

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วย Non-Hodgkin Lymphoma ที่กลับซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ESHAP ที่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

จันทร์จิรา จิตรักที่ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง

ชาติรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ และ วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

บทคัดย่อ การรักษามาตรฐานในผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma (NHL) ที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาแรก จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อลดปริมาณรอยโรค ก่อนให้การรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยเอง (autologous stem cell transplantation; ASCT) มีรายงานการใช้สูตรยาเคมีบำบัด ESHAP พบว่าให้การตอบสนองที่ดีในผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำ การศึกษาครั้งนี้จึงศึกษาผลการรักษาด้วย ESHAP ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย ASCT **วัสดุและวิธีการ** ทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2542 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 ในผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาจำนวนทั้งหมด 69 ราย ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เพื่อวิเคราะห์อัตราการตอบสนองและการรอดชีวิตรวมทั้งผลข้างเคียงจากการรักษา **ผลการศึกษา** ผู้ป่วย 69 ราย มี diffuse large B-cell lymphoma 55 ราย (ร้อยละ 7) ส่วน 8 รายมี T-cell lymphoma ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 72) มี early relapsed หรือ refractory disease และครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยอยู่ในขั้น IV และ LDH ขณะเป็นซ้ำสูงกว่าปกติ พบว่ามีอัตราการตอบสนอง (overall response) ร้อยละ .6 และมี complete response ร้อยละ 18 ผู้ป่วยที่เป็นซ้ำจะมีอัตราการตอบสนองดีกว่าผู้ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรก (ร้อยละ 65 กับร้อยละ $p = .007$) ค่ากลางระยะเวลาติดตาม 328 วัน พบว่า event free survival (EFS) และ overall survival (OS) ที่ 1 ปี คือร้อยละ 34.4 และ 52.7 ตามลำดับ พบภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3-4 ร้อยละ 11.9 ของรอบการรักษาทั้งหมด แต่เกิด febrile neutropenia เพียงร้อยละ 4.0 ของรอบการรักษาเท่านั้น **สรุป** ยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่โรคสงบหลังยาเคมีบำบัดสูตรแรกนานกว่า 1 ปี แต่ระยะเวลาการตอบสนองสั้น ผู้ป่วยจึงควรได้รับการรักษาต่อด้วย ASCT ต่อไป

Key Words : ● ESHAP ● Relapsed lymphoma ● Refractory lymphoma ● Salvage chemotherapy

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555;22:247-58.

บทนำ

แม้ว่าการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง (non-Hodgkin lymphoma; NHL) ด้วยยาเคมีบำบัดสามารถทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสโรคสงบระยะยาวหรือหายขาดจากโรคได้โดยเฉพาะในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ที่ได้รับการรักษาด้วย chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) ร่วมกับ CHOP แต่ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 50-60 มีโรคเป็นซ้ำ^{1,2} ส่วนในการรักษา

T-cell lymphoma ด้วย CHOP-like chemotherapy กว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีโรคกลับซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา^{3,4} ปัจจุบันการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา คือการให้ salvage chemotherapy โดยหวังผลเพื่อลดปริมาณรอยโรคและให้การรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยเอง (autologous stem cell transplantation; ASCT)^{5,6} ซึ่งผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดก่อนรักษาด้วย ASCT จะได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด⁷ ดังนั้นการเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดเพื่อทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดจึงมีความสำคัญยิ่ง มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดหลากหลาย อาทิ EPOCH^{8,9} DHAP ICE¹⁰⁻¹² ESHAP¹³⁻¹⁵ ซึ่งมีอัตราการตอบสนอง (overall response;

ได้รับต้นฉบับ 28 มีนาคม 2555 รับลงตีพิมพ์ 30 พฤศจิกายน 2555

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ e-mail: yuilalitan@gmail.com

OR) ร้อยละ 50-80 รวมถึงการให้ rituximab ร่วมกับ salvage chemotherapy ใน DLBCL ซึ่งให้ผลการตอบสนองที่ดีขึ้น^{16,17}

สูตรยาเคมีบำบัด ESHAP ประกอบด้วย etoposide methylprednisolone cytarabine (ara-C) และ cisplatin ซึ่งเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้แพร่หลายในประเทศแถบเอเชีย ให้อัตราการตอบสนองร้อยละ 50-70¹³⁻¹⁵ และเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยที่สุดในการรักษาผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อดูประสิทธิภาพในการรักษาด้วย ESHAP ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย ASCT เนื่องจากความไม่เหมาะสมของสภาพร่างกายและสิทธิในการรักษาพยาบาล เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาในระยะยาวรวมทั้งผลข้างเคียงและปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วย ESHAP เพื่อประโยชน์ในการคัดเลือกยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย NHL ที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก ที่เข้ารับการรักษานที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2542 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 และได้รับสูตรยาเคมีบำบัด ESHAP เป็น second-line chemotherapy เก็บข้อมูลจากประวัติการรักษาในทะเบียนประวัติของโรงพยาบาล และเพิ่มผู้ป่วยของหน่วยโลหิตวิทยาโดยเก็บข้อมูลเมื่อแรกวินิจฉัย การรักษาที่ได้รับ และผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกพร้อมกับข้อมูลเมื่อโรคเป็นซ้ำได้แก่ ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ลักษณะทางคลินิกของโรคว่าดื้อต่อการรักษา (refractory) หรือกลับซ้ำ (relapse) จำนวนรอบการรักษาด้วย ESHAP ผลข้างเคียงและการตอบสนองต่อการรักษา

สูตรเคมีบำบัด ESHAP

ขนาดยาเคมีบำบัด ESHAP และวิธีการบริหารยาตามที่ได้เคยรายงานมาก่อนหน้านี้¹⁵ (Table 1) โดยให้ทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ได้รับ G-CSF 5 ไมโครกรัม/

กิโลกรัม/วัน นาน 7 วัน โดยเริ่ม 24 ชั่วโมงหลังยาเคมีบำบัดสิ้นสุด ร่วมกับให้ acyclovir และ co-trimoxazole เพื่อป้องกัน HZV reactivation และการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) ตามลำดับ

นิยามการตอบสนองและผลข้างเคียงจากการรักษา

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาใช้เกณฑ์ของ revised response criteria for malignant lymphoma¹⁸ ส่วนการประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาใช้เกณฑ์ตาม Common Toxicity Criteria for Adverse Event (CTCAE version 3.0)

กลุ่มที่เป็น relapsed disease คือผู้ป่วยที่ตอบสนองได้แก่ partial response (PR) หรือ complete response (CR) ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกแล้วต่อมามีการกำเริบของโรค กลุ่มที่เป็น early relapse คือผู้ที่มีการกำเริบของโรคภายใน 1 ปีภายหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดสูตรแรก ส่วนกลุ่มที่เป็น late relapse คือผู้ที่มีการกำเริบของโรคภายหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดสูตรแรกนานกว่า 1 ปี ส่วนกลุ่มที่เป็น refractory disease คือผู้ป่วยที่ตอบสนองน้อยกว่า PR ต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรก

ข้อมูลที่ได้จากการติดตามผู้ป่วยครั้งสุดท้ายได้ถูกวิเคราะห์ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2554 โดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 วิเคราะห์อัตราการตอบสนองต่อการรักษา event free survival (EFS) และ overall survival (OS)

EFS เป็นเวลาตั้งแต่เริ่มให้การรักษาด้วย ESHAP จนกระทั่งมี relapse หรือ progression หรือเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม

OS วิเคราะห์จากระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้การรักษาด้วย ESHAP กระทั่งเสียชีวิต หรือที่ติดตามผู้ป่วยครั้งสุดท้าย

อัตราการตอบสนอง (OR) รวมถึง CR และ PR ใช้ descriptive statistics ส่วน EFS และ PFS วิเคราะห์โดยใช้ Kaplan Meier method วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตอบสนองใช้ logistic regression model วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อ OS และ EFS ใช้ Log-rank test และ Cox regression analyses สำหรับ univariate และ multivariate model ตามลำดับ ส่วนข้อมูลพื้นฐานและผลข้างเคียงจากการรักษาประเมินโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics)

Table 1 ESHAP regimen (every 21-day cycle)

Drug	Dose	Frequency	Route
Etoposide	40 mg/m ²	Days 1-4	IV(1 hour)
Methylprednisolone	500 mg	Days 1-5	IV(15 minutes)
Cytarabine	2 g/m ²	Days 5	IV(2 hours)
Cisplatin	25 mg/m ²	Days 1-4	IV (continuous infusion)

Table 2 Baseline characteristics (n = 69)

Characteristics	At diagnosis	At relapse
Median age, years (range)	49 (23-71)	
Gender, male, n (%)	35 (50.7)	
Subtypes of lymphoma, n (%)		
B-cell lymphoma		
- Diffuse large cell lymphoma	55 (79.7)	
- Burkitt 's lymphoma	2 (2.9)	
- Mantle cell lymphoma	1 (1.4)	
- Follicular lymphoma	1 (1.4)	
- Small lymphocytic lymphoma	2 (2.9)	
T-cell lymphoma		
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS	3 (4.3)	
- Anaplastic large cell lymphoma	3 (4.3)	
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	1 (1.4)	
- Hepatosplenic T-cell lymphoma	1 (1.4)	
Ann Arbor stage, n (%)		
I	3 (4.3)	4 (5.8)
II	21 (30.4)	17 (24.6)
III	15 (21.7)	12 (17.4)
IV	24 (34.8)	35 (50.7)
B-symptom, n (%)		
Yes	29 (42)	10 (14.5)
No	33 (47.8)	59 (85.5)
Extranodal involvement, n (%)		
0-1	42 (60.9)	52 (75.4)
≥ 2	17 (24.6)	17 (24.6)
Bulky disease, n (%)		
Yes	11 (15.9)	13 (18.8)
No	49 (71)	56 (81.2)
Serum LDH level		
Mean, IU/L	289 (124 - 6312)	265.50 (128 - 2015)
More than upper normal limit, n (%)	28 (40.6)	36 (52.2)
IPI, n (%)		
Low	20 (29)	29 (42)
Low intermediate	10 (14.5)	20 (29)
High intermediate	12 (17.4)	13 (18.8)
High	5 (7.2)	3 (4.3)
First chemotherapy, n (%)		
CHOP	65 (94.2)	
R-CHOP	1 (1.4)	
COP	1 (1.4)	
MINE	2 (2.9)	
Cycle number of first-line chemotherapy, n (%)		
1-4	5 (7.2)	
5-8	63 (91.3)	
Disease status, n (%)		
Refractory	20 (28.9)	
Early relapse	30 (43.5)	
Late relapse	19 (27.5)	
ESHAP cycle, n (%)		
1-4		31 (44.9)
5-8		38 (55.1)

ผลการศึกษา

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 69 ราย เป็นเพศชาย 35 ราย (Table 2) อายุเฉลี่ย 49 ปี (พิสัย 23-71 ปี) ส่วนใหญ่เป็น B-cell lymphoma (61 ราย) โดยเฉพาะ diffuse large B-cell lymphoma 55 ราย (ร้อยละ 79.7) ส่วน T-cell lymphoma พบได้ 8 ราย (ร้อยละ 11.5) ซึ่งส่วนใหญ่เป็น nodal T-cell lymphoma (7 ราย)

ลักษณะทางคลินิกเมื่อแรกวินิจฉัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี performance status ดี (ECOG 0-1 ร้อยละ 68.1) อยู่ใน stage IV 24 ราย (ร้อยละ 34.8) โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี B-symptom เมื่อแรกวินิจฉัย ผู้ป่วยร้อยละ 24.6 มีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal involvement) มากกว่า 1 แห่งขึ้นไป ผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 15.9) มีรอยโรคขนาดใหญ่ (bulky disease) โดยพบระดับ LDH สูงกว่าค่าปกติ ในร้อยละ 40.6 ของผู้ป่วย ผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 29) มี low-risk international prognostic index (IPI) ส่วน low-intermediate, high-intermediate และ high-risk IPI มีร้อยละ 14.5, 17.4 และ 7.2 ตามลำดับ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (65 ราย) ได้รับ CHOP เป็นยาเคมีบำบัดสูตรแรกที่เหลือได้รับ R-CHOP (1 ราย) MINE (2 ราย) และ CVP (1 ราย) โดยมี OR ร้อยละ 89.8 (CR ร้อยละ 65.2)

ลักษณะทางคลินิกเมื่อกลับเป็นซ้ำ

ผู้ป่วย 50 ราย (ร้อยละ 72) มี early relapse หรือ refractory disease ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีสูตรแรก ส่วน late relapse มีเพียง 19 ราย ส่วนใหญ่มี performance status ที่ดี (ECOG 0-1 ร้อยละ 85.5) ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี stage IV เมื่อกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วย 17 รายมีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหนึ่งแห่ง ผู้ป่วยส่วนน้อย (ร้อยละ 17) มีรอยโรคขนาดใหญ่ (bulky disease) เมื่อเป็นซ้ำ โดยประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย (ร้อยละ 52) มีระดับ LDH ขณะเป็นซ้ำสูงกว่าค่าปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี low-risk IPI โดยมีสัดส่วนในกลุ่ม low low-intermediate, high-intermediate และ high-risk IPI คือ ร้อยละ 42, 29, 19 และ 4 ตามลำดับ ผู้ป่วยทุกรายได้รับ salvage chemotherapy เป็น ESHAP regimen โดยร้อยละ 55 ได้รับ ESHAP มากกว่าเท่ากับ 5 รอบการรักษา (พิสัย 1-8 รอบ)

การตอบสนองจากการรักษา

หลังการรักษาด้วย ESHAP 4 รอบการรักษา พบมี OR ร้อยละ 53.6 (CR ร้อยละ 18) (Table 3) และเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วย ESHAP มี OR ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 55 แต่มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้ CR สูงขึ้น (ร้อยละ 29) ผู้ป่วยที่มี relapsed disease จะมี OR ที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มี refractory disease (ร้อยละ 65 กับ ร้อยละ

Table 3. Treatment outcome after ESHAP regimen

Treatment outcomes	n (%)
Response after 4 th ESHAP	
CR	13 (18.8)
PR	24 (34.8)
SD	4 (5.8)
PD	3 (4.3)
Response after completion of ESHAP	
CR	20 (29)
PR	18 (26.1)
SD	11(15.9)
PD	20 (29)
Relapse or progression after ESHAP	41(59.4)
Alive	37 (53.6)
Death	32 (46.4)
Cause of death	
- Disease progression	28 (40.6)
- Infection	3 (4.3)
- Others	2 (2.9)

Table 4. Grade 3-4 Toxicity (CTCAE version 3.0)

Toxicity	Events (%) (total cycles = 320)	
	Grade 3	Grade 4
Anemia	85 (26.56)	27 (8.43)
Neutropenia	18 (5.62)	20 (6.25)
Thrombocytopenia	11(3.43)	2 (0.62)
Infection	11(3.43)	2 (0.62)

Table5. Independent factors affecting on EFS

Factors	p-value	Hazard ratio	95%CI
B-symptom at relapse	0.021	3.20	1.19-8.77
Early relapsed/refractory disease	0.033	2.52	1.08-5.91
Response to ESHAP	0.0001	0.22	0.11-0.43

Table 6. Independent factors affecting on OS

Factors	p-value	Hazard ratio	95% CI
LDH at relapse	0.005	3.50	1.46 -8.47
B-symptom at relapse	0.05	2.83	1.01- 8.0
Early relapsed/refractory disease	0.03	2.86	1.17- 6.99
Response to ESHAP	0.0001	0.28	0.13- 0.64

30) จาก multivariate analysis สถานะของโรค refractory หรือ relapsed disease เป็นปัจจัยเพียงอย่างเดียวที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ESHAP ($p = 0.007$)

ผลข้างเคียง

จากการให้ ESHAP จำนวน 320 รอบการรักษา พบผลข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยาได้บ่อยที่สุด (Table 4) โดยภาวะซีดระดับ 3-4 พบใน 112 รอบการรักษา (ร้อยละ 34.9) ส่วนภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3-4 พบใน 38 รอบการรักษา (ร้อยละ 11.9) และเกร็ดเลือดต่ำระดับ 3-4 พบใน 13 รอบการรักษา (ร้อยละ 4.1) ผลข้างเคียงที่รุนแรงอื่นคือ คลื่นไส้อาเจียนระดับ 3-4 พบใน 2 รอบการรักษา ส่วนภาวะติดเชื้อระดับ 3-4 ซึ่งส่วนใหญ่เป็น febrile neutropenia พบใน 13 รอบการรักษา (ร้อยละ 4.1) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ 2 ราย

การรอดชีวิต

ค่ามัธยฐานระยะเวลาติดตาม คือ 328 วัน (พิสัย 4-2801 วัน) มีผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว 37 ราย (ร้อยละ 53.6) ผู้ป่วย 41 ราย (ร้อยละ 59.4) มี relapse หรือ disease progression ในจำนวนนี้มีเพียง 9 รายที่ยังมีชีวิตอยู่

OS และ EFS ที่ 1 ปีคือ ร้อยละ 52.7 และร้อยละ 34.4 ตามลำดับ โดยมี median EFS 6 เดือน (95%CI 3.8-8.1) และมัธยฐานระยะเวลากการรอดชีวิต (median OS) 15 เดือน (95%CI 9.5-20.4) IPI ขณะเป็นซ้ำ มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับอัตราการรอด

ชีวิตภายหลังการรักษาด้วย ESHAP (Figure 1A-B) ผู้ป่วยที่มี late relapse (Figure 2A-B) และตอบสนองต่อ ESHAP (Figure 3A-B) จะมีอัตราการรอดชีวิตทั้ง EFS และ OS ที่ดีกว่า

จาก multivariate analysis ปัจจัยที่มีผลต่อ EFS ได้แก่ B-symptom ตอนกลับเป็นซ้ำ [Hazard ratio (HR) 3.20; 95% CI 1.19-8.77], early relapsed/refractory disease (HR 2.52; 95% CI 1.08- 5.91) และการตอบสนอง (CR/PR) ต่อ ESHAP (HR 0.22; 95% CI 0.11-0.43) (Table 5) ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อ OS ได้แก่ LDH ที่สูงกว่าปกติตอนกลับเป็นซ้ำ (HR 3.50; 95%CI 1.46-8.47) B-symptom ตอนกลับเป็นซ้ำ (HR 2.83; 95%CI 1.01-8.0) early relapse/refractory disease (HR 2.86; 95%CI 1.17-6.99) และการตอบสนอง (CR/PR) ต่อ ESHAP (HR 0.28; 95%CI 0.13-0.64) (Table 6)

วิจารณ์

ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้พบว่า ESHAP เมื่อใช้เป็น salvage chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยซึ่งส่วนใหญ่เป็น aggressive NHL โดยเฉพาะ DLBCL (ร้อยละ 69) มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 55.1 โดยได้ CR ร้อยละ 29 ภายใน 4 รอบการรักษา การให้ ESHAP นานกว่า 4 รอบการรักษาไม่ทำให้อัตราการตอบสนองดีขึ้น ผู้ที่มี relapsed disease จะมีอัตราการตอบสนองดีกว่าผู้ที่มี refractory disease (ร้อยละ 65 กับ ร้อยละ 30 ตามลำดับ)

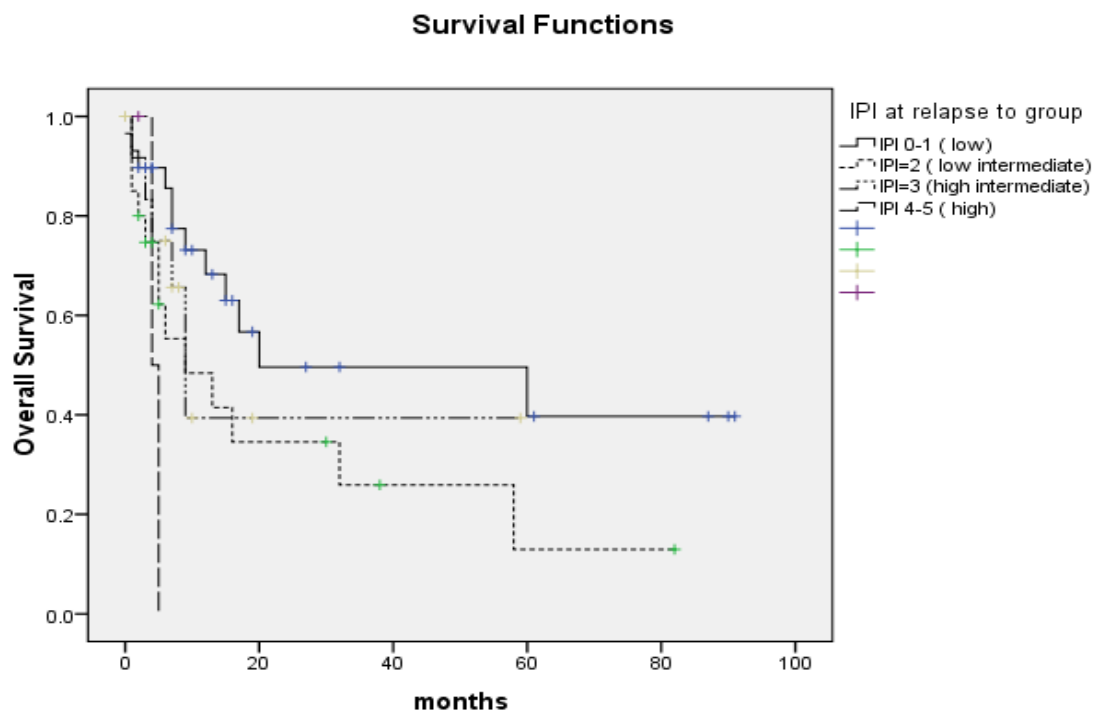
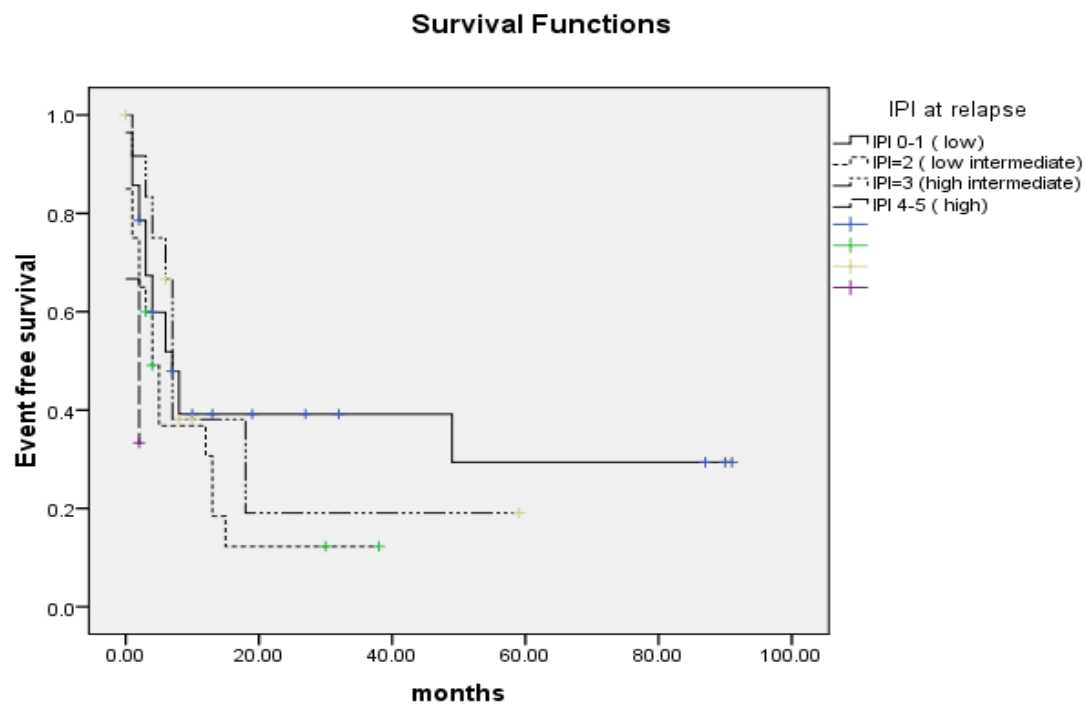


Figure 1. Kaplan-Meier analyses of survival according to IPI at relapse **A.** Event free survival according to IPI at relapse, ($p=0.10$); **B.** Overall survival according to IPI at relapse, ($p=.06$)

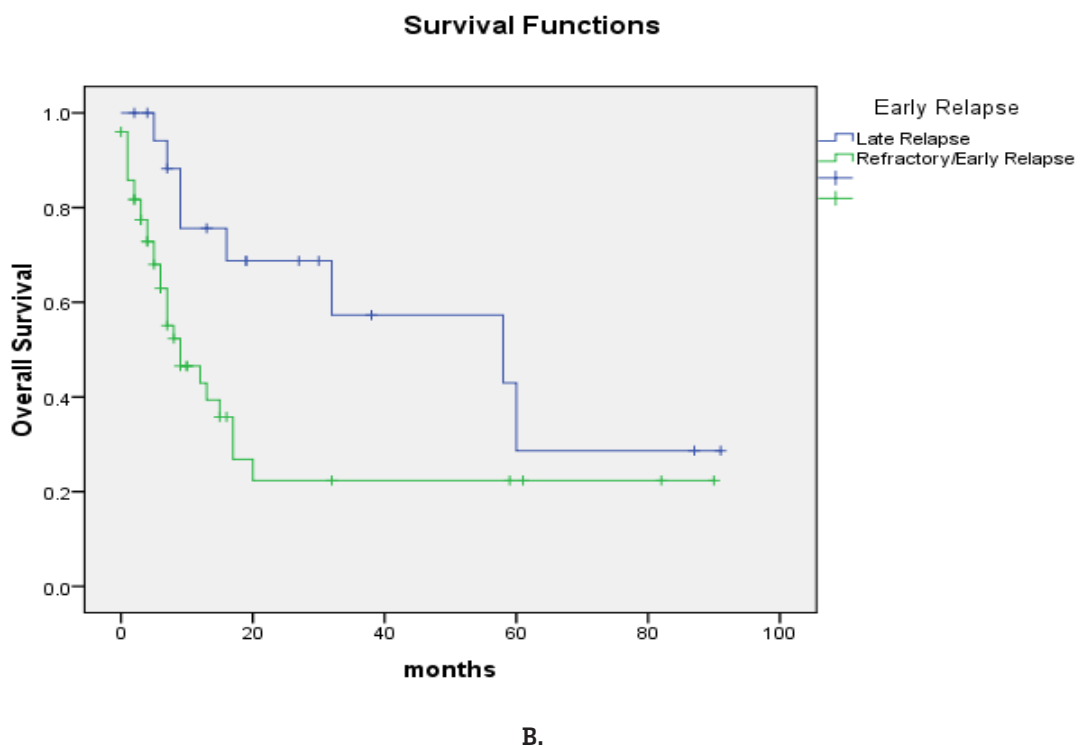
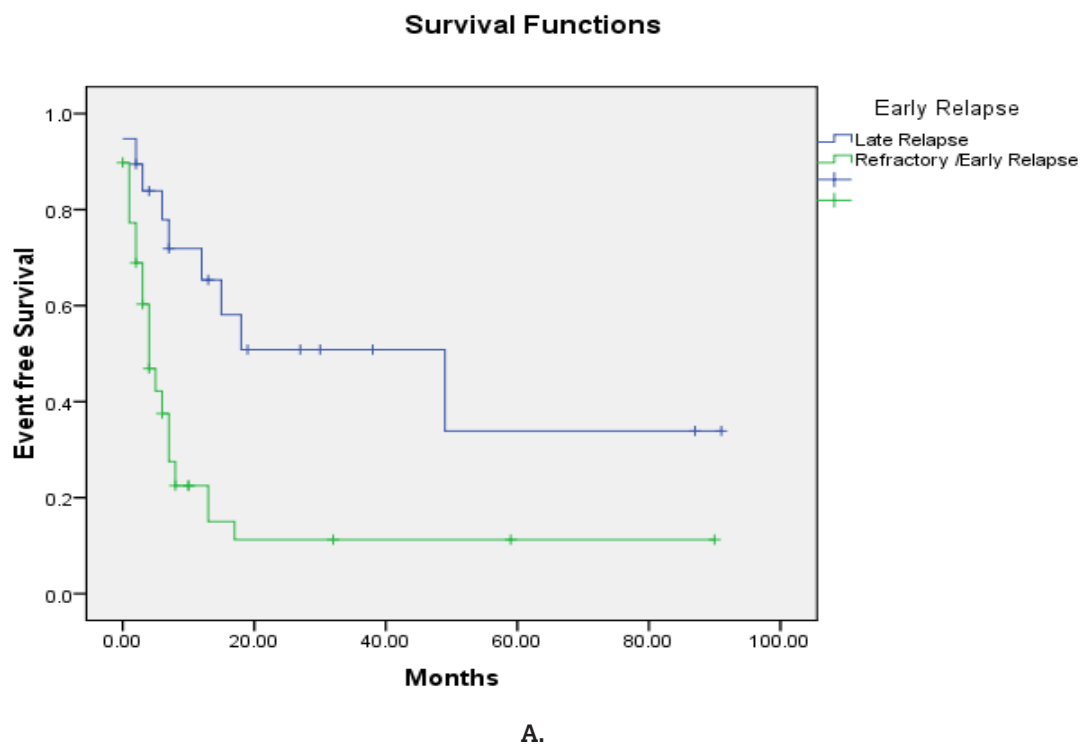


Figure 2. Kaplan-Meier analyses of survival according to disease status at relapse **A.** Event free survival according to disease status at relapse. Patients with refractory or early relapse disease had poorer EFS than those with late relapsed disease (median EFS 49 v 4 months, $p = .001$); **B.** Overall survival according to disease status at relapse. Patients with refractory or early relapse disease had poorer OS than those with late relapsed disease (median OS 58 v 9 months, $p = .018$)

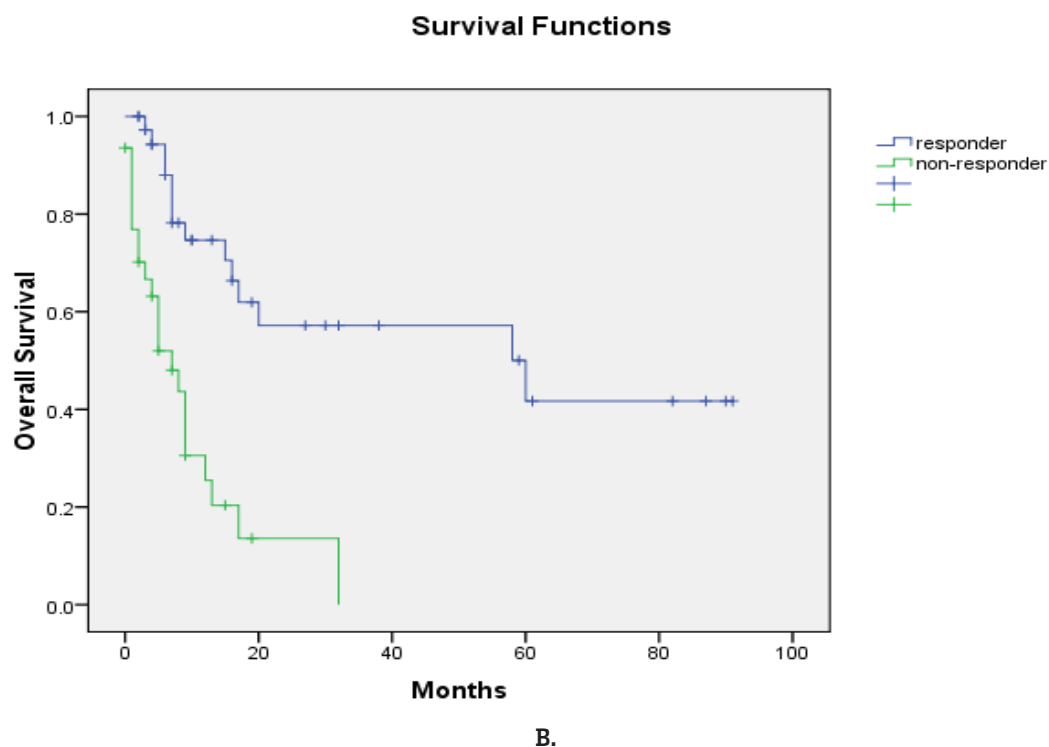
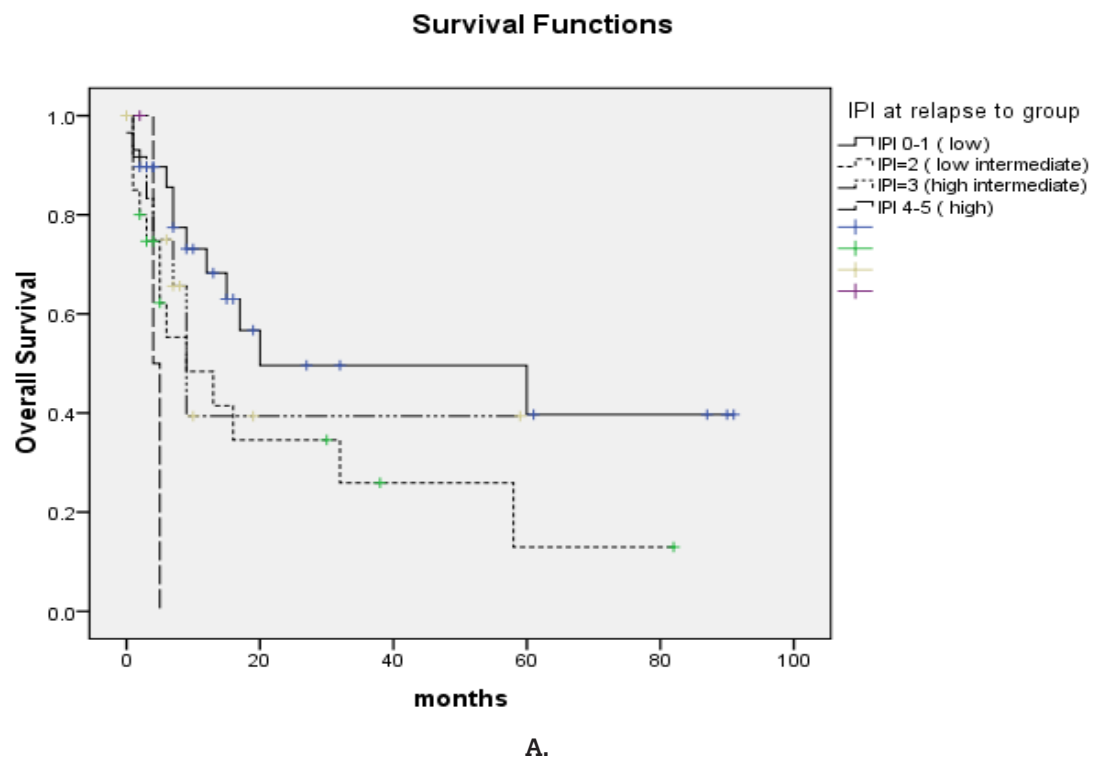


Figure 3. Kaplan-Meier analyses of survival according to response to ESHAP regimen **A. Event free survival according to response after ESHAP regimen.** Patients achieving PR or CR after ESHAP therapy had better EFS than non-responders (median EFS 15 v 3 months, $p = .0001$); **B** Overall survival according to response after ESHAP regimen. Patients achieving PR or CR after ESHAP therapy had better OS than non-responders (median OS 60 v 7 months, $p = .0001$)

และเป็น independent variable เดียวที่ช่วยในการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา มัชยฐานระยะเวลาการติดตาม 328 วัน พบ median EFS และ OS เท่ากับ 6 เดือน และ 15 เดือนตามลำดับ B-symptom ขณะกลับเป็นซ้ำ early relapse/refractory disease และการตอบสนองต่อ ESHAP เป็น independent variables ต่อการรอดชีวิตภายหลังการรักษา จากผลการศึกษาข้างต้น ผู้ป่วยที่จะให้ผลการรักษาที่ดีต่อการรักษาด้วย ESHAP คือผู้ที่มี late relapsed disease ที่ไม่มี B-symptom ขณะเป็นซ้ำ อีกทั้งควรเป็นผู้ที่มี tumor burden น้อยเนื่องจากระดับ LDH ที่สูงขณะเป็นซ้ำมีผลต่อการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเช่นกัน (Table 6) ส่วน IPI ขณะเป็นซ้ำ มีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตแต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละระดับของ IPI มีจำนวนน้อย จึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาต้นแบบจาก MD Anderson Cancer Research Center ที่เริ่มนำสูตร ESHAP มาใช้ในการรักษา relapsed lymphoma ในปี 1994¹⁵ พบอัตราการตอบสนองร้อยละ 65 (CR ร้อยละ 37) ค่ามัชยฐาน OS คือ เดือน ระดับ LDH ที่สูงและปริมาณรอยโรคเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์การรอดชีวิต ส่วนการศึกษาจากประเทศเกาหลีใต้รายงาน ในผู้ป่วย 22 คน¹³ และ 40 คน¹⁹ พบอัตราการตอบสนองร้อยละ 63-70 โดยมีค่ามัชยฐาน OS 12-15 เดือน ซึ่งผู้ป่วยที่มี relapsed disease จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าในกลุ่ม refractory disease เช่นกัน ส่วนรายงานจากไต้หวัน¹⁴ ในผู้ป่วย 32 คน มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 53.1 (CR ร้อยละ 31.2) มัชยฐานระยะเวลาการตอบสนอง 12.2 เดือน ซึ่งคล้ายคลึงกับผลของการศึกษานี้

มีการนำ salvage chemotherapy หลายหลายมาใช้ในการรักษา relapsed/refractory NHL จากรายงานที่ให้ EPOCH regimen^{8,9} ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มี aggressive disease เช่นกัน มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 51-87 แต่ EFS ที่ 1 ปี ก่อนข้างขึ้นเช่นกันในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย ASCT (ร้อยละ 28) ส่วนรายงาน ที่ใช้ยาเคมีบำบัด DHAP¹⁰ ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัดที่คล้ายคลึงกับ ESHAP เพียงแต่ไม่มี etoposide ร่วมด้วย มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 48 ส่วนการให้ยาเคมีบำบัด ICE ให้อัตราการตอบสนองไม่แตกต่างจากสูตรยาอื่นเช่นกัน (ร้อยละ 47-68)¹⁰⁻¹² โดยรายงานจากออสเตรเลียที่ให้ ICE ตามด้วย ASCT จะมีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น คือ OS และ EFS ที่ 2 ปี คือร้อยละ 42 ตามลำดับ²⁰

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ (ร้อยละ 79) มี relapsed/refractory DLBCL ซึ่งจาก randomized control trial พบว่าการให้ rituximab ร่วมกับ salvage chemotherapy ให้อัตราการตอบสนองสูงกว่าการให้แต่ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (ร้อยละ 75 กับ ร้อยละ 54 $p = .01$) และมี PFS ภายหลัง ASCT ดีกว่าชัดเจน (ร้อยละ 31 ที่ 2 ปี $p\text{-value} < .002$)²¹ การศึกษาอื่นๆ ที่ให้ rituximab ร่วมกับ DHAP¹⁶ ICE¹⁶ และ ESHAP¹⁷ ก่อนให้การรักษาต่อด้วย ASCT พบว่ามีอัตราการตอบสนองที่ดีพอๆ กัน (ร้อยละ 60) และมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวที่ดี โดยเฉพาะรายงานจากสเปนที่ให้ R-ESHAP เป็น salvage regimen ก่อนการรักษาด้วย ASCT มี PFS และ OS ที่ 5 ปี ร้อยละ 38 และ 50 ตามลำดับ¹⁷ จากผลการศึกษาที่รวมทั้งรายงานของ การศึกษาข้างต้น ผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วย ESHAP ควรเป็นผู้ที่มี late relapsed disease อีกทั้งควรให้ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มอัตราการตอบสนองและให้การรักษาต่อด้วย ASCT ต่อไป

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้เนื่องจากเป็น retrospective study ทำให้เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนไม่สมบูรณ์โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวมารับการรักษาจากโรงพยาบาลอื่นทำให้ไม่สามารถรวบรวมลักษณะทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกวินิจฉัยได้ครบถ้วน

สรุป

จากการวิจัยนี้ พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร ESHAP มีประสิทธิภาพดีและผลข้างเคียงยอมรับได้ ในผู้ป่วยที่เป็น relapsed NHL โดยเฉพาะในรายที่เป็น late relapse แต่ประสิทธิภาพต่ำกว่าในการรักษาผู้ป่วยที่มี refractory disease ดังนั้นหากผู้ป่วยมี refractory lymphoma ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย salvage regimen อื่น และหากไม่พบการตอบสนองภายใน 4 รอบการรักษา ควรเปลี่ยนให้การรักษาอื่นเนื่องจากการให้จำนวนรอบการรักษามากกว่า 4 รอบไม่เพิ่มอัตราการตอบสนอง และเนื่องจากระยะเวลาการตอบสนองสั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคกำเริบภายใน 1 ปี จึงควรพิจารณาให้การรักษาอย่างอื่นเพิ่มเติมโดยเฉพาะการรักษาต่อด้วย ASCT เพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดจากโรคให้มากที่สุด ในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตคือการศึกษา salvage regimens โดยเฉพาะการรักษาด้วย targeted therapy ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา เพื่อเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคได้ โดยไม่ต้องอาศัยการทำ ASCT

เอกสารอ้างอิง

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Grouped'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-45.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Grouped'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26.
3. Weisenburger D, Savage K, Harris N, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-08.
4. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International Peripheral T-cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-30.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
6. Hahn T, Wolff SN, Czuczman M, et al. ASBMT Expert Panel: the role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:308-31.
7. Prince HM, Imrie K, Crump M, et al. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Br J Haematol* 1996;92:880-9.
8. Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1573-82.
9. Wilder D, Okden J, Jain V, et al. A multicenter trial of infusion of etoposide, doxorubicin, and vincristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clin lymphoma* 2001;1:285-92.
10. Abali H, Uriün Y, Oksüzöğlü B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Invest* 2008;26:401-6.
11. Aurer I, Mitrović Z, Nemet D. Treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE. *J Chemother* 2008; 20:640-4.
12. Jerkeman M, Leppä S, Kvaløy S, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second-line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma - the Nordic Lymphoma Group experience. *Eur J Haematol* 2004;73:179-82.
13. Park S, Kim S, Ko O, et al. ESHAP salvage therapy for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma: a single center experience. *Korean J Intern Med* 2006;21:159-64.
14. Wang W, Chiou T, Liu J, et al. ESHAP as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:33-7.
15. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP- an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76.
16. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large b-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-90.
17. Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-36.
18. Cheson B, Pfistner B, Juweid M, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
19. Choi C, Paek C, Seo J, et al. ESHAP salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* 2002;17:621-4.
20. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 4):iv25-30.
21. Edo Vellenga, 1Wim L. J. van Putten, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-43.

The Efficacy of ESHAP without Stem Cell Transplantation as A Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience from Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Janjira Jitraknatee, Lalita Norasetthada, Adisak Tantiworawit, Ekarat Ratharittamrong,
Chatree Chi-adisaksopha and Weerasak Nawarawong

Hematology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai

Abstract: The standard of care for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the treatment with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). ESHAP is one of the salvage chemotherapy, proven to have the efficacy for treatment of relapsed NHL. We therefore evaluated the efficacy and safety of ESHAP, not followed by ASCT due to co-morbidity and medical coverage. **Materials and Methods:** We retrospectively studied the treatment outcome and efficacy of ESHAP chemotherapy as a second-line treatment for 69 patients with relapsed and refractory NHL who had been treated at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital from January 1999 to January 2010. **Results:** Fifty-five patients (79%) had diffuse large B-cell lymphoma while minority of patients had T-cell NHL ($n = 8$). Majority of the patients (72%) had early relapsed or refractory disease. Half of the patients were in stage IV with elevated serum LDH. The overall response (OR) rate was 53.6% with complete response rate of 18%. Patients with relapsed disease had a better response rate than those with refractory disease (65% v 30%, $p = .007$). At a median time of follow up of 328 days, 1-year event free (EFS) and overall survival (OS) were 34.4% and 52.7%, respectively. From multivariate analyses, the refractory or early relapsed disease was independently associated with a poorer EFS and OS. The neutropenia grade 3-4 was found in 11.9% of ESHAP treatment cycles ($n = 320$ cycles). However, with the G-CSF prophylaxis, febrile neutropenia occurred in only 4.0% of treatment cycles. **Conclusion:** These data confirm the efficacy and tolerability of ESHAP as a second-line chemotherapy in relapsed NHL, especially in late relapsed disease. Nevertheless, the remission was not durable and majority of the patients had disease progression within a year after treatment. For that reason, the combination of targeted therapy with ESHAP followed by ASCT is mandatory to improve the treatment outcomes in these patients.

Key Words : ● ESHAP ● Relapsed lymphoma ● Refractory lymphoma ● Salvage chemotherapy

J Hematol Transfus Med 2012;22:247-58.

