

บทความพิเศษ

Chronic Lymphocytic Leukemia และ Small Lymphocytic Lymphoma

กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ small lymphocytic lymphoma (SLL) เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มชนผิวขาว แต่ในชาวเอเชียกลับพบได้น้อย โดยจากการศึกษาของ The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program โดย National Cancer Institute พบว่าในชนผิวขาวพบประมาณ 5 รายต่อประชากร 100,000 คน ในขณะที่ ประชากรเชื้อชาติเอเชียพบเพียง 1.2 รายต่อประชากร 100,000 คนเท่านั้น CLL เป็นโรคของผู้สูงอายุ โดยอายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค คือ ประมาณ 71 ปี¹ สำหรับประเทศไทยนั้น The Thai Lymphoma Study Group กำลังทำการเก็บข้อมูลอยู่

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วย CLL อาจไม่มีอาการแต่พบโดยบังเอิญจากการตรวจเลือดแล้วพบว่า lymphocytosis ซึ่งในปัจจุบันผู้ป่วยมาในระยะนี้ราวร้อยละ 70-80² ผู้ป่วยร้อยละ 80 มีต่อมน้ำเหลืองโต³ โดยโตแบบไม่เจ็บขนาดหลากหลายตั้งแต่เล็กกว่า 1 ซม. จนถึงขนาด bulky ตับม้ามโตพบได้ราวครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบอาการจากภาวะเม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) ซึ่งส่วนมากเป็นจากตัวโรคเข้าไปในไขกระดูกทำให้การสร้างเซลล์เม็ดเลือดