสูตร RCHOP ต่อจนครบ 6 รอบ จากนั้นพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมในการตรวจที่มีผลเป็นบวก เช่น การส่งตรวจชิ้นเนื้อซ้ำในผู้ป่วยที่ PET-CT scan ผลเป็นบวก ก่อนการให้การรักษาเพิ่มเติมจาก first line หากการตรวจชิ้นเนื้อผลเป็นลบ ให้พิจารณา follow CR or PR pathway และพิจารณาการตรวจ PET-CT scan เพื่อประเมินการตอบสนองต่อไป
    - 2.1.1. หากผู้ป่วย CR โดย PET-CT ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 1-3 คะแนน ให้สังเกต (observation) หรือ พิจารณาการทำ ISRT ในผู้ป่วยที่เริ่มต้นมี bulky disease หรือ การ isolated skeletal sites จากนั้นติดตามผู้ป่วยต่อไป
    - 2.1.2. หากผู้ป่วย PR โดย PET-CT ผลเป็นลบและคะแนน 5-PS ที่ 4 หรือ 5 คะแนน ให้พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse/refractory
    - 2.1.3. หากผู้ป่วย PD ให้พิจารณาส่งตรวจชิ้นเนื้อซ้ำ และรักษาผู้ป่วยแบบ relapse/refractory



2.2. ผู้ป่วยที่ no response หรือ PD พิจารณาส่งตรวจชิ้นเนื้อซ้ำ และรักษาผู้ป่วยแบบ relapse/refractory

### การรักษาผู้ป่วยที่ relapse/refractory

ผู้ป่วยที่มี relapsed หรือ refractory ของโรคให้พิจารณาระยะเวลาที่เกิด relapsed หรือ refractory

1. หากผู้ป่วยมีการ relapsed หรือ refractory ของโรคนานกว่า 12 เดือน ให้พิจารณาตามแผนการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์

1.1. หากวางแผนรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ให้พิจารณาการรักษาด้วย second-line therapy และประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยตาม Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C)

1.1.1. หากผู้ป่วย CR พิจารณาการรักษาด้วย Autologous stem cell rescue ขนาดสูงเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการรักษาด้วย ISRT หรือรักษาตาม clinical trial หรือ การรักษาด้วย Allogeneic hematopoietic cell transplant ในผู้ป่วยบางรายเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการรักษาด้วย ISRT

1.1.2. หากผู้ป่วย PR พิจารณาการรักษาด้วย anti-CD19 CAR T-cell therapy หรือ Autologous stem cell rescues ขนาดสูงเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการรักษาด้วย ISRT หรือ รักษาตาม clinical trial หรือรักษาด้วย Allogeneic hematopoietic cell transplant ในผู้ป่วยบางรายเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการรักษาด้วย ISRT

1.1.3. หากผู้ป่วย no response หรือ PD พิจารณาการรักษาแบบ relapse/refractory ครั้งที่ 2

1.2. หากไม่ได้วางแผนการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ พิจารณาการรักษาตาม Clinical trial หรือ การรักษาด้วย second-line therapy หรือการรักษาแบบประคับประคอง palliative ISRT ร่วมกับการรักษาด้วย ISRT หรือการรักษาด้วย best supportive care ตาม NCCN guideline for palliative care ในกรณีที่ผู้ป่วยรักษาด้วย second-line therapy จะประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยตาม Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C)

1.2.1. หากผู้ป่วย CR ให้ติดตามผู้ป่วยต่อไป

1.2.2. หากผู้ป่วย PR ให้พิจารณาการรักษาแบบ relapse/refractory ครั้งที่ 2

1.2.3. หากผู้ป่วย no response หรือ PD ให้พิจารณาการรักษาแบบ relapse/refractory ครั้งที่ 2

2. หากผู้ป่วยมีการ relapsed ของโรคน้อยกว่า 12 เดือน หรือมีการ refractory ของโรคเป็นครั้งแรกให้พิจารณาตามแผนการรักษาด้วย CAR T-cell therapy

2.1. หากวางแผนการรักษาผู้ป่วยด้วย CAR T-cell therapy ให้พิจารณาการรักษาด้วย anti-CD19 CAR T-cell therapy ร่วมกับ bridging therapy ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก จากนั้นให้ติดตามผู้ป่วยต่อไป

2.2. หากไม่ได้วางแผนการรักษาด้วย CAR T-cell therapy ให้พิจารณาการรักษาตาม clinical trial หรือ second-line therapy หรือ palliative ISRT หรือ best supportive care ตาม NCCN guideline for palliative care ในกรณีที่ผู้ป่วยรักษาด้วย second-line therapy จะประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยตาม Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C)

2.1.1. หากผู้ป่วย CR ให้ติดตามผู้ป่วยต่อไป

2.1.2. หากผู้ป่วย PR ให้พิจารณาการรักษาแบบ relapse/refractory ครั้งที่ 2

2.1.3. หากผู้ป่วย no response หรือ PD ให้พิจารณาการรักษาแบบ relapse/refractory ครั้งที่ 2

#### การติดตามผู้ป่วยภายหลังการรักษา

แนะนำการตรวจหาเชื้อ Helicobacter pylori (HP) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ 3-6 เดือนเป็นระยะเวลา 5 ปี จากนั้นแนะนำให้ถ่ายภาพรังสีในทรวงอก ทุก ๆ ปี หรือตามข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรค และตรวจด้วย CT scan บริเวณ ออก ท้อง เเชิงกราน (chest/abdomen/pelvis; C/A/P) ร่วมกับสารทึบแสงทุก ๆ 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี หลังจากสิ้นสุดการรักษา จากนั้นให้ตรวจ C/A/P CT scan ตามข้อบ่งใช้ทางคลินิก หากพบว่าผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำให้พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapsed หรือ refractory

#### การติดตามผู้ป่วยภายหลังการรักษาผู้ป่วยที่ relapse/refractory

แนะนำการตรวจหาเชื้อ Helicobacter pylori (HP) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ 3-6 เดือนเป็นระยะเวลา 5 ปี จากนั้นแนะนำให้ถ่ายภาพรังสีในทรวงอก ทุก ๆ ปี หรือตามข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรค และตรวจด้วย CT scan บริเวณ ออก ท้อง เเชิงกราน (C/A/P CT scan) ร่วมกับสารทึบแสงทุก ๆ 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี หลังจากสิ้นสุดการรักษา จากนั้นให้ตรวจ C/A/P CT scan ตามข้อบ่งใช้ทางคลินิก หลังจากนั้นพิจารณาประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วย หากผู้ป่วย PR หรือ relapse หรือ PD พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแบบ relapse ครั้งที่ 2 หรือมากกว่า 2 ครั้ง

#### การรักษาผู้ป่วยแบบ relapse ครั้งที่ 2 หรือมากกว่า 2 ครั้ง

พิจารณาการรักษาด้วย anti-CD19 CART T-cell therapy หรือ Alternative systemic therapy for R/R disease ในรายที่ไม่เคยได้รับการรักษาชนิดนี้ หรือ การรักษาตาม clinical trial หรือ palliative ISRT หรือ best supportive care ตาม NCCN guideline for palliative care หาก CR หรือ PR พิจารณา การรักษาด้วย allogeneic HCT ในผู้ป่วยบางรายเพียงอย่างเดียวหรือ ร่วมกับการรักษาด้วย ISRT

#### แนวทาง ESMO แนะนำการรักษา และติดตามอาการ ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ดังนี้

แนวทางการรักษาของ ESMO แนะนำการรักษาโดยพิจารณาจาก อายุ International Prognostic Index (IPI) และความเป็นไปได้ของ dose-intensified

ตารางที่ 2 คำแนะนำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง DLBCL ตามแนวทางการรักษาของ ESMO

<b>Patients ≤60 years</b>		
IPI low risk (aaIPI = 0) and no bulk	IPI low risk (aaIPI = 0) with bulk or IPI low-intermediate risk (aaIPI = 1)	IPI intermediate-high risk or IPI high risk (aaIPI = 2, 3)
R-CHOP21 × 6	R-ACVBP and sequential consolidation or R-CHOP21 × 6 + IF-RT on bulk	R-CHOP21 × 6–8 or R-CHOP14 × 6 with 8 R Consider more intensive regimens in selected patients: R-CHOEP14 × 6 or R-CHOP or R-ACVBP plus HDCT with ASCT
Consider CNS prophylaxis in patients at risk for CNS progression		
<b>Elderly &gt;60 years</b>		
Fit, 60–80 years	>80 years without cardiac dysfunction	Unfit or frail or >60 years with cardiac dysfunction
R-CHOP21 × 6–8 (R-CHOP21 × 6 for IPI low risk) or R-CHOP14 × 6 with 8 R	Attenuated regimens: R-miniCHOP21 × 6	Doxorubicin substitution with gemcitabine, etoposide or liposomal doxorubicin or others: R-C(X)OP21 × 6 or palliative care
Consider CNS prophylaxis in patients at risk		
<b>First relapse/progress</b>		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Platinum-based chemotherapy regimens (i.e. R-DHAP, R-ICE, R-GDP) as salvage treatment For chemosensitive patients: R-HDCT with ASCT as remission consolidation Consider allogeneic transplantation in patients relapsed after R-HDCT with ASCT or in patients with poor-risk factors at relapse	Platinum- and/or gemcitabine-based regimens Clinical trials with novel drugs	
<b>&gt;2 relapse/progress</b>		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Allogeneic transplantation Clinical trials with novel drugs	Clinical trials with novel drugs Palliative care	

IPI, International Prognostic Index; aaIPI, age-adjusted IPI; R, rituximab; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; ACVBP, doxorubicin, vindesine, cyclophosphamide, bleomycin and prednisolone; IF-RT, involved-field radiotherapy; HDCT, high-dose chemotherapy; ASCT, autologous stem-cell transplantation; DHAP, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; GDP, cisplatin, gemcitabine, dexamethasone; CNS, central nervous system; CHOEP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisolone; R-C(X)OP, R-CHOP with substitution of doxorubicin.

แนวทาง ESMO แบ่งผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ตามอายุเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกประเมินความเสี่ยงโดยใช้ age-adjusted IPI (aa-IPI) เพื่อพยากรณ์โรค รายละเอียดดังตารางที่ 2 การรักษาจะพิจารณาตามคะแนน aa-IPI ของผู้ป่วย ดังตารางที่ 2 และ 2) ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี การรักษาจะพิจารณาตามอายุ (ต่ำกว่าหรือมากกว่า 80 ปี) ความ fit และภาวะ cardiac dysfunction ของผู้ป่วย

ตามคำแนะนำล่าสุดในการตรวจประเมินระยะและการตรวจระหว่างการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยคณะทำงานทางคลินิกและการถ่ายภาพ จากการประชุมนานาชาติของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง FDG-PET-CT scan ได้รับคำแนะนำให้เป็นการตรวจมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจประเมินระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL แนวทาง ESMO แนะนำการตรวจด้วย FDG-PET-CT ซึ่งใช้เกณฑ์การตอบสนองของ Lugona Response Criteria for

Non-Hodgkin Lymphoma โดยพิจารณาจากคะแนน 5-PS ทั้งนี้การประเมินการตอบสนองระหว่างการรักษา (interim evaluation) หลังจากให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 3-4 อาจพิจารณาใช้ CT scan หรือ PET-CT scan ในการติดตามการดำเนินไปของโรค แต่ไม่แนะนำการเปลี่ยนแปลงการรักษาจากผลของ PET-CT scan ยกเว้นกรณีมีหลักฐานยืนยันว่าผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรค เนื่องจากการประเมินต่อการตอบสนองระหว่างรอบการรักษาให้ผล positive predictive value ร้อยละ 50-100<sup>17</sup> ดังการศึกษาของ Pregno และคณะ 2012 ผู้ป่วยที่มีผล PET-CT ระหว่างรอบการรักษาเป็นบวก มีผลการตรวจ PET-CT เป็นลบร้อยละ 60 เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด<sup>18</sup> นอกจากนี้การตรวจ PET ในการประเมินการรักษาในช่วงการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1-2 จะสามารถทำนายผลการรักษาได้แต่ควรสงวนไว้เพื่อการวิจัยทางคลินิกเท่านั้น

#### การติดตามผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ไม่มีอาการเป็นระยะเวลา 2 ปี ถือว่ามี overall survival เท่ากับประชากรทั่วไป เป็นการย้ำให้เห็นถึงความสำคัญของการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วงระยะแรกนี้

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายทุก ๆ 3 เดือน เป็นระยะเวลา 1 ปี และทุก ๆ 6 เดือนเป็นระยะเวลามากกว่า 2 ปี หลังจากนั้นยังควรตรวจร่างกายทุก ๆ ปี เพื่อติดตามการพัฒนาของก้อนเนื้อหรือติดตามผลข้างเคียงระยะยาวจากการใช้ยาเคมีบำบัด และพิจารณาตรวจเลือดในเดือนที่ 3 6 12 และ 24 หลังจากการพิจารณาตรวจเลือดเมื่อมีอาการแสดงของโรคหรือผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกที่ต้องรับการรักษาเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามควรลดการตรวจด้วยรังสีให้น้อยที่สุด โดยอาจตรวจ CT scan ในเดือนที่ 6 12 และ 24 ภายหลังจากการรักษาสิ้นสุด

#### การรักษาผู้ป่วยที่ relapsed/refractory

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด relapsed จากผลการถ่ายภาพรังสี จะต้องได้รับการยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาทางเลือกที่สอง (second-line therapy)

#### การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา relapsed

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาเป็นไปตามเกณฑ์เดียวกับการรักษาทางเลือกแรก ซึ่งควรพิจารณาการตรวจด้วย PET scan หลังได้รับ salvage regimen รอบที่ 3-4 และหลังสิ้นสุดการรักษา จากการศึกษาของ Dickinson et al. 2010 พบว่า ก่อนทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ (Autologous Stem Cell Transplant) ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย PET scan หลังการรักษาด้วย Salvage Therapy แล้วมีผล PET negative มีอัตราการรอดชีวิต (Overall Survival) อยู่ที่ร้อยละ 81 เทียบกับกลุ่มที่มีผล PET positive ที่ร้อยละ 39 (p=0.01)<sup>19</sup>

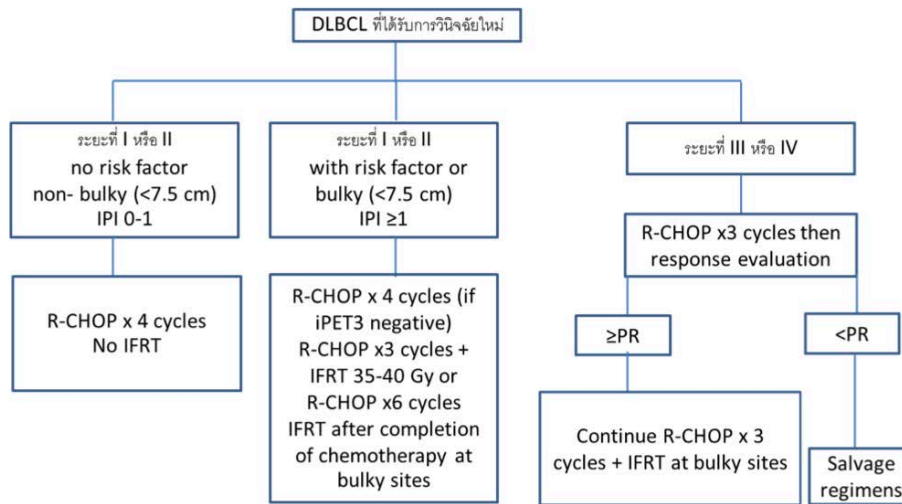
#### การติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา relapsed

การติดตามเป็นไปตามเกณฑ์เดียวกับการติดตามผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการได้รับการรักษาทางเลือกแรก

## แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2565

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ของประเทศไทยแนะนำให้ก่อนการรักษาผู้ป่วยต้องมีการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยโดยใช้ International Prognosis Index (IPI) สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยวินิจฉัยใหม่เป็นไปดังรูปที่ 3 ซึ่งแบ่งการรักษาตามระยะโรคของผู้ป่วย 3 กลุ่มดังนี้

1. ผู้ป่วยระยะที่ I หรือระยะที่ II ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงใด (IPI 0-1) และไม่มีก้อนขนาดใหญ่ (ขนาดก้อนเล็กกว่า 7.5 ซม.) พิจารณาการรักษาด้วยยาสูตร R-CHOP จำนวน 4 รอบ
2. ผู้ป่วยระยะที่ I หรือระยะที่ II ที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง (IPI  $\geq$  1) หรือมีก้อนขนาดใหญ่กว่า 7.5 ซม. พิจารณาการรักษาด้วยยาสูตร R-CHOP จำนวน 3 รอบและจากนั้นพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสีเฉพาะที่ (involved field radiotherapy; IFRT) หรือการรักษาด้วยยาสูตร R-CHOP จำนวน 6 รอบ และประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเครื่อง PET-CT scan ในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ พิจารณาให้การรักษาด้วย IFRT หลังได้รับการรักษาด้วยยาสูตร R-CHOP ร่วมด้วย
  - หากผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดจนครบตามแผนการรักษาแล้ว Deauville score (DS) 1-3 ไม่จำเป็นต้องรับการรักษาโดยการฉายแสง
  - หากผู้ป่วยตอบสนองต่ำกว่า partial remission (คะแนน DS 4-5) จะให้การรักษาผู้ป่วยแบบ refractory DLBCL
3. ผู้ป่วยระยะที่ III หรือ IV พิจารณาการรักษาด้วยสูตรยา R-CHOP จำนวน 3 รอบหลังจากนั้นประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตรวจ PET-CT scan
  - หากผู้ป่วยตอบสนองต่ำกว่า partial remission พิจารณาให้การรักษาด้วย salvage regimen
  - หากผู้ป่วยตอบสนองมากกว่า partial remission (คะแนน DS 1-3) พิจารณาให้การรักษาด้วยสูตรยา R-CHOP ต่ออีก 3 รอบร่วมกับ IFRT บริเวณก้อน



รูปที่ 3 แผนภาพแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL จากแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทย

#### แนวทางการรักษาผู้ป่วยแบบ relapsed/refractory DLBCL

ผู้ป่วยที่มีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่า partial remission เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในรอบที่ 3 ถือว่าเป็นผู้ป่วย refractory case นอกจากนี้กรณีนี้กรณีที่ผู้ป่วยกลับเป็นใหม่หลังจากโรคสงบเกินกว่า 12 เดือนควรทำการตรวจทางพยาธิวิทยาอีกครั้ง เพื่อ restaging และประเมิน IPI อีกครั้งก่อนเริ่มการรักษา

