

บทบรรณาธิการ

Peripheral T-cell Lymphoma

วิชัย ประยูรวิวัฒน์

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Peripheral T-cell lymphoma พบประมาณร้อยละ 10-15 ของ non Hodgkin lymphoma เป็นกลุ่มที่มีความหลากหลายแตกต่างกันมาก และมีการพยากรณ์ของโรคไม่ดี ตามองค์การอนามัยโลกได้มีการแบ่ง T-cell และ NK-cell neoplasms¹ ไว้ 23 ชนิด พบอุบัติการณ์ของ peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS) พบมากที่สุดร้อยละ 25 รองลงมาเป็น angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) พบร้อยละ 19.5 anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive ร้อยละ 6.6 และ anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-negative ร้อยละ 5.5 ซึ่งรวมแล้วประมาณร้อยละ 60 ของกลุ่ม T-cell neoplasms ทั้งหมด

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะใช้สูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) เป็นหลัก ตามด้วย consolidation และ autologous stem cell transplantation ทำให้มีผลการรักษาดีขึ้น มี progression-free survival rate 40-50%

จุดมุ่งหมายของการรักษาให้มี long-term remission หรือหายขาด ผู้ป่วยบางรายก็หายขาดได้ แต่ต่ำกว่ากลุ่ม aggressive B-cell lymphoma มียาใหม่ๆ หลายตัวกำลังศึกษาใน phase 3 randomized trials เป็น upfront therapy²

การรักษามาตรฐานด้วยการใช้ CHOP มี 5-year failure-free survival (FFS) ใน PTCL-NOS 20-29% AITL 13-18% ALCL, ALK-negative 28-36% และ ALCL, ALK-positive 60% ซึ่งดีที่สุด^{3,4} ฉะนั้นผู้ป่วยที่เป็น ALCL, ALK-positive การรักษามาตรฐานจึงยังเป็นสูตร CHOP ส่วนกลุ่มที่เหลือ 3 กลุ่ม ได้นำ etoposide เข้ามาใช้เพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น มี 5-year FFS ดีขึ้น

ศศิธร รุ่งเรืองศิริวัฒน์ และคณะ จากสาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จึงได้ศึกษาด้วยการเปลี่ยนสูตรการรักษาโดยการเพิ่มยา etoposide เข้าไปในสูตร CHOP เดิม แล้วปรับขนาดและวิธีการให้ยา ให้เป็นสูตร EPOCH เป็นสูตรที่ต้องนอนให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำแบบ continuous infusion ในโรงพยาบาลนาน 4 วัน ในกลุ่ม peripheral T-cell lymphoma NOS, angioimmunoblastic T-cell lymphoma และ anaplastic T-cell lymphoma ALK-negative

ศึกษาในผู้ป่วย 34 คน ให้การรักษาด้วย CHOP 19 คน และ EPOCH 15 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ EPOCH มีการตอบสนอง (CR+PR) 83.3% ส่วนกลุ่มที่ได้ CHOP มีการตอบสนอง 70.6% มี 5-year EFS 44.2% ในกลุ่มที่ได้ EPOCH และ 24.9% ในกลุ่มที่ได้ CHOP มีค่า $p = 0.16$ และ 5-year overall survival 51.9% และ 34.1% ตามลำดับ $p = 0.69$ ซึ่งน่าจะเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ จะเห็นว่ามีการตอบสนองและอัตราการอยู่รอดมากขึ้น แม้ว่าจะไม่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ นับเป็นทางเลือกทางหนึ่งสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้

การรักษาทางเลือกอื่นๆ เช่น มีผู้นำ anti-CD52 antibody, alemtuzumab เข้าไปในสูตร CHOP พบว่ามี CR rate 65-71% แต่ก็มีผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น John Cunningham virus encephalitis, invasive aspergillosis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, sepsis, EBV-related lymphoma และ cytomegalovirus reactivation ทำให้เป็นข้อจำกัดในการใช้ยานี้มาศึกษา^{5,7} การศึกษา phase 2 อีกอันหนึ่ง ใช้ denileukin diftitox + CHOP มี ORR และ CR rate 65% และ 55% ตามลำดับ แต่มีเสียชีวิต 3 คน หลังจากได้ 1 ชุด และ 4 คนต้องออกจากการศึกษา เนื่องจากผลข้างเคียงของยา⁸ มีความพยายามจะเพิ่มยาชนิดต่างๆ กับ CHOP แต่ได้ผลไม่ดี มีผลข้างเคียงมากและไม่ได้ประโยชน์ชัดเจน^{9,10}

มีการใช้ gemcitabine-based regimen แต่ผลก็ไม่ดี ORR 39% และ 2-year PFS 12%¹¹ มีการศึกษาจากเยอรมัน¹² ด้วยการเพิ่ม etoposide เข้าไปกับ CHOP เรียก CHOEP พบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี LDH ปกติ จะมีผลการรักษา เมื่อเพิ่ม etoposide มี 3-year event free survival (EFS) 75.4% เทียบกับ CHOP 51% แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน

กลุ่ม Nordic ใช้ CHOEP รักษาผู้ป่วย ถ้ามีการตอบสนอง จะทำ upfront stem cell transplantation¹³ ด้วยการให้ CHOEP-14 ตามด้วย ASCT พบว่ามี ORR 82% และ CR 51% จึงเชื่อว่าการให้ etoposide เพิ่มเข้าไปใน CHOP น่าจะมีความเหมาะสม เพื่อไม่ทำให้มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น

การรักษาที่ยังอยู่ในการศึกษา เนื่องจาก ผลการรักษายังไม่ดีเท่าที่ควรในโรคกลุ่มนี้ จึงมีการนำยาใหม่ๆ เข้ามาศึกษาต่อไป

เช่น pralatrexate และ romidopsin มี ORR 29% และ 25% ตามลำดับ^{14,15} brentuximab vedotin ใน relapsed ALCL มี ORR 86%¹⁶ และอีกการศึกษาใช้ brentuximab vedotin ใน NHL ที่มี CD30 AITL และ PTCL-NOS มี ORR 54% และ 33% ตามลำดับ¹⁷ มีการศึกษาจ่าย brentuximab vedotin ให้ร่วมกับ CHOP โดยไม่ให้ vincristine ในผู้ป่วยที่มี CD30-expressing PTCL มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ¹⁸ และให้ romidepsin ร่วมกับ CHOP¹⁹ กำลังศึกษาใน phase 3 ถ้าได้ผลดี อาจเป็นมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Steven H, Swerdlow EC, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2011;118:1736-45.
3. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol*. 2004;15:1467-75.
4. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J ClinOncol*. 2008;26:4124-30.
5. Kluijn-Nelemans HC, van MarwijkKooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22:1595-600.
6. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer ChemotherPharmacol*. 2007;60:129-34.
7. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (GruppoItalianoTerapie Innovative neiLinfomi) prospective multicenter trial. *Blood*, 2007;110:2316-23.
8. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1373-9.
9. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2005;103:2091-8.
10. Kim JE, Yoon DH, Jang G, et al. A phase I/II study of bortezomib plus CHOP every 2 weeks (CHOP-14) in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphomas. *Korean J Hematol*. 2012;47:53-9.
11. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer*. 2013;119:371-9.
12. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116:3418-25.
13. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J ClinOncol*. 2012;30:3093-9.
14. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:631-6.
15. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J ClinOncol*. 2011;29:1182-9.
16. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximabvedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J ClinOncol*. 2012;30:2190-6.
17. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123:3095-100.
18. Fanale MA, Forero-Torres A, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T-cell and NK-cell lymphomas. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:60.
19. Dupuis J, Ghesquieres H, Tilly H, et al. A phase Ib/II trial of romidepsin in association with CHOP in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): The Ro-CHOP study. *HematolOncol*. 2013;31(Suppl 1):136-42.