

บทความพิเศษ

Evidence-Based Guidelines การใช้ Rituximab ใน B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย 27 เมษายน 2549

รายนามคณะทำงาน

ศ.นพ. ชานินทร์ อินทรกำธรชัย	ประธาน
รศ.นพ. วีรศักดิ์ นาวารวงศ์	กรรมการ
รศ.นพ. อาทิตย์ อังกาณนท์	กรรมการ
รศ.พ.อ.นพ. อภิชัย ลีละศิริ	กรรมการ
รศ.นพ. สนั่น วิสุทธิ์ศักดิ์ชัย	กรรมการ
นพ. ธัญญพงษ์ ณ นคร	กรรมการ

ขั้นตอนการจัดทำ

ทบทวนข้อมูลหลักฐานทางวิชาการจากการศึกษาวิจัยที่มีการตีพิมพ์ (review of literature) อย่างละเอียด โดยค้นคว้าข้อมูลจาก PUBMED เป็นหลักการประเมินระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูล (level of evidence) อาศัยเกณฑ์ดังตาราง

อนึ่ง คณะทำงานจะไม่ประเมินระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลในกรณีที่ผลการศึกษายังอยู่ในรูปแบบของ abstract เนื่องจากถือว่ายังไม่มีรายละเอียดของข้อมูล

เพียงพอที่จะนำมาพิจารณาคุณภาพของการศึกษาได้

รายละเอียดของ Guidelines

1. Indolent lymphoma

Indolent lymphoma ในที่นี้หมายถึง follicular lymphoma grade I-IIIa ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ ในการศึกษาต่างๆ เป็นหลัก แต่จะอนุโลมรวมไปถึง nodal marginal zone lymphoma, lymphoplasmacytic และ small lymphocytic lymphoma ด้วย แต่ lymphoma cells จะต้องมีความ strong CD20 expression จาก immunohistochemistry ของ lymph node หรือ bone marrow ในกรณีที่ bone marrow involvement

1.1 การใช้ rituximab ในช่วง induction

สำหรับผู้ป่วย indolent lymphoma stage III-IV รายใหม่

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีการศึกษา

Level of evidence	รูปแบบการศึกษา
I	Randomized trial with low rate of false-positive and false-negative
II	Randomized trial with high rate of false-positive and false-negative errors
III	Nonrandomized study with a concurrent control group
IV	Nonrandomized study with a historical control group
V	Case series with no control group

ได้รับต้นฉบับ 21 มิถุนายน 2549 ให้ลงตีพิมพ์ 30 สิงหาคม 2549

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี ชั้น 10 ซอยศูนย์วิจัยฯ ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320

phase III ซึ่งเป็น randomized trial ขนาดใหญ่ที่ได้ได้รับการตีพิมพ์แล้วเพียง 2 รายงาน คือ การศึกษาของ Marcus และคณะ¹ ซึ่งเปรียบเทียบ CVP กับ R-CVP และ การศึกษาของ German low-grade lymphoma study group² ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง CHOP กับ R-CHOP ส่วนการศึกษาใหญ่อีก 2 เรื่องจาก French Lymphoma Study Group (GELA) และ East German Hematology-Oncology Association (OSHO) นั้นมีแต่รายงานในรูปของ abstract ในงานประชุมต่างๆ จึงไม่สามารถประเมินรายละเอียดและคุณภาพของการศึกษาได้ (ตารางที่ 1) การศึกษาทั้งหมดได้ข้อสรุปคล้ายกัน คือ การให้ rituximab ร่วมกับ combination chemotherapy ทำให้อัตราการตอบสนองของโรค (objective response rate) สูงกว่าและมีระยะสงบของโรค (event-free, progression-free, failure-free survival) นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลต่อ overall survival ยังไม่ชัดเจนและต้องอาศัยการติดตามข้อมูลต่อไปในระยะยาว

