

## ย่อวารสาร

# Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy

Emanuele Zucca, Stephanie Rondeau, Anna Vanazzi, Bjørn Østenstad, et al. for the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Nordic Lymphoma Group *Blood*. 2019;134:353-62

**ความเป็นมา** ผู้ป่วย follicular lymphoma ที่อยู่ในระยะลุกลามและมีอาการที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา การรักษามาตรฐานมักประกอบด้วย Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด 6-8 รอบแล้วตามด้วย Rituximab maintenance ทุก 2 เดือนอีก 12 รอบการรักษา เนื่องจากเคมีบำบัดมีภาวะข้างเคียงค่อนข้างมาก และข้อมูลจากการศึกษาของกลุ่ม Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) ร่วมกับ Nordic Lymphoma Group (NLG) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนหนึ่งพบว่า การให้ Rituximab อย่างเดียวสามารถทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีโรคสงบยาวนานพอสมควรและมีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างจากการให้ Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด จึงมีความพยายามหาวิธีการรักษาด้วยการให้ Rituximab ร่วมกับยามุ่งเป้าชนิดอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยคาดหวังผลการรักษาที่ดีขึ้นและภาวะข้างเคียงจากการรักษาที่น้อยลง

**วิธีการศึกษา** ผู้วิจัยทำการศึกษาในผู้ป่วย follicular lymphoma grade I-IIIa ที่ตรวจพบ CD20 ในชิ้นเนื้อ โดยเป็นผู้ป่วย ระยะ 3-4 ที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา จำนวน 154 ราย ทำการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยทำการจัดชั้นบังจายที่สำคัญ 3 บังจายได้แก่ histologic grading (I,II vs IIIa) ขนาดต่อมน้ำเหลือง (< 6 vs > 6 ซม.) และ FLIPI score (1-2 vs > 3) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับ Rituximab 375 มก./กก. สัปดาห์ละครั้ง ในสัปดาห์ที่ 1-4 ผู้ที่การรักษาได้ผล จะได้รับยาซ้ำแบบเดียวกันอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 12-15 สำหรับกลุ่มที่ 2 จะได้รับยา Rituximab แบบเดียวกันโดยให้ร่วมกับ Lenalidomide

15 มก./วันโดยเริ่มให้ยา 14 วันก่อนเริ่มให้ Rituximab เข็มแรก และให้ต่อเนื่องจนถึง 14 วันหลัง Rituximab เข็มสุดท้ายระยะเวลาให้ยารวม 18 สัปดาห์ ในกรณีที่เกิดภาวะข้างเคียงจนต้องหยุดให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดที่เหลือต่อไปเพียงตัวเดียว ทำการประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 10 และ สัปดาห์ที่ 23 กรณีที่โรคสงบต่อเนื่องจะมีการประเมินซ้ำในเดือนที่ 30 และเมื่อติดตามครบ 5 ปี

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจำนวนกลุ่มละ 77 คนมีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันทั้ง อายุ เพศ ชนิดของชิ้นเนื้อและความรุนแรงของโรค หลังติดตามผลการรักษาเฉลี่ยนาน 4 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Lenalidomide ร่วมด้วยตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำการประเมินที่สัปดาห์ที่ 23 ไม่ว่าจะเป็นการประเมินของแพทย์ประจำศูนย์วิจัยเองหรือ คณะกรรมการส่วนกลางก็ตาม ดังที่แสดงใน Table 1 ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่อายุมากกว่า 70 ปีความแตกต่างนี้ยังเห็นได้ชัด (CR/Cru rate, 8% vs 33%, p = .027)

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 4 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Lenalidomide ร่วมด้วยมีระยะเวลาโรคไม่ลุกลาม ( PFS) นานกว่า [5.0 vs 2.3 years; HR, 0.60 (95%CI: 0.38-0.97), p = .035] ระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษา (DOR) นานกว่า [median not reached vs 3.0 years; HR, 0.46 (95%CI: 0.20-1.04), p = .055] และระยะเวลาที่ไม่ต้องให้การรักษา (TTNT) นานกว่า [median not reached vs 2.1 years; HR, 0.49 (95%CI: 0.30-0.78), p =

**Table 1** Responses at week 23 in the ITT population

	Local investigators n(%)		IRR n(%)	
	R (n = 77)	RL (n = 77)	R (n = 77)	RL (n = 77)
CR/CRu	19 (25)	28 (36)	28 (36)	47 (61)
95%CI, %	16-36	26-48	26-48	49-72
PR	28 (36)	35 (45)	16 (21)	13 (17)
SD	6 (8)	4 (5)	7 (9)	2 (3)
PD	2 (3)	3 (4)	3 (4)	1 (1)
NE†	22 (29)	7 (9)	23 (30)	14 (18)

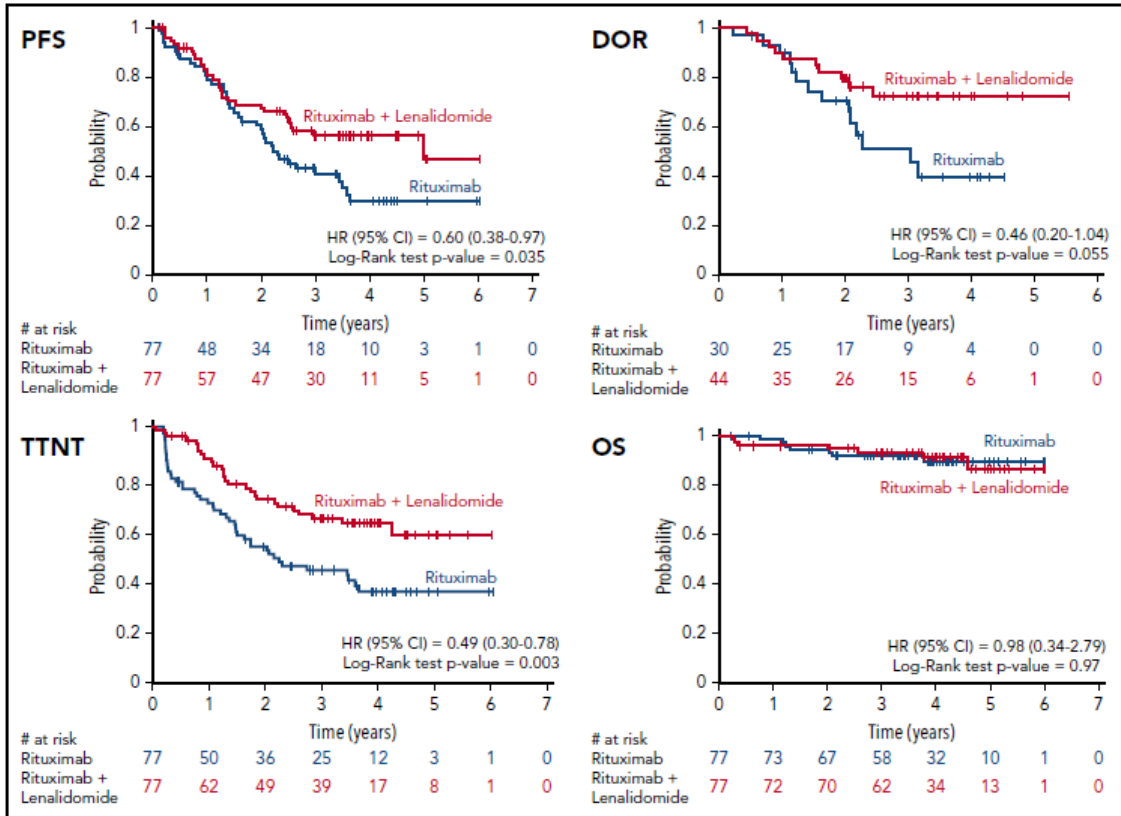


Figure 1 Kaplan-Meier curves of secondary (time-dependent) end points with correlated HRs.

.003] แต่ระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมที่ 4 ปี (OS) ไม่แตกต่างกัน 91% (95%CI: 81%-96%) vs 90% (95%CI: 79%-95%)

ทั้งนี้ภาวะข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นจากการให้ Lenalidomide ร่วมด้วยได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ อ่อนเพลีย ท้องเสีย ผื่นผิวหนัง ปวดศีรษะ ไอ และติดเชื้อ โดยกลุ่มที่ได้รับ Lenalidomide ร่วมด้วยเกิดการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 30 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Rituximab อย่างเดียวเกิดเพียงร้อยละ 18 ผู้ป่วยจำนวน 11 รายต้องยุติการรับยา Lenalidomide ก่อนกำหนดเนื่องจากภาวะข้างเคียง ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Rituximab เพียงอย่างเดียวไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องยุติการให้ยาเนื่องจากภาวะข้างเคียงจากยา อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยรายใดจากทั้งสองกลุ่มเสียชีวิตเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเลย

**วิจารณ์** แม้ว่าการศึกษาจะเป็นเพียงการศึกษาระยะที่ 2 ที่ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยแต่ก็มีความน่าสนใจอย่างมากเนื่องจากเป็นงานวิจัยที่เพิ่มเติมหลักฐานความเป็นไปได้ที่จะรักษา follicular lymphoma โดยไม่ใช้เคมีบำบัด และผลการศึกษานี้จะนำไปสู่การวางแผน

การศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อยืนยันผลต่อไป และตารางการให้ยาในการศึกษานี้แตกต่างจากการรักษาที่ใช้อยู่เดิม เนื่องจากมีการให้ Rituximab เพียง 8 ครั้ง และกินเวลาทั้งหมดเพียง 18 เดือนซึ่งเป็นตารางการให้ยาที่ง่ายและสะดวกมากผู้ป่วยกว่าร้อยละ 70 ตอบสนองต่อการรักษายาวนานกว่า 4 ปี ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาทั้งหมดอยู่ในวิสัยที่สามารถให้การรักษาดูแลได้และเมื่อเทียบกับการให้ Immuno-chemotherapy แล้วภาวะแทรกซ้อนพบน้อยกว่าทั้งอัตราการเกิดและความรุนแรง ปัจจุบันราคายา Lenalidomide ในประเทศไทยยังแพงอยู่มากทำให้ในขณะนี้สูตรการรักษาแบบปราศจากเคมีบำบัดนี้มีความน่าสนใจที่จะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงไม่มากในขณะนี้ แต่ในอนาคตอันใกล้เมื่อสิทธิบัตรของยา Lenalidomide หหมดอายุลงและราคาขายปรับลดลงมากพอ สูตรการรักษาที่ปราศจากเคมีบำบัดนี้จะ เป็นทางเลือกที่น่าสนใจโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่สามารถทนต่อเคมีบำบัด

กาญจนา จันทร์สูง