- พิจารณาให้ยาทางเลือกโดยใช้ยาสูตรใดสูตรหนึ่งดังต่อไปนี้ ESHAP, DHAP, ICE, EPOCH, IMVP16, DICE และ MINE โดยให้ salvage regimen อาจพิจารณาให้สูตรยาเหล่านี้ร่วมกับยา rituximab แต่ไม่ควรให้ยา rituximab ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab ในยาทางเลือกแรกมาก่อนแล้ว
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วย autologous stem cell transplant ได้ พิจารณาให้การรักษาด้วยสูตรยา Pola-BR ซึ่งประกอบด้วยยา polatuzumab vedotin ร่วมกับ rituximab และ bendamustine
- ผู้ป่วยที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคครั้งแรกภายใน 12 เดือนหรือผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกอื่นต่ำกว่า complete remission หรือไม่สามารถรับการรักษาด้วย autologous stem cell transplant ได้ อาจพิจารณารักษาด้วย CAR T-cell therapy หรือเข้าร่วม clinical trial
- ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในระดับ complete หรือ partial remission หลังรับ salvage therapy จำนวน 2-3 รอบ และร่างกายผู้ป่วยมีความพร้อม ให้พิจารณารักษาต่อเคมีบำบัดในขนาดสูงและตามด้วย ASCT
- ผู้ป่วยที่มี poor performance status และไม่สามารถรับการรักษาด้วย intensive salvage regimen พิจารณารักษาด้วย best supportive care

จากแนวทางการรักษาโรค DLBCL ของ NCCN ESMO และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของประเทศไทย แนะนำการตรวจ PET-CT scan ในการประเมินระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ก่อนการรักษาเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมตามระยะของโรค และ แนะนำการตรวจ PET-CT scan ในการตรวจประเมินระยะ และการตอบสนองต่อการรักษา (restaging) ภายหลังให้การรักษาผู้ป่วยด้วยเคมีบำบัดหรือให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสี โดยใช้คะแนน 5-PS ที่บ่งบอกถึง metabolic activity ซึ่งเกิดจาก FDG uptake ของเซลล์มะเร็งเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยตามเกณฑ์ Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma รายละเอียดดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4

**ตารางที่ 3** PET Five-Point Scale (5-PS)

คะแนน 5-PS	ลักษณะ
1	No uptake above background
2	Uptake $\leq$ mediastinum
3	Uptake $>$ mediastinum but $\leq$ liver
4	Uptake moderately $>$ liver
5	Uptake markedly higher than liver and/or new lesions

**ตารางที่ 4** เกณฑ์การตอบสนอง Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma ทั้งจากการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan และ CT scan

Response	Site	PET-CT (Metabolic response)	CT (Radiologic response)
Complete response	Lymph nodes and Extralymphatic Sites	Score 1, 2, or 3 <sup>a</sup> with or without a residual mass on 5p5b,c	All of the following: Target nodes/nodal masses must regress to $\leq$ 1.5 cm in Ldi No extralymphatic sites of disease
	Non-measured Lesion	Not applicable	Absent
	Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
	New lesions	None	None
	Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial response	Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 <sup>b</sup> with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. No new or	All of the following: $\geq$ 50% decrease in SPDof up to 6 target measurable nodes and extranodal sites. When a lesion is too

Response	Site	PET-CT (Metabolic response)	CT (Radiologic response)
		<p>progressive lesions.</p> <p>At interim, these findings suggest responding disease.</p> <p>At end of treatment, these findings indicate residual disease</p>	<p>small to measure on CT, assign 5 mm x 5 mm as the default value. When no longer visible, 0 x 0 mm. For a node &gt; 5 mm x 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation</p>
	Non-measured Lesion	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
	Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
	New lesions	None	None
	Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consider further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease	Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 <sup>b</sup> with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment No new or progressive lesions.	< 50% decrease from baseline in SPDof up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
	Non-measured Lesion	Not applicable	No increase consistent with progression
	Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
	New lesions	None	None
	Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Individual target	Score 4 or 5 <sup>b</sup> with an increase in intensity of uptake from	Requires at least one of the following PPDprogression: An individual



Response	Site	PET-CT (Metabolic response)	CT (Radiologic response)
	nodes/nodal masses Extranodal lesions	baseline and/or New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	node/lesion must be abnormal with: Ldi > 1.5 cm and increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and an increase in Ldi or Sdi from nadir 0.5 cm for lesions $\leq 2$ cm 1.0 cm for lesions > 2 cm. In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline. If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline. New or recurrent splenomegaly
	Non-measured lesion	None	New or clear progression of preexisting non-measured lesions
	New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions. A new node > 1.5 cm in any axis. A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma. Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
	Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations: 5PS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; Ldi, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the Ldi and perpendicular diameter; Sdi, shortest axis perpendicular to the Ldi; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.

<sup>a</sup>Score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment).

<sup>b</sup>PET Five Point Scale(5-PS)1. No FDG uptake > background 2. FDG uptake  $\leq$  mediastinum 3. FDG uptake > mediastinum but  $\leq$  liver. 4. FDG uptake moderately > liver. 5. FDG uptake markedly > liver and/or new lesions X. New areas of FDG uptake unlikely to be related to lymphoma it is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake.

ตารางที่ 5 คำแนะนำการใช้ PET-CT scan ใน DLBCL จากแนวทางการรักษาทั้งในและต่างประเทศ<sup>6-8</sup>

	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2		ระยะที่ 3	ระยะที่ 4
		รอยโรคน้อยกว่า 7.5 เซนติเมตร	รอยโรคมากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 เซนติเมตร		
การตรวจประเมินระยะของโรค (Staging)	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO
การตรวจประเมินระยะ และการตอบสนองระหว่างการรักษา (restaging/interim staging)	NCCN	NCCN	NCCN, Thai Guideline	-	-
การตรวจหลังสิ้นสุดการรักษา (End-of-treatment or Response Evaluation)	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO	NCCN, ESMO, Thai Guideline	NCCN, ESMO, Thai Guideline

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า แนวทางการรักษาของ NCCN และ ESMO แนะนำให้ตรวจประเมินระยะก่อนการรักษา และตรวจหลังสิ้นสุดการรักษาด้วย PET-CT scan ในผู้ป่วยทุกระยะ ในขณะที่การตรวจประเมินระยะและการตอบสนองระหว่างการรักษา แนวทางการรักษาของ NCCN แนะนำให้ตรวจในระยะที่ 1 และ 2 ทั้งนี้ แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองของประเทศไทย แนะนำให้ใช้ PET-CT scan ในการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองระหว่างการรักษาในระยะที่ 2 ที่มีรอยโรคมากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 เซนติเมตร และตรวจหลังสิ้นสุดการรักษา ในผู้ป่วยระยะที่ 3 และ 4 ดังแสดงในตารางที่ 5

#### 2.3.4. PET-CT scan

Positron Emission Tomography (PET) เป็นการถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โดยการตรวจวัดอนุภาคโพสิตรอนที่ปล่อยออกมา ภายหลังจากที่มีการให้สารเภสัชรังสีเข้าไปในร่างกายผู้ป่วย และตรวจดูการทำงานที่เกิดขึ้น เช่น ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงและกระบวนการเผาผลาญในระดับเซลล์ และที่ผ่านมา ได้มีการนำ การตรวจ PET มาใช้ในการประเมินลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็ง โดยสารเภสัชรังสีที่ใช้มากที่สุดในการ ตรวจมะเร็ง คือ 18-F-FDG (2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose) เป็นโมเลกุลที่คล้ายกับกลูโคส เซลล์มะเร็ง ซึ่งใช้น้ำตาลเป็นพลังงานหลักในการเติบโต แบ่งตัว และแพร่กระจายจะมีการใช้น้ำตาลในอัตราที่ สูงขึ้น ทำให้สามารถตรวจจับได้ด้วยเครื่อง PET scanner ซึ่งการตรวจนี้สามารถใช้ได้ทั้งในมะเร็งชนิดปฐมภูมิ และชนิดแพร่กระจาย ช่วยในการพยากรณ์โรค วางแผนและประเมินผลการรักษา และประเมินการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งบางชนิด<sup>20</sup>

Computerized Tomography scan (CT scan) เป็นการตรวจวินิจฉัยภาพด้วยเครื่องเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ แสดงลักษณะทางกายวิภาคของร่างกาย โดยอาศัยความแตกต่างของความหนาแน่นของอวัยวะ ต่าง ๆ ในการสร้างเป็นภาพขึ้นมา

เครื่องเพทซีทีสแกน (Positron Emission Tomography/Computed Tomography scan; PET-CT scan) เป็นการทำงานร่วมกันระหว่างเครื่องมือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ หรือเครื่อง PET scan และ เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาเครื่องมือที่สามารถให้ข้อมูลด้านความ ผิดปกติของโรคจากการตรวจด้วย PET และการกำหนดตำแหน่งของโรคได้อย่างชัดเจนด้วย CT scan แต่ เนื่องจากอวัยวะบางอย่างในร่างกาย เช่น ตับ ไต สมอง หรือกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยบางคน มีการใช้น้ำตาล เป็นแหล่งพลังงานเช่นกัน ดังนั้น การรวมภาพจากการตรวจทั้ง 2 ชนิดเข้าด้วยกัน จะช่วยให้การอ่านผลมีความ แม่นยำมากขึ้น

การใช้ PET-CT scan ประกอบการรักษา ช่วยให้สามารถประเมินระยะโรคได้ดีขึ้น เนื่องจากเป็นการ ตรวจการทำงานทั่วร่างกาย ช่วยให้สามารถเห็นการกระจายตัวของเซลล์มะเร็งไปสู่อวัยวะอื่น ๆ ที่เซลล์หรือ ก้อนอาจยังโตไม่มากพอจะมองเห็นได้ด้วยการตรวจแบบ CT scan ทำให้สามารถวางแผนการรักษาได้ถูกต้อง แม่นยำมากขึ้น โดยเฉพาะในโรคมะเร็งที่การรักษาหลักเป็นการให้ยาเคมีบำบัด เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง การ ตรวจด้วย PET-CT scan จะช่วยให้สามารถประเมินการรักษาและระยะของโรคได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม การใช้ PET-CT scan เป็นการตรวจที่ใช้รังสี ทำให้ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงที่จะได้รับรังสีมากขึ้น จึงอาจต้องระมัดระวัง ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยเด็ก หรือหญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น นอกจากนี้ กรณีที่ร่างกายมีการอักเสบ เช่น มีแผล ติดเชื้อ หรือมีการผ่าตัด อวัยวะส่วนนั้น ๆ ของร่างกายอาจมีการใช้น้ำตาล และอาจให้ผลบวกหลงได้ รวมถึง การเกิดผลบวกหลง อาจมีผลให้เกิดการตรวจที่มากเกินไป เนื่องจากทั้งแพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้ป่วยอาจ มีความไม่แน่ใจว่าจุดที่พบมีการเกิดมะเร็งหรือไม่ ทำให้อาจต้องทำการตรวจรูปแบบอื่นเพิ่มเติม เช่น การตรวจ ขึ้นเนื้อ ดังนั้น จึงยังไม่แนะนำให้ใช้การตรวจเพทซีทีสแกนในการคัดกรองมะเร็งในผู้ป่วย

PET-CT scan ถือเป็นมาตรฐานในการประเมินระยะของโรค DLBCL แทนการตรวจ CT scan มีความแม่นยำในการประเมินระยะของโรครก่อนการรักษาได้ดีกว่า CT scan ทำให้มีการเปลี่ยนระยะของโรค ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการปรับเพิ่มระยะโรค จึงมีความสำคัญในการวางแผนการรักษา และลดโอกาสการให้การรักษาน้อยกว่าที่ควรจะเป็น<sup>17,21</sup>

โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจพบรอยโรคที่ไขกระดูก ซึ่งเป็นระยะที่ 4 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง PET-CT scan มีความแม่นยำ (accuracy) ร้อยละ 98.5 โดยมีความไวกับความจำเพาะ ร้อยละ 94 กับ ร้อยละ 100 เทียบกับ ร้อยละ 40 กับ ร้อยละ 100 เมื่อใช้วิธีดั้งเดิมด้วยการตัดชิ้นเนื้อที่ไขกระดูก<sup>10</sup> ทำให้ในปัจจุบัน PET-CT scan สามารถทดแทนการตัดชิ้นเนื้อที่ไขกระดูกในการประเมินระยะของโรคในผู้ป่วย DLBCL<sup>4,17</sup> อีกทั้งสามารถลดภาวะแทรกซ้อนและความเจ็บปวดขณะตัดชิ้นเนื้อไขกระดูกได้

### 2.3.5. การศึกษาประสิทธิผลของ PET-CT scan

การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ PET-CT scan ทั้งในข้อบ่งใช้สำหรับ staging, interim staging และ end of treatment การใช้ PET-CT scan ในการ staging ตารางที่ 6 พบว่าผู้ป่วยมีระยะโรคที่เพิ่มมากขึ้น (upstaging) และส่งผลเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วย การศึกษาในข้อบ่งใช้ interim staging พบว่ามีผลบวกหลง (false positive) ดังตารางที่ 7 ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ป่วย NCCN และ ESMO ที่แนะนำให้ต้องมีการตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อยืนยันก่อนเปลี่ยนแปลงการรักษา และข้อบ่งใช้ end of treatment พบว่าผลของการตรวจ PET-CT scan มีความสัมพันธ์กับการทำนายโรคหลังสิ้นสุดการรักษา ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพของการใช้ PET-CT scan ในข้อบ่งใช้สำหรับ staging

การศึกษา	วารสาร	รูปแบบการศึกษา	ประเทศที่ศึกษา	ประชากรที่ศึกษา (จำนวน)	มาตรการที่สนใจ (มาตรการเปรียบเทียบ)	ผลการศึกษา	การเปลี่ยนแปลงการรักษา (Management change)
Elstrom และคณะ 2008 <sup>22</sup>	Annals of Oncology	retrospective	สหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (61 ราย) โดยเป็นชนิด DLBCL ร้อยละ 44 ของผู้ป่วยในการศึกษา (38 ราย)	PET-CT scan (CT scan)	การใช้ PET-CT scan เปลี่ยนแปลงการประเมินระยะในผู้ป่วย จำนวน 11 ราย (DLBCL 6 รายและ HL 5 ราย)	ผู้ป่วยร้อยละ 5 เปลี่ยนแปลงการรักษาเมื่อได้รับการตรวจด้วย PET-CT scan
Raanani และคณะ 2006 <sup>5</sup>	Annals of Oncology	retrospective	อิสราเอล	ผู้ป่วย NHL (68 ราย) โดยเป็นชนิด DLBCL ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย NHL และผู้ป่วย HD (35 ราย)	PET-CT scan (CT scan)	สำหรับ NHL การใช้ PET-CT scan ผู้ป่วยมีระยะโรคเพิ่มมากขึ้น (upstaging) ร้อยละ 31 และมีระยะโรคที่ลดลง (downstaging) ร้อยละ 1	ผู้ป่วยร้อยละ 25 เปลี่ยนแปลงการรักษาเมื่อได้รับการตรวจด้วย PET-CT scan

ตารางที่ 7 ประสิทธิภาพของการใช้ PET-CT scan ในข้อบ่งใช้ restaging

การศึกษา	วารสาร	รูปแบบการศึกษา	ประเทศที่ศึกษา	ประชากรที่ศึกษา (จำนวน)	มาตรการที่สนใจ (มาตรการเปรียบเทียบ)	ผลการศึกษา
Mikahaeel และคณะ 2000 <sup>23</sup>	Leukemia & Lymphoma	retrospective	อังกฤษ	ผู้ป่วย NHL จำนวน 23 ราย	การตรวจ Interim PET scan (post treatment PET scan)	ผู้ป่วยจำนวน 23 ราย มีผลการตรวจ interim PET negative จำนวน 11 ราย minimal residual จำนวน 4 ราย และ positive จำนวน 8 ราย หลังสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยได้รับการตรวจ PET (post treatment PET) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่มีผล interim positive มีผล post treatment PET ที่ negative ความแม่นยำของผล interim PET ที่ positive คิดเป็นร้อยละ 88 และความแม่นยำของผล interim PET ที่ negative คิดเป็นร้อยละ 100
Haioun และคณะ 2005 <sup>24</sup>	BLOOD	retrospective	ฝรั่งเศส	ผู้ป่วย NHL จำนวน 90 ราย (ร้อยละ 84 ของผู้ป่วย DLBCL)	การตรวจ PET scan หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบที่ 2 หรือ early PET (ตรวจ PET scan ระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบที่ 4)	ผู้ป่วยจำนวน 90 ราย มีผลตรวจ early PET-CT เป็น negative จำนวน 54 ราย และผลเป็น positive จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 83) ภายหลังจากได้รับการตรวจ lately PET พบว่าผู้ป่วยจำนวน 45 รายที่ผล early PET เป็น negative มีผล lately PET complete response ในการตรวจติดตามครั้งแรก และผู้ป่วยจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 58) ที่มีผล early PET เป็น positive มีผล lately PET complete response ในการตรวจติดตามครั้งแรก
				ผู้ป่วย NHL จำนวน 80 ราย	การตรวจ PET scan ระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบที่ 4 หรือ lately PET	ผู้ป่วยจำนวน 60 รายมีผลตรวจ lately PET เป็น negative หลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบที่ 4 ผู้ป่วย 47 รายจาก 60 ราย มีผล early PET เป็น negative และผู้ป่วย 13 รายจาก 60 รายมีผล early PET เป็น positive

การศึกษา	วารสาร	รูปแบบการศึกษา	ประเทศที่ศึกษา	ประชากรที่ศึกษา (จำนวน)	มาตรการที่สนใจ (มาตรการเปรียบเทียบ)	ผลการศึกษา
Pregno และคณะ 2011 <sup>18</sup>	BLOOD	retrospective	อิตาลี	ผู้ป่วย DLBCL จำนวน 88 ราย	การตรวจ interim PET-CT หรือ iPET (การตรวจหลังสิ้นสุดการรักษา หรือ final PET-CT หรือ fPET)	ผู้ป่วยจำนวน 88 ราย ผู้ป่วยที่มีผล iPET negative จำนวน 63 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการตรวจ fPET จำนวน 62 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 98.4 ของผู้ป่วย iPET เป็น negative ทั้งหมด และผู้ป่วยที่มีผล iPET positive จำนวน 25 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการตรวจ fPET เป็น negative จำนวน 15 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีผล iPET เป็น positive ทั้งหมด จากงานวิจัยนี้พบว่าการตรวจ iPET สามารถทำนายผลให้ negative predict value ร้อยละ 82.5 positive predict value ร้อยละ 36 specificity ร้อยละ 76.5 และ sensitivity ร้อยละ 45

**ตารางที่ 8 ประสิทธิภาพของการใช้ PET-CT ในข้อบ่งชี้ end of treatment**

การศึกษา	วารสาร	รูปแบบการศึกษา	ประเทศที่ศึกษา	ประชากรที่ศึกษา (จำนวน)	มาตรการที่สนใจ	ผลการศึกษา
Pregno และคณะ 2011 <sup>18</sup>	BLOOD	retrospective	อิตาลี	ผู้ป่วย DLBCL จำนวน 88 ราย	การตรวจหลังสิ้นสุดการรักษา	ผลการตรวจ fPET มีความสัมพันธ์กับการทำนาย 2 years progression free survival (2 years PFS) ในผู้ป่วยที่มีผล fPET negative ร้อยละ 83 และผู้ป่วยที่มีผล fPET positive ร้อยละ 64 (p-value < 0.001)
Micallef และคณะ 2011 <sup>25</sup>	BLOOD	prospective	สหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วย DLBCL จำนวน 69 ราย	การตรวจ PET-CT scan หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบที่ 6 (PET6)	ผลการตรวจ PET6 มีความสัมพันธ์กับการทำนาย event free survival หรือ EFS (p-value = 0.02) และ overall survival หรือ OS (p-value = 0.002) โดยผู้ป่วยที่ PET6 มีผลเป็น negative จะมี

การศึกษา	วารสาร	รูปแบบการศึกษา	ประเทศที่ศึกษา	ประชากรที่ศึกษา (จำนวน)	มาตรการที่สนใจ	ผลการศึกษา
						EFS และ OS ร้อยละ 78 และร้อยละ 90 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มี PET6 positive จะมี EFS และ OS ร้อยละ 50 และร้อยละ 50

นอกจากการตรวจ PET-CT scan จะมีประสิทธิผลในการระบุระยะโรค ติดตามการรักษา และประเมินผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการรักษาแล้ว การตรวจ PET-CT scan ยังมีประสิทธิผลในการพยากรณ์โรค (prognosis)<sup>26</sup> ได้แก่ ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปราศจากการลุกลามของมะเร็ง (progression free survival; PFS) และการรอดชีพทั้งหมด (overall survival; OS) โดยผู้ป่วยที่มีผลตรวจ interim PET-CT scan (iPET CT scan) เป็นบวกหลังจากได้รับยาสูตร R-CHOP จำนวน 2 รอบจะมี 2 years PSF ร้อยละ 41.4-77.9 และ 2 years OS ร้อยละ 72.0-94.7 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเป็นลบจะมี 2 years PSF ร้อยละ 75.9-90.0 และ 2 years OS ร้อยละ 72.0-94.7<sup>27-30</sup> สำหรับการตรวจ PET-CT scan เมื่อสิ้นสุดการรักษา (fPET-CT scan) พบว่า ผู้ป่วยที่รับยาสูตร R-CHOP จนครบแผนการรักษา ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเป็นบวกจะมี 2 years PSF ร้อยละ 19.1-24.0 ในขณะที่รายที่มีผลตรวจเป็นลบจะมี 2 years PSF ร้อยละ 71.5-83.0<sup>28,31</sup>

นอกจากนี้ผู้ป่วยรายที่ได้รับยาสูตร R-CHOP และการตรวจ PET-CT scan ทั้ง iPET-CT scan และ fPET-CT scan พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือ มีผลการตรวจ iPET-CT scan และ fPET-CT scan เป็นบวก จะมี 2 years PFS ร้อยละ 35 และ 2 years OS ร้อยละ 60 ผู้ป่วยรายที่ตอบสนองต่อการรักษาซ้ำ คือรายที่มีผลการตรวจ iPET-CT scan เป็นบวกแต่ fPET-CT scan เป็นลบ จะมี 2 years PFS ร้อยละ 86 และ 2 years OS ร้อยละ 92 ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่มีการตอบสนองต่อการรักษาเร็ว คือ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ iPET-CT scan และ fPET-CT scan เป็นลบ จะมี 2 years PFS ร้อยละ 97 และ 2 years OS ร้อยละ 97<sup>27</sup>

### 2.3.6. การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ PET-CT scan สำหรับโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในประเทศไทยและต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ พบการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ PET-CT scan เปรียบเทียบกับการใช้ CT scan ในการประเมินระยะของมะเร็งชนิดต่าง ๆ โดยแต่ละการศึกษาจะใช้แบบจำลอง decision tree ในการประเมินความคุ้มค่า รายละเอียดดังตารางที่ 9 นอกจากนี้การศึกษาของ Joshi และคณะ 2016<sup>32</sup> ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เพื่อรวบรวมการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ PET-CT scan ในโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DLBCL ที่ตีพิมพ์ก่อนเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ซึ่งพบการศึกษาศึกษาที่เกี่ยวข้องกับต้นทุนและผลลัพธ์ ดังตารางที่ 10 โดยเป็นการเก็บต้นทุนและผลลัพธ์ของการตรวจติดตามด้วย PET-CT scan หลังจากผู้ป่วยหายขาดเป็นครั้งแรก (first-remission) ผลการศึกษาพบว่าต้นทุนการตรวจ PET-CT scan สูง



กว่าการตรวจติดตามด้วย CT scan และการติดตามผู้ป่วยด้วยวิธีที่ไม่มีการถ่ายภาพ และให้ผลลัพธ์เพิ่มขึ้นไม่มากนัก อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ PET-CT scan ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าในบริบทประเทศไทย

**ตารางที่ 9** การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ PET-CT scan ในมะเร็งชนิดต่าง ๆ

การศึกษา	Sloka และคณะ 2004 <sup>33</sup>	Hollenbeak และคณะ 2001 <sup>34</sup>	Kosuda และคณะ 2000 <sup>35</sup>	พันธุมงคล และคณะ 2019 <sup>36</sup>		
ชื่อวารสาร	Med Sci Monit	CANCER	CHEST	รายงานวิจัย		
ปีที่ตีพิมพ์	2005	2001	2000	2019		
ประเทศที่ทำการศึกษา	แคนาดา	สหราชอาณาจักร	ญี่ปุ่น	ไทย		
รูปแบบการศึกษา	cost effectiveness analysis โดยใช้แบบจำลอง decision tree	cost utility analysis โดยใช้แบบจำลอง decision tree	cost effectiveness analysis โดยใช้แบบจำลอง decision tree	cost utility analysis โดยใช้แบบจำลอง decidion tree และแบบจำลอง Markov		
มุมมองการศึกษา	โรงพยาบาล	โรงพยาบาล	โรงพยาบาล	สังคม		
ประชากร	ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ที่สงสัยว่าจะมีการกลับมาเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ซ้ำ	ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอ (head and neck squamous cell carcinoma; HNSCC) ที่ไม่มีมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร่วม	ผู้ป่วยที่สงสัยเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ที่อยู่ในระยะ 3B หรือต่ำกว่า	ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก	ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่มีการกลับคืนของโรค	ผู้ป่วยโรค Hodgkin lymphoma
เทคโนโลยีที่สนใจ	PET-CT scan	PET-CT scan	PET-CT scan บริเวนอก	PET-CT scan		
เทคโนโลยีที่เปรียบเทียบ	CT scan	CT scan	CT scan บริเวนอก	CT scan		

การศึกษา	Sloka และคณะ 2004 <sup>33</sup>	Hollenbeak และคณะ 2001 <sup>34</sup>	Kosuda และคณะ 2000 <sup>35</sup>	พันธุมงคล และคณะ 2019 <sup>36</sup>		
ระยะเวลาการศึกษา	เริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยถูกวินิจฉัยจนกระทั่งได้รับการรักษาสุดท้ายและกลับเป็นซ้ำ	-	-	ตลอดชีวิตผู้ป่วย (lifetime horizon)		
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	life expectancy	ปีสุขภาวะ (quality adjusted life year; QALYs)	life expectancy	ปีสุขภาวะ (quality adjusted life year; QALYs)		
อัตราส่วนต้นทุนและประสิทธิผล (ICER)	การใช้ PET-CT scan สามารถประหยัดค่ารักษาประมาณ 1758 ดอลลาร์ ต่อราย	การตรวจ PET-CT scan มีค่า ICER 8,718 ดอลลาร์ สหรัฐต่อ life saved หรือ 2,505 ดอลลาร์สหรัฐต่อ QALY ซึ่งมีความคุ้มค่า (cost-effective)	life expectancy ของการตรวจ PET-CT scan สูงกว่า CT scan 0.607 ปีหรือ 7.3 เดือน โดยมีต้นทุนต่ออัตราส่วนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม 21,800 เยนต่อปีต่อรายซึ่งไม่มีความคุ้มค่าแต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจะมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นจากการตรวจ PET-CT scan	การประเมินหลังสิ้นสุดการรักษาในระยะ early-favourable ระยะ early-unfavourable และระยะ late มีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ การประเมินระยะโรคเริ่มและระหว่างการใช้เคมีบำบัด	ICER 8,198,877 บาทต่อปีสุขภาวะ ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์	ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การตรวจด้วย PET-CT scan จะมีความคุ้มค่าในกรณีที่ต่อรองราคา ลดลงเหลือ 34,377 บาท หรือ ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วย PET-CT scan มากกว่า 20 รายต่อสัปดาห์จะทำให้ราคา ลดลงเหลือ 31,400 บาท ทำให้ทางเลือกที่ใช้ PET-CT scan เพียงอย่างเดียว มีความคุ้มค่า

ตารางที่ 10 การศึกษาต้นทุนและผลลัพธ์ของการใช้ PET-CT scan ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

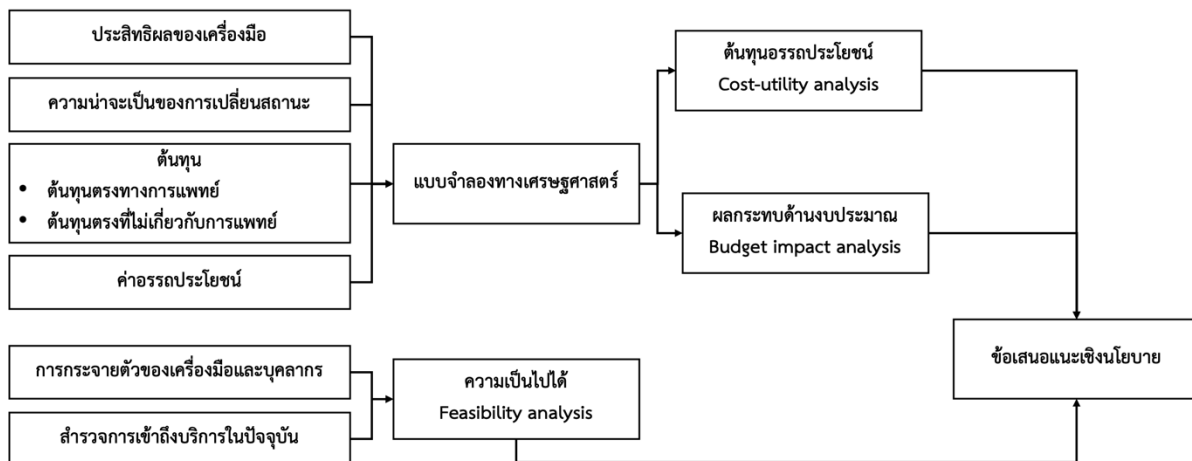
การศึกษา	Suh และคณะ 2017 <sup>37</sup>	Huntington และคณะ 2015 <sup>38</sup>
ชื่อวารสาร	Korean J Intern Med	Journal of clinical oncology
ปีที่ตีพิมพ์	ค.ศ. 2017	ค.ศ. 2015
ประเทศที่ทำการศึกษา	ประเทศเกาหลีใต้	ประเทศสหรัฐอเมริกา
รูปแบบการศึกษา	เปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพ (cost and clinical outcome analysis)	Cost-utility analysis โดยใช้แบบจำลอง Markov
มุมมองการศึกษา	โรงพยาบาล	สังคม
ประชากร	ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่รักษาหายขาดครั้งแรก (first remission)	ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่รักษาหายขาดครั้งแรก (first remission)
เทคโนโลยีที่สนใจ	การติดตามด้วย PET-CT scan หลังจากผู้ป่วยมี complete response	1. การติดตามด้วย PET-CT scan หลังจากผู้ป่วยมี complete response ทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 2 ปี 2. การติดตามด้วย CT หลังจากผู้ป่วยมี complete response ทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 2 ปี
เทคโนโลยีที่เปรียบเทียบ	ไม่มีการติดตามด้วย PET-CT scan หลังจากผู้ป่วยมี complete response	การติดตามโดยไม่มีการถ่ายภาพ (routine follow up)
ระยะเวลาการศึกษา	3 หลังจากผู้ป่วยมี complete response	ตลอดชีวิตผู้ป่วย
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	Relapse-free survival (RFS) และ Overall survival (OS)	ปีสุขภาวะ(quality adjusted life year; QALYs)
ผลการศึกษา	ต้นทุนของการติดตามด้วย PET-CT scan 5,22,9901 วอน ซึ่งสูงกว่าต้นทุนที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตามด้วย PET-CT scan ซึ่งมีต้นทุน 2,499,689 วอน แต่ต้นทุนของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (p-value 0.755) และค่ามัธยฐานของ RFS และ OS ระหว่าง การติดตามด้วย PET-CT scan กับ CT scan ไม่แตกต่างกัน (p-value 0.133 และ 0.542 ตามลำดับ)	ต้นทุนจากการติดตามด้วย PET-CT scan และ CT scan สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ routine follow up 3,310 และ 4,270 ดอลลาร์สหรัฐ ตามลำดับและปีสุขภาวะจากการติดตามด้วย PET-CT scan และ CT scan ก็สูงกว่าเช่นกัน โดยเพิ่มขึ้น 0.020 และ 0.025 ปีสุขภาวะตามลำดับ ซึ่งคิดเป็นค่า ICER 164,960 และ 168,750 ดอลลาร์สหรัฐต่อปีสุขภาวะตามลำดับ

### 2.3.7. การเข้าถึงบริการตรวจด้วย PET-CT scan ในประเทศไทย

จากการศึกษา การประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของบริการตรวจเพทซีทีในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2562 มีการสำรวจการเข้าถึงบริการตรวจด้วย PET-CT scan โดยผู้ตอบแบบสำรวจ เป็นแพทย์ผู้ส่งตรวจ PET-CT scan ได้แก่ ศัลยแพทย์ แพทย์อายุรกรรมโรคลือด แพทย์อายุรกรรมโรคมะเร็ง รังสีแพทย์ และแพทย์รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ผลการสำรวจพบว่า มีผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจด้วย PET-CT scan แต่ไม่ได้ส่งตรวจร้อยละ 37 โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองสูงสุด คิดเป็นร้อยละ 42 โดยแพทย์ผู้ตอบแบบสำรวจให้เหตุผลถึงสาเหตุที่ไม่ได้ส่งตรวจด้วย PET-CT scan ได้แก่ ราคาค่าวินิจฉัยที่สูง การส่งตรวจมีความยากลำบาก เนื่องจากต้องส่งไปตรวจที่โรงพยาบาลอื่น มีการตรวจอื่นที่ประสิทธิภาพอาจไม่เทียบเท่าแต่ผู้ป่วยสามารถเบิกจ่ายได้ และคิวการรอตรวจที่นาน<sup>36</sup> อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมเรื่องประสิทธิผลของ PET-CT scan ในการตรวจประเมินระยะของโรค (staging) พบว่า ในผู้ป่วย NHL การใช้ PET-CT scan ทำให้พบว่าผู้ป่วยมีระยะโรคเพิ่มมากขึ้น (upstaging) ร้อยละ 31 และมีระยะโรคที่ลดลง (downstaging) ร้อยละ 1 ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษา นอกจากนี้ การได้รับการตรวจก่อนการรักษาด้วย PET-CT ยังมีผลต่อระยะเวลารอดชีพโดยรวม (overall survival) ซึ่งอาจส่งผลจากการตรวจด้วย PET-CT ช่วยในการประเมินระยะโรคที่แม่นยำมากขึ้น<sup>39</sup>

### 2.4. กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)

งานวิจัยนี้จะนำตัวแปรประสิทธิผลของเครื่องมือ ตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะ ตัวแปรต้นทุน และตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ ใส่ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อประมาณต้นทุนและผลลัพธ์ตลอดชีวิตผู้ป่วย จากนั้นวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์และประมาณการผลกระทบด้านงบประมาณหากการตรวจ PET-CT scan ถูกบรรจุเป็นชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสำหรับการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL รวมทั้งศึกษาความเป็นไปได้ของการให้บริการโดยสำรวจการกระจายตัวของเครื่อง PET-CT scan และบุคลากรที่มีความสามารถในการใช้เครื่อง PET-CT scan ในประเทศไทย ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 กรอบแนวคิดของการศึกษา

## 2.5. ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

### 2.5.1. รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วยเครื่อง PET-CT scan โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์และการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ตามคู่มือประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 3<sup>40</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมและประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเมื่อวันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2566 พบว่าการใช้เครื่อง PET-CT scan ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ให้ประโยชน์ในการประเมินแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยในระยะที่ 1-2 และระยะที่ 3-4 โดยในระยะที่ 1-2 จะให้ประโยชน์ทั้งในการกำหนดระยะ (staging) การประเมินระยะหลังการรักษา (restaging) และการตอบสนองต่อการรักษา (end-of-treatment response) ส่วนในระยะที่ 3-4 จะให้ประโยชน์ในการกำหนดระยะ (staging) และการตอบสนองต่อการรักษา (end-of-treatment response) ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงกำหนดสถานะสุขภาพในแบบจำลองเบื้องต้น 2 สถานะ ได้แก่ 1) ผู้ป่วยในระยะไม่ลุกลาม ซึ่งจะรวมถึงผู้ป่วยในระยะ complete remission, partial remission และ stable disease และ 2) ผู้ป่วยในระยะลุกลาม (progression disease)

### 2.5.2. ประชากรที่ต้องการศึกษา

ประชากรในงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ในประเทศไทย ซึ่งกลุ่มตัวอย่างสำหรับเก็บข้อมูลต้นทุนและค่าอรรถประโยชน์เพื่อนำมาใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์จะมาจากโรงพยาบาลทั้งหมด 3 แห่ง โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและคัดออก ดังนี้

#### เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

- 1) ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL
- 2) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ PET-CT scan<sup>41</sup> ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยตั้งครรรภ์
- 2) ผู้ป่วยที่น้ำหนักเกินจนไม่สามารถเข้าเครื่อง PET-CT scan ได้ เนื่องจากต้องใช้ FDG ในขนาดสูง รวมทั้งยังลดคุณภาพของภาพถ่ายและการแปลผลลง
- 3) ผู้ป่วยเบาหวานที่ต้องควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพื่อป้องกันการแก่งแย่งระหว่าง glucose และ FDG ในการดูดซึมเข้าสู่เซลล์

ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยจะมีการจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาความเหมาะสมโรงพยาบาลที่ใช้ในการเก็บข้อมูลต่อไป

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างที่เพียงพอต่อการเก็บข้อมูลค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพ คำนวณโดยใช้สูตรการคำนวณค่าเฉลี่ยกรณีไม่ทราบค่าประชากร ดังแสดง

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

โดย n = sample size  
 $z_{1-\alpha/2}$  = level of statistical significance  
 $\sigma$  = standard deviation  
 d = margin of error

กำหนดให้ค่ามาตรฐาน  $z_{1-\alpha/2}^2 = 1.96$  และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) เท่ากับ 10% ของค่าเฉลี่ยของค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพ เนื่องจากไม่พบการศึกษาที่รายงานค่าอัตราประโยชน์ในผู้ป่วยโรค DLBCL จึงใช้ค่าอัตราประโยชน์ในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma ที่ได้จากการศึกษาในประเทศไทย<sup>36</sup> ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง รายละเอียดค่าอัตราประโยชน์และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ แสดงในตารางที่ 11

**ตารางที่ 11** ค่าอัตราประโยชน์และจำนวนกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามสถานะสุขภาพในแบบจำลอง

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ขนาดตัวอย่างจากการคำนวณ (ราย)	ข้อมูลไม่ครบถ้วน 15% (ราย)	ขนาดตัวอย่างรวม (ราย)
ผู้ป่วยในระยะไม่ลุกลาม	0.956	0.061	2	1	3
ผู้ป่วยในระยะลุกลาม	0.883	0.182	17	3	20
<b>รวม</b>					<b>23</b>

ดังนั้น ต้องเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรค DLBCL ทั้งหมดอย่างน้อย 23 ราย

### 2.5.3. เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเปรียบเทียบ

เทคโนโลยีที่ต้องการประเมิน คือ การตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรค DLBCL ด้วยเครื่อง PET-CT scan เปรียบเทียบกับการตรวจประเมินด้วยเครื่อง CT scan

#### 2.5.4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

งานวิจัยนี้วัดผลลัพธ์ในรูปแบบปีสุขภาวะ (quality adjusted life years; QALYs) ซึ่งเป็นการวัดผลลัพธ์ทั้งในด้านคุณภาพ คือ ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่อย่างสมบูรณ์โดยใช้ค่าอรรถประโยชน์ (utility) และด้านปริมาณ คือ ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น โดยใช้จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ ซึ่งคำนวณค่าปีสุขภาวะได้จากสมการ

$$\text{ปีสุขภาวะ (QALYs)} = \text{ค่าอรรถประโยชน์} \times \text{จำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่}$$

#### 2.5.5. มุมมอง (Perspective)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จะศึกษาต้นทุนในมุมมองของสังคม (societal perspective) ซึ่งครอบคลุมต้นทุนที่เกิดขึ้นกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทั้งหมดในสังคม ได้แก่ ผู้ป่วย ผู้ให้บริการ และผู้จ่ายเงิน สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (payer perspective) เพื่อประมาณการงบประมาณที่เกิดขึ้นหากการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan ถูกบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์

#### 2.5.6. กรอบระยะเวลา (Time horizon)

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจจะศึกษาต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพตลอดชีวิตของผู้ป่วย (life-time horizon) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะประมาณการด้วยกรอบระยะเวลา 5 ปี หากการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วยการ PET-CT scan ถูกบรรจุเข้าเป็นสิทธิประโยชน์หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

#### 2.5.7. อัตราปรับลด (Discount rate)

เนื่องจากกรอบระยะเวลาของการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงมีการปรับลดทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตโดยใช้อัตราปรับลดร้อยละ 3 ต่อปี ตามคู่มือประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณจะให้อัตราปรับลดร้อยละ 0 เพื่อให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสามารถเตรียมงบประมาณล่วงหน้าได้เพียงพอ

#### 2.5.8. แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

คณะผู้วิจัยจะดำเนินการพัฒนาแบบจำลองต้นไม้การตัดสินใจ (decision tree model) ร่วมกับแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) โดยการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ ทั้งนี้ คณะผู้วิจัยจะมีการจัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาความเหมาะสมของแบบจำลองและตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาต่อไป

#### 2.5.9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วย ประสิทธิภาพของเทคโนโลยี ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ต้นทุน และค่าอรรถประโยชน์ ทั้งนี้ ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองจะถูกนำเสนอในการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาความเหมาะสมอีกครั้ง

## ประสิทธิผลของเทคโนโลยี

ประสิทธิผลของการใช้เครื่อง PET-CT scan ในการประเมินระยะโรคและการตอบสนองต่อการรักษา ได้จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ

## ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ได้จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ และ/หรือการเก็บข้อมูลปฐมภูมิจากเวชระเบียน (medical record) ของโรงพยาบาล

## ต้นทุน

งานวิจัยนี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่นำมาใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์จึงประกอบด้วย

- ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) ประกอบด้วย ต้นทุนค่าตรวจ PET-CT scan ต้นทุนค่าบริการ ต้นทุนค่ายาและเวชภัณฑ์ ต้นทุนค่าฉายรังสี ต้นทุนการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัด เป็นต้น ได้จากสำนักพัฒนากลุ่มโรคร่วมไทย (สรท.) ร่วมกับการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน และ/หรือฐานข้อมูลต้นทุนของโรงพยาบาล
- ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ประกอบด้วย ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พัก เป็นต้น ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วย และ/หรือรายการต้นทุนมาตรฐาน

ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่ได้จากข้อมูลจากเวชระเบียน และ/หรือฐานข้อมูลต้นทุนของโรงพยาบาล จะถูกปรับให้เป็นต้นทุนด้วยค่าอัตราส่วนค่าใช้จ่ายต่อต้นทุน (ratio of cost-to-charges; RCC) 1.63<sup>40</sup> และต้นทุนทั้งหมดจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2567 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index; CPI)<sup>42</sup>

## ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่าง ๆ ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยตามสถานะสุขภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ณ ขณะนั้น โดยใช้แบบวัดคุณภาพชีวิต EuroQol-EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย<sup>43</sup>

### 2.5.10. ความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ

เป็นการศึกษาความเป็นไปได้ในการดำเนินงานทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพในกรณีที่มีการสนับสนุนให้มีการเบิกจ่ายการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ โดยทำการเก็บข้อมูลความต้องการในการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan การกระจายตัวของเครื่อง PET-CT scan จำนวนผู้เชี่ยวชาญที่สามารถอ่านผลการตรวจ PET-CT scan ได้ สัดส่วนของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ไม่ได้รับการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan และเหตุผล โดยแบ่งเป็นกลุ่มแพทย์ในโรงพยาบาลที่มีการให้บริการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan และกลุ่มแพทย์ในโรงพยาบาลที่ไม่มีการให้บริการดังกล่าว



## 2.6. การวิเคราะห์ข้อมูล

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในงานวิจัยนี้ ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วยแบบจำลองต้นไม้การตัดสินใจ (decision tree model) และแบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel ในการวิเคราะห์ ซึ่งประกอบด้วย

### 2.6.1. การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER)

เปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการตรวจด้วยเครื่อง PET-CT scan กับการตรวจด้วย CT scan แล้วนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เมื่อใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะ คำนวณโดยใช้สูตร

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost of PET-CT} - \text{Cost of CT}}{\text{QALY of PET-CT} - \text{QALY of CT}}$$

### 2.6.2. การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

**การวิเคราะห์ความไวแบบกำหนดตัวแปร (deterministic sensitivity analysis)** เป็นการหาขนาดและทิศทางของการเปลี่ยนแปลงของผลการศึกษา เมื่อกำหนดค่าความผันแปรของตัวแปรสำคัญให้อยู่ในช่วงที่เป็นไปได้ เช่น ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด และช่วงความเชื่อมั่น (95% confidence interval) เป็นต้น โดยในงานวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยจะใช้การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) ซึ่งเป็นการพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (ICER) เมื่อกำหนดความผันแปรที่ละตัวแปร ขณะที่ตัวแปรอื่นมีค่าคงที่

**การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis)** เป็นการใช้เทคนิค Monte Carlo simulation สุ่มคำนวณค่าตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลองไปพร้อมกันหลาย ๆ ตัวแปร ตามลักษณะธรรมชาติการแจกแจงข้อมูล โดยจำลองผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (ICER) จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง

### 2.6.3. การวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (budget impact analysis)

ประมาณการภาระด้านการเงินของรัฐบาลสำหรับ 5 ปีข้างหน้าหากมีการสนับสนุนให้มีการเบิกจ่ายชดเชยการตรวจ PET-CT scan เพิ่มเติมจากการจ่ายชดเชยทั่วไปในระบบหลักประกันสุขภาพ

## 2.7. ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบต่องบประมาณของการตรวจประเมินระยะและการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ด้วย PET-CT scan เปรียบเทียบกับการตรวจประเมินด้วย CT scan

## 2.8. ระยะเวลาการดำเนินงาน

ระยะเวลาดำเนินงาน 9 เดือน รายละเอียดตามแผนการดำเนินงานในหัวข้อ 2.9

## 2.9. แผนการดำเนินงาน (Action plan)

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เป้าหมาย/ตัวชี้วัด	เดือน								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
ทบทวนวรรณกรรม	ผลการทบทวนวรรณกรรม และร่างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์	/	/	/						
ยื่นเอกสารขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์	/								
จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาโครงการวิจัย	แนวทางการวิจัยและกรอบการศึกษา		/	/						
เก็บรวบรวมข้อมูล	ตัวแปรในแบบจำลอง			/	/	/				
วิเคราะห์ข้อมูล	ผลการศึกษา			/	/	/	/			
จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น	ข้อเสนอแนะเพื่อปรับปรุงผลการศึกษา						/	/		
ปรับปรุงผลการศึกษาตามคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ								/	/	
จัดทำรายงานผลการศึกษเบื้องต้น	รายงานวิจัยฉบับร่าง						/	/		
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย	ความเห็นเพื่อปรับปรุงผลการวิจัย							/		

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	เป้าหมาย/ตัวชี้วัด	เดือน								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์	รายงานฉบับสมบูรณ์							/		
การพิสูจน์อักษรและแก้ไข (proof reading and editing)	รายงานฉบับสมบูรณ์ที่ปรับแก้อักษรแล้ว								/	
การเผยแพร่ผลการศึกษา	รายงานฉบับสมบูรณ์									/
	Policy Brief									/
	บทความในวารสารวิชาการ									/

## เอกสารอ้างอิง

1. The Global Cancer Observatory. *Thailand Fact Sheet 2020*. World Health Organization; 2021. Accessed February 16, 2023.  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
2. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn 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. doi:10.1002/hon.2392
3. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Published online 2021.
4. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
5. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol*. 2006;17(1):117-122. doi:10.1093/annonc/mdj024
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphoma. Published online February 8, 2023. Accessed February 17, 2023.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
7. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v116-v125. doi:10.1093/annonc/mdv304
8. The Thai society of hematology. Thai guideline for diagnosis and treatment for lymphoma. Published online 2022. Accessed February 17, 2023.  
[http://www.tsh.or.th/file\\_upload/files/7\\_%20%20Diffuse%20Large%20B-Cell%20Lymphoma.pdf](http://www.tsh.or.th/file_upload/files/7_%20%20Diffuse%20Large%20B-Cell%20Lymphoma.pdf)
9. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging—Do We Need Contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004;232(3):823-829. doi:10.1148/radiol.2323030985

10. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-67. doi:10.1182/blood-2012-12-473389
11. NHSO. บอร์ด สปสช.เพิ่มสิทธิบัตรทองตรวจเพซซีที่ทางเลือกประเมินระยะโรคมะเร็งปอด-มะเร็งต่อมน้ำเหลือง. National Health Security Office. Published June 9, 2021. Accessed February 19, 2023. <https://www.nhso.go.th/news/3120>
12. กองสวัสดิการรักษายาบาล กลุ่มงานนโยบายสวัสดิการรักษายาบาล. อัตราค่าบริการสาธารณสุขเพื่อใช้สำหรับการเบิกจ่ายค่ารักษายาบาลของทางราชการ หมวดที่ 8 ค่าตรวจวินิจฉัยและรักษาทางรังสีวิทยา. Published online August 7, 2019. Accessed February 19, 2023. <https://ww2.chi.or.th/dataupload/doc/2562/ว.376%20หมวด%208%20ค่าตรวจวินิจฉัยและรักษาทางรังสีวิทยา.pdf>
13. WHO. *Non-Hodgkin Lymphoma Factsheet*.; 2020. Accessed February 17, 2023. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-factsheet.pdf>
14. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer stat Facts: NHL-Diffuse Large B-Cell Lymphoma. National Cancer Institute. Accessed February 17, 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
15. Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B Cell Lymphoma. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 20, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>
16. The Leukemia and Lymphoma Society. NHL Staging. Accessed March 16, 2023. <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diagnosis/nhl-staging>
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
18. Pregno P, Chiappella A, Bellò M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119(9):2066-2073. doi:10.1182/blood-2011-06-359943

19. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy: Pre-Transplant PET for Relapsed Lymphoma. *Br J Haematol*. Published online April 2010:no-no. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08162.x
20. Tanyaluck Thientunyakiat. การตรวจ PET scan ด้วย 18F-FDG เพื่อใช้ในการตรวจโรคมะเร็ง. *Songklanagarind Med J*. 2007;25(6):550-559.
21. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-2496. doi:10.1182/blood-2016-05-718528
22. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RKJ. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1770-1773. doi:10.1093/annonc/mdn282
23. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a Prognostic Indicator in the Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-Comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(5-6):543-553. doi:10.3109/10428190009113384
24. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106(4):1376-1381. doi:10.1182/blood-2005-01-0272
25. Micallef INM, Maurer MJ, Wiseman GA, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4053-4061. doi:10.1182/blood-2011-02-336990
26. Barrington SF, Trotman J. The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e80-e93. doi:10.1016/S2352-3026(20)30365-3

27. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective International Cohort Study Demonstrates Inability of Interim PET to Predict Treatment Failure in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1936-1944. doi:10.2967/jnumed.114.145326
28. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2523-2529. doi:10.1200/JCO.2014.58.9846
29. Mikhaeel NG, Cunningham D, Counsell N, et al. FDG-PET/CT after two cycles of R-CHOP in DLBCL predicts complete remission but has limited value in identifying patients with poor outcome-final result of a UK National Cancer Research Institute prospective study. *Br J Haematol*. 2021;192(3):504-513. doi:10.1111/bjh.16875
30. Schöder H, Polley MYC, Knopp MV, et al. Prognostic value of interim FDG-PET in diffuse large cell lymphoma: results from the CALGB 50303 Clinical Trial. *Blood*. 2020;135(25):2224-2234. doi:10.1182/blood.2019003277
31. Kim J, Song YS, Lee JS, Lee WW, Kim SE. Risk stratification of diffuse large B-cell lymphoma with interim PET-CT based on different cutoff Deauville scores. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):340-347. doi:10.1080/10428194.2017.1339877
32. Joshi M, Ghosh P. Cost-Utility of PET/CT Surveillance Post Achieving First Remission in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review. *J Integr Oncol*. 2018;07(03). doi:10.4172/2329-6771.1000218
33. Sloka J, Hollett P, Mathews M. Cost-Effectiveness of Positron Emission Tomography in Recurrent Colorectal Cancer in Canada. *McGill J Med*. 2004;7(2). doi:10.26443/mjm.v7i2.384
34. Hollenbeak CS, Lowe VJ, Stack BC. The cost-effectiveness of fluorodeoxyglucose 18-F positron emission tomography in the N0 neck. *Cancer*. 2001;92(9):2341-2348. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2341::AID-CNCR1581>3.0.CO;2-8
35. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-Tree Sensitivity Analysis for Cost-Effectiveness of Chest 2-Fluoro-2-D-[18F]Fluorodeoxyglucose Positron

- Emission Tomography in Patients With Pulmonary Nodules (Non-small Cell Lung Carcinoma) in Japan. *Chest*. 2000;117(2):346-353. doi:10.1378/chest.117.2.346
36. Phanmongkol W. *Economic Evaluation and Feasibility of PET/CT Service in Thailand*. HITAP; 2019. <https://www.hitap.net/documents/177872>
37. Suh KJ, Kim KH, Kim R, et al. Costs and clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission: role of PET/CT surveillance. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):894-901. doi:10.3904/kjim.2017.174
38. Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Surveillance Imaging of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Remission. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1467-1474. doi:10.1200/JCO.2014.58.5729
39. Beers CA, Pond GR, Wright JR, Tsakiridis T, Okawara GS, Swaminath A. The impact of staging FDG-PET/CT on treatment for stage III NSCLC-an analysis of population-based data from Ontario, Canada. *Front Oncol*. 2023;13:1210945. doi:10.3389/fonc.2023.1210945
40. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2564. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564. Published online 2564. doi:10.12755/HITAP.RES.2021.2
41. Joseph S, Singh E. Nuclear Medicine PET/CT Breast Cancer Assessment, Protocols, And Interpretation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 20, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570617/>
42. สำนักงานนโยบายยุทธศาสตร์การค้า. ดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไป. ข้อมูลเปิดเผยของกระทรวงพาณิชย์. Accessed July 12, 2023. <https://data.moc.go.th/OpenData/CPIGIndexes>
43. Pattanaphesaj J, Thavorncharoensap M, Ramos-Goñi JM, Tongsir S, Ingsrisawang L, Teerawattananon Y. The EQ-5D-5L Valuation study in Thailand. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(5):551-558. doi:10.1080/14737167.2018.1494574