อนึ่ง การใช้ rituximab ร่วมกับ anthra-cycline-containing regimen เช่น CHOP อาจจะทำให้ response rate ที่สูงกว่า CVP และอาจให้ระยะปลอดโรคที่นานถึงเกือบ 7 ปีจากข้อมูลในการศึกษา phase II (level V)³ แต่ R-CHOP ก็จะทำให้เกิด grade 3-4 neutropenia สูงขึ้นเช่นกัน จึงควรพิจารณา เลือกใช้ในผู้ป่วยที่มี high tumor burden หรือมี poor prognostic factors หลายข้อ (high FLIPI) เป็นต้น (level III) ขณะนี้ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการใช้ rituximab ร่วมด้วยในช่วง induction จะทำให้ overall survival ดีขึ้น เนื่องจากมีแต่เพียงข้อมูลจาก SWOG⁴ และ MD Anderson Cancer Center⁵ ที่เป็น historical controls เท่านั้น (level IV) ต้องรอการติดตามข้อมูลจากการศึกษา phase III ทั้งหมดต่อไปในระยะยาว

1.2 การใช้ rituximab เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (maintenance therapy)

ผู้ป่วยที่แม้จะตอบสนองต่อ induction treatment (คือ ได้อย่างน้อย partial response) เมื่อเวลาผ่าน

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษา phase III ของการใช้ rituximab ร่วมกับ combination chemotherapy ใน advanced stage follicular lymphoma

การศึกษา	Treatment*	No of cycles	n	Response rate (CR+PR)	Grade 3-4 neutropenia	Median time to treatment failure	3-yr overall survival	Level of evidence
Marcus et al. (2005)	CVP	8	159	57%	14%	7 mo.	81%	I
	R-CVP	8	162	81%	24%	27 mo.	89%	
Hiddemann et al. (2005)	CHOP	6-8	205	90%	53%	31 mo.	90%	I
	R-CHOP	6-8	223	96%	63%	Not reached @ 3 yr	95%	
Herold et al. (OSHO)	MCP	6-8	96	75%	N/A	N/A	75%	Abstract only
	R-MCP	6-8	105	92%	N/A	N/A	89%	
Salles et al. (GELA)	CHVP+ α -IFN	6	175	85%	N/A	N/A	86%	Abstract only
	R-CHVP+ α -IFN	6	184	94%	N/A	N/A	91%	

*CVP = cyclophosphamide + vincristine + prednisone; CHOP = cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone; MCP = mitoxanthrone + chlorambucil + prednisone; CHVP = cyclophosphamide + doxorubicin + etoposide + prednisone

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ combination chemotherapy เป็น induction treatment ในผู้ป่วย indolent lymphoma stage III-IV รายใหม่ เพื่อให้ผลการตอบสนองดีขึ้นและมีระยะปลอดโรคที่นานขึ้นได้ (level I)

ไปก็จะมีโรคกลับเป็นซ้ำได้เสมอ จึงได้มีความพยายามนำ rituximab มาใช้เป็น maintenance treatment เพื่อให้ duration of remission นานขึ้น จนถึงปัจจุบันมีการศึกษา phase III เพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์แล้ว คือ การศึกษาของ Swiss Group of Clinical Research (SAKK) ซึ่งศึกษาทั้งในผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ⁶ และการศึกษาของ Hainsworth และคณะจาก Minnie Pearl Cancer Research Network ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาอย่างน้อย 1 ชนาน⁷ ทั้งสองรายงานนี้ใช้ rituximab monotherapy เป็นทั้ง induction และ maintenance treatment แต่มีลักษณะการบริหารยาที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2 ทั้งสองการศึกษาพบตรงกันว่า การให้ prolonged treatment ของ rituximab ทำให้มี progression-free survival

ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีผลต่อ overall survival แต่มีข้อจำกัดของการศึกษา คือ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ randomization หลัง induction treatment นั้นยังมีน้อยอยู่ เนื่องจากประสิทธิภาพของ rituximab monotherapy ใน induction therapy นั้นไม่ค่อยดีนัก ส่วนการศึกษาอื่นๆ ที่ใช้ rituximab ตามหลัง combination chemotherapy เช่น CVP, CHOP หรือ FCM จะให้ผลดีชัดเจนกว่า แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการศึกษานับสมบูรณ์ จึงยังไม่สามารถวิเคราะห์คุณภาพของการศึกษาได้

1.3 การใช้ rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy เป็น salvage treatment ใน relapsed หรือ refractory indolent lymphoma

German Low-grade Lymphoma Study Group (GLSG) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ R-FCM

ตารางที่ 2 แสดงการศึกษาของการใช้ rituximab maintenance ใน indolent lymphoma

การศึกษา	Type of patients	Induction treatment	No of cycle	Response to induction (CR+PR)	Maintenance	n	Progression or event-free survival	Level of evidence
SAKK 35/98 (2004)	New by diagnosed and relapsed	R weekly	4	52%	R q 2 m x4 Observation	73 78	23.2 m 11.8 m (median)	II
Hainsworth et al. (2005)	Resistant to previous Rx	R weekly	4	28%	(Rx4) q 6 m x4 R retreatment at progression	44 48	31.7 m 7.4 m	II
ECOG 1496	New diagnosed	CVP	6-8	80%	(Rx4) q 6 m x4 Observation	157 148	56% 33% (@ 4yr)	Abstract only
EORTC 20981	Relapsed	CHOP R-CHOP	6 6	73% 85%	R q 3 m x Observation	167 167	51.6 m 15.0 m	Abstract only
GLSG	Relapsed	FCM R-FCM	4 4	58% 79%	(Rx4) q 3 m x2 Observation	184	Not reached 19 m (median)	Ongoing

ข้อแนะนำ แม้ว่าการใช้ rituximab monotherapy เป็นทั้ง induction และ maintenance treatment ในผู้ป่วย indolent lymphoma จะทำให้มีระยะปลอดโรคที่นานขึ้นกว่าการใช้เป็น induction treatment อย่างเดียว (level II) แต่ยังไม่สามารถแนะนำให้ใช้ในขณะนี้ได้ เนื่องจากให้อัตราของ progression หรือ event-free survival ที่ค่อนข้างจำกัด การใช้ rituximab ตามหลัง induction chemotherapy ทั้ง CVP และ anthracycline-based chemotherapy นั้นมีแนวโน้มว่าจะได้ประโยชน์มากกว่า แต่ยังไม่มีรายงานการศึกษานับสมบูรณ์ คงต้องรอดูผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

เทียบกับ FCM ในผู้ป่วย follicular lymphoma และ mantle cell lymphoma ที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามากอย่างน้อย 1 ขนาน⁸ ตารางที่ 3 แสดงแต่เฉพาะผลการศึกษาใน follicular lymphoma ซึ่งมีประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด จะเห็นได้ว่า R-FCM ทำให้มี response rate และ duration of response ตลอดจน overall survival ดีกว่า FCM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จำนวนผู้ป่วยเมื่อทำ subgroup analysis เฉพาะแค่ follicular lymphoma นั้นมีน้อยเกินไปที่จะให้ผลต่อนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ EORTC 20981 Intergroup study ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง CHOP กับ R-CHOP และมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่านั้น ได้ผลใกล้เคียงกัน แต่ยังไม่ได้มีการตีพิมพ์รายงานฉบับสมบูรณ์

2. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

2.1 การใช้ rituximab ร่วมกับ chemotherapy

ในผู้ป่วย DLBCL รายใหม่

การใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP-21 8 cycles ในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma ที่อายุน้อยกว่า

กว่า 60 ปีมีหลักฐานที่มีความน่าเชื่อถือสูงว่าได้ประโยชน์และทำให้มีอัตราการอยู่รอดยาวนานขึ้นกว่า CHOP ทั้งในผู้ป่วย low-risk และ high-risk (level I) และควรถือเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน^{9,10} ส่วนการใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP-14 เพียง 6 cycle ในผู้ป่วย high-risk นั้นยังไม่แนะนำ เพราะยังไม่มีผลการศึกษาในระยะยาวที่แสดงชัดเจนว่าดีกว่า R-CHOP-21

ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่มี aaPI = 0-1 (low-risk group) มีหลักฐานจาก phase III study คือ MInT trial ที่ศึกษาการใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP หรือ CHOP-like regimen ตามด้วยการฉายแสงเฉพาะที่ในรายที่เป็น bulky disease และพบว่าให้ผลการรักษาที่ 3 ปีดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ rituximab ชัดเจน¹¹ (level I)

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนจาก community-based registry ขนาดใหญ่ในแคนาดา¹² ซึ่งแสดงถึงประโยชน์ของการใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP หรือ CHOP-like regimen ทั้งในด้านอัตราการรอดชีวิตและทางด้าน economic analysis (ความคุ้มค่า) จึงควรพิจารณาใช้ R-CHOP-21 เป็นการรักษามาตรฐานใน

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาของการใช้ rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy เป็น salvage treatment ใน relapsed หรือ refractory indolent lymphoma

การศึกษา	Treatment	No of cycles	n	Response rate (CR+PR)	Grade 3-4 neutropenia	Median progression-free survival*	overall survival**	Level of evidence
GLSG 2004	FCM	4	30	70%	40%	21 m	70%	II
	R-FCM	4	35	94%	40%	not reached	90%	
							@ 2 yr	
EORTC 20981	CHOP	6	231	73%	49%	20 m	72%	Abstract only
	R-CHOP	6	234	85%	55%	33 m	83%	
							@ 3yr	

* FCM = fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone

** Intention-to-treat analysis according to first randomization (FCM vs. R-FCM or CHOP vs. R-CHOP), not taking to account the second randomization between rituximab maintenance and observation

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy เช่น CHOP หรือ FCM เป็น salvage treatment ในผู้ป่วย indolent lymphoma ที่กลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามากอย่างน้อยหนึ่งขนานได้ เพื่อให้ได้ผลการตอบสนองที่ดีขึ้น มีระยะปลอดโรคที่นานขึ้น และอาจทำให้ overall survival สูงขึ้นด้วย (level II) แต่ยังไม่แนะนำให้ต่อยุ่ด้วย rituximab maintenance (ดูข้อ 1.2) จนกว่าจะมีข้อมูลการติดตามในระยะยาวมากขึ้นจากการศึกษาทั้งสองที่ได้กล่าวถึงไว้แล้ว

ตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาด้วย rituximab กับ induction chemotherapy ใน diffuse large B-cell lymphoma

Publication	Treatment	n	aaIPI ≥ 2*	Median age (yr)	CR (%)	5-yr DFS or FTTF (%)	5-yr OS (%)	TRM (%)	Level of evidence
GELA-LNH 98.5 (JCO 2005)	8xCHOP	197	26	69	63	29	45	6	I
	8xR-CHOP	202	30	69	75	47	58	6	
British Columbia (JCO 2005)	CHOP or CHOP-like	140	58	64	N/A	51	52	2	IV
	R-CHOP	152	49	63	N/A	69 @ 2-yr	78 @ 2-yr	1	
MinT trial (Lancet Onco 2006)	6xCHOP-like	824	0		68	60	87		I
	6xR-Chemo	all	0		86	76 @ 2-yr	94 @ 2-yr		
Intergroup trial	6-8xCHOP	92	64	71	76	55	65	n/a	Extract from
	6-8xR-CHOP	107	63	71	82	65	71		abstract and
					CR +PR	@ 2-yr	@ 2-yr		Blood 2006.
Trneny et al. (ASH 2005)	CHOP or CHOP-like	256	45	49	n/a	66.4	77.6	n/a	Abstract only
	R-Chemo	120	45	47.5		85.5 @ 2-yr	90.7 @ 2-yr		
Intragumtorn- chai et al. (Leukemia & Lymphoma 2006)	CHOP	31	100	31	36	16	24	8	IV
	CHOP-ESHAP-HDT	34	100	34	44	34	43	17	
	R-CHOP/ESHAP	43	100	43	67	61	61	11	
Trneny et al. (ASH 2005)	R-Chemo	55	100	47	N/A	75.8 @ 2-yr	83.4 @ 2-yr		Abstract only (Subgroup analysis)
RICOVER-60 (ASH 2005)	6 x CHOP-14	203	39	68	N/A	53		n/a	Abstract only
	6 X CHOP-14 + 8R	211	all			70			
	8 x CHOP-14	210				58			
	8 x CHOP-14+ 8R	203				70			
	(6-8) x CHOP-14	413				57	78		
	(6-8) x R-CHOP-14	414				70	74		
						@ 2-yr	@ 2-yr		
HOVON trial (ASH 2005)	8xCHOP-14	477	100	73	37	23	46		Abstract only
	8xCHOP-14 + 6R				42	51	63		
						@ 2-yr	@ 2-yr		
Kaplan et al. (Blood 2005)**	6-8xCHOP	50	53	40	47	40	52	2	II
	6-8xR-CHOP	99	43	43.5	57.6	38	52	14	

* Age-adjusted IPI : high and high-intermediate risk; ** Study only in HIV-associated B-cell NHL

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy เช่น CHOP ในผู้ป่วย DLBCL รายใหม่ (level I)

ผู้ป่วย DLBCL (level I)

ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี และมี aaIPI ≥ 2 (high-risk) เป็นกลุ่มที่มีปัญหาในการรักษามาก เนื่องจากไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น และมีโรคกลับเป็นซ้ำได้บ่อย การใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP-21 หรือ CHOP-like regimen นั้น น่าจะให้ผลดีกว่า CHOP-21 (level V) แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา phase III ที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของการใช้ R-CHOP-21 เปรียบเทียบกับ CHOP-21 โดยตรง เนื่องจาก CHOP-21 นั้นให้ผลการรักษาที่เลวมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{13,14} ไม่สามารถนำมาใช้เป็น control group ในการศึกษา phase III ได้อีกต่อไป การใช้ rituximab ร่วมกับ more-intensive chemotherapy เช่น CHOP-14, ACVBP หรือ CHOP/ESHAP ให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกับ upfront stem cell transplant¹⁵⁻¹⁷ จึงสามารถพิจารณาใช้ได้ ในสถาบันที่มีประสบการณ์และสามารถให้ supportive care ที่ดี (level IV) ไม่แนะนำให้ใช้ R-CHOP ในผู้ป่วย HIV-associated DLBCL เพราะไม่ได้ทำให้ survival ดีกว่า CHOP-21 แต่มี treatment-related death จาก infection สูงขึ้นอย่างชัดเจน¹⁸ (level I)

2.2 การใช้ rituximab ร่วมกับ salvage chemotherapy ใน relapsed, refractory aggressive B-cell lymphoma

มีรายงานผู้ป่วยขนาดเล็กที่เป็น relapsed หรือ refractory DLBCL รักษาด้วย RICE 3 course เป็น salvage ก่อน chemotherapy ก่อนทำ autologous stem cell transplant พบว่าอัตราของ CR สูงกว่ากลุ่ม historical control ซึ่งรักษาด้วย ICE อย่างเดียว (53% : 27%, $p = 0.01$)¹⁹ ในอีกรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของ rituximab เมื่อให้ร่วมกับ EPOCH ในผู้ป่วย relapsed/refractory DLBCL และ mantle cell lymphoma พบว่าให้อัตราการตอบสนองร้อยละ 68 (เป็น CR 28%) อัตราการมีชีวิตที่ 2 และ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 42 และ 35 ตามลำดับ²⁰

สำหรับชนิดของ salvage chemotherapy นั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าแต่ละ regimen จะให้ผลต่างกันหรือไม่ การศึกษา phase III เปรียบเทียบระหว่าง R-ICE และ R-DHAP กำลังดำเนินอยู่ในประเทศยุโรป (CORAL study)

ตารางที่ 5 แสดงผลการรักษาด้วย rituximab+salvage chemotherapy ใน relapsed, refractory aggressive B-cell NHL

การศึกษา	Treatment	No of cycles	n	Complete response rate (%)	Febrile neutropenia (%)	Progression-free survival (%)	Overall survival (%)	Level of evidence
Kewalramani et al. (2004)	R-ICE→Auto	3	36	53	7.5	54	67	IV
	ICE→Auto	3	147	27	n/a	43 @ 2yr	56 @ 2 yr	
Jermann et al. (2004)*	R-EPOCH	4	50	28	7	16 (no Auto) 53 (w Auto) @ 2yr	42% @ 2 yr	V

* including transformed B-cell and mantle cell lymphoma

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ salvage chemotherapy เช่น ในผู้ป่วย relapsed, refractory aggressive B-cell lymphoma ที่ไม่ได้รับ rituximab มาก่อน เพื่อเพิ่ม CR หรือ PR (chemosensitive status) ก่อนจะไปทำ autologous stem cell transplant ต่อไป (level IV)

3. Mantle cell lymphoma

3.1 การใช้ rituximab ในผู้ป่วย mantle cell lymphoma รายใหม่

Mantle cell lymphoma มีการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าทั้ง follicular lymphoma และ diffuse large B-cell lymphoma จากข้อมูลในอดีตพบว่า มี median event-free survival ประมาณ 12-18 เดือน ไม่ว่าจะใช้ single alkylating

agent หรือ combination chemotherapy with or without anthracycline เป็น induction chemotherapy การใช้ rituximab ร่วมกับ induction therapy จึงเป็นหนทางที่คาดว่าจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นจากเดิม แต่ถึงขณะนี้ก็มีเพียงการศึกษา phase III จาก GLSG เพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่มีรายงานไว้²¹ เปรียบเทียบ การใช้ CHOP กับ R-CHOP ในผู้ป่วย mantle cell lymphoma ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ที่ me-

ตารางที่ 6 แสดงผลการรักษาด้วย induction therapy regimen ต่างๆ จากการศึกษาลำดับที่ 1 ใน mantle cell lymphoma

การศึกษา	Treatment*	No of cycle	n	Response rate (CR)%	Grade 3-4 neutropenia	Event-free survival	Overall survival	Level of evidence
Lenz et al. (2005)	CHOP	6	59	75 (7)%	53%	14 m	76%	II
	R-CHOP	6	62	94 (34)%	63%	21 m (median)	76% @ 2-yr	
Romaguera et al. (2005)	R-hyper-CVAD	6-8	97	97 (87)%	71%	64%	82%	IV
						FFS @ 3-yr	@ 3-yr	
	Hyper-CVAD/ Auto	6-8	33	100 (100)%	n/a	43%	73%	
Ghielmini et al. (2005)						DFS @ 5-yr	@ 5-yr	V
	R only	4	104	27 (2)%	13%	6 m (no main)	n/a	
Dreyling et al. (2005)						12 m (w main)		I
	CHOP±R/IFN	4-6	60	99 (28)%	36%	25%	77%	
	CHOP±R / Auto		62	98 (81)%	84%	54%	83%	
Gianni et al. (2003)						@ 3-yr	@ 3-yr	IV
	CHOP/R-HDS	3	27	100 (100)%	100%	79%	89%	
Mangel et al. (2004)						@ 54 m	@ 54 m	IV
	CHOP	6-8	35	69 (37)%	N/A	18%	42%	
	CHOP/R-Auto	4-6	20	100 (98)%	90%	89%	88%	IV
	Chemo	6-8	40	85 (52)%	n/a	29%	65%	
						@ 3-yr	@ 3-yr	

* CHOP = Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; Hyper-CVAD = hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone alternating with high-dose cytarabine and methotrexate; HDS = high-dose sequential therapy; Auto = autologous stem cell transplant

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP เป็น induction treatment สำหรับผู้ป่วย mantle cell lymphoma รายใหม่ได้ เพื่อให้ผลการตอบสนองที่ดีขึ้นและมีระยะปลอดโรคที่นานขึ้น (level II) และควรทำ autologous stem cell transplant เป็น consolidation หลังจากได้ CR หรือ PR แล้ว เพื่อให้ event-free survival ยาวนานขึ้นกว่าการให้ interferon maintenance (level II) ในสถาบันที่มีประสบการณ์และมี supportive care ที่ดีพอ อาจพิจารณาใช้ rituximab ร่วมกับ more-intensive chemotherapy regimen เช่น hyper-CVAD alternating with high-dose Ara-C and methotrexate ในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 65 ปี เนื่องจากให้อัตราการตอบสนองที่สูง (level IV) สำหรับการใช้ rituximab เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถแนะนำได้ เพราะประสิทธิภาพต่ำมากและไม่มี survival benefit

dian follow up เพียง 18 เดือน พบว่า R-CHOP ให้ response rate โดยเฉพาะ complete response สูงกว่า CHOP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถทำให้ time to treatment failure ยาวนานขึ้นประมาณ 7 เดือน อย่างไรก็ดีจำนวนผู้ป่วยจากการศึกษานี้ยังน้อย ตลอดจนระยะติดตามนั้นยังสั้นอยู่ และยังมีผลรบกวนจาก second randomization ในช่วงต่อมาระหว่าง high-dose chemotherapy with stem cell transplant กับ interferon maintenance²² จึงยังไม่สามารถวิเคราะห์ผลโดยตรงของ R-CHOP ต่อ overall survival ได้ การศึกษา phase II จาก MD Anderson Cancer Center ซึ่งใช้ rituximab ร่วมกับ hyper-CVAD สลับกับ high-dose methotrexate และ cytarabine²³ พบว่า ได้ complete remission ที่สูงมากและ 3-yr failure-free survival สูงถึงร้อยละ 64 ซึ่งผลใกล้เคียงกับ hyper-CVAD/Ara-C+MTX ตามด้วย autologous stem cell transplant (historical control ที่สถาบันเดียวกัน) แต่ก็พบว่า regimen นี้มี hematologic toxicity ที่สูงขึ้นอย่างชัดเจน และมี treatment-related mortality ประมาณร้อยละ 5 สำหรับการให้ rituximab ร่วมกับ high-dose chemotherapy และ stem cell transplant เป็น consolidation treatment นั้นยังไม่มี

การศึกษาที่เป็น phase III มีแต่ historical และ match-paired analysis ซึ่งพบว่าทำให้ PFS และ OS ดีกว่า conventional chemotherapy (level IV)^{24,25}

3.2 การใช้ rituximab เป็น salvage therapy ในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory mantle cell lymphoma

มีเพียงการศึกษาจาก GLSG เพียงการศึกษาเดียวเท่านั้น ที่ใช้ rituximab ร่วมกับ FCM ในผู้ป่วยที่ relapse หลังได้ CHOP chemotherapy²⁶ พบว่า R-FCM มีประสิทธิภาพสูงกว่า FCM ชัดเจน และมีแนวโน้มที่จะทำให้ overall survival ดีขึ้นด้วย แต่จำนวนผู้ป่วยยังน้อยและระยะติดตามยังไม่นานพอ

การใช้ rituximab ร่วมกับ high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant

ถึงแม้จะมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนถึงประสิทธิภาพของ purged autograft เมื่อเปรียบเทียบกับ unpurged autograft²⁷ บทบาทของ rituximab เมื่อใช้เป็น pre-transplant in-vivo purging ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษายังมีไม่มากนัก และมักเป็นการศึกษาขนาดเล็ก เช่นเดียวกับการให้ rituximab เป็น post-transplant maintenance therapy ก็ยังคงมีการศึกษาสนับสนุนประโยชน์ทางคลินิกไม่มากนัก

ตารางที่ 7 แสดงผลการรักษาด้วย rituximab-FCM ในผู้ป่วย relapsed or refractory mantle cell lymphoma

การศึกษา	Treatment	No of cycles	n	Response rate (CR)	Grade 3-4 neutropenia	Median progression-free survival*	Overall survival*	Level of evidence
GLSG 2004	FCM	4	24	46 (0)%	40%	4 m	35%	II
	R-FCM	4	24	58 (29)%	40%	8 m	65%	
@ 2 yr								

ข้อแนะนำ สามารถใช้ rituximab ร่วมกับ FCM ในผู้ป่วย mantle cell lymphoma ที่กลับเป็นซ้ำหลังจากที่เคยได้รับ CHOP มาก่อนแล้ว (level II) ส่วนการใช้ rituximab ร่วมกับ high-dose Ara-C containing salvage regimen นั้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษากอง European MCL Network

ตารางที่ 8 แสดงผลการรักษาด้วย in-vivo purging ด้วย rituximab ในผู้ป่วยได้รับ high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant

การศึกษา	Treatment	n	Complete response rate (%)	TRM (%)	Progression-free survival (%)	Overall survival	Level of evidence
Khoury et al. (2005)*	R-CTX-BEAM-SCT	67	91	38	67	80	IV
	No R	30	n/a	46	43	53	
	Historical control						

ข้อแนะนำ ยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของการให้ rituximab เป็น in-vivo purging หรือ post-transplant maintenance therapy มากเพียงพอที่จะแนะนำให้ rituximab ด้วยข้อบ่งชี้ดังกล่าวในเวชปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
- Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;4711-6.
- Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;8447-52.
- Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at the university of texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006;24:1582-9.
- Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.
- Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of Rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's Lymphoma-A randomized phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2005:1088-95.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2004;104:3064-71.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
- 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 groupe d'Etude des lymphomas de l'adulte. *J Clin Oncol* 2005;4117-26.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.

- CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mab Thera international trial (MInT) group. Lancet Oncol 2006; 379-91.*
12. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol 2005;5027-33.*
 13. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med 2004;350:1287-95.*
 14. Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Numbenjapon T, et al. CHOP versus CHOP plus ESHAP and high-dose therapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for high-intermediate-risk and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma 2000;1:219-25.*
 15. Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Feasibility and preliminary efficacy. *Leukemia & Lymphoma 2005;46:541-7.*
 16. Intragumtornchai T, Bunworasate U, NaNakorn T, et al. Rituximab-CHOP-ESHAP vs CHOP-ESHAP-high-dose therapy vs conventional CHOP chemotherapy in high-intermediate and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma 2006;47: 1306-4.*
 17. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica 2006;91:496-502.*
 18. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab dose not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood 2005; 106:1538-43.*
 19. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood 2004;103:3684-8.*
 20. Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol 2004;15:511-6.*
 21. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, But not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a Prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (GLSG). *J Clin Oncol 2005;23: 1984-92.*
 22. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood 2005;105:2677-84.*
 23. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol 2005;7013-23.*
 24. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood 2003; 102:749-55.*
 25. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol 2004;15:283-90.*

26. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the german low-grade lymphoma study group. *Blood* 2004;104:3064-71.
27. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23:2240-7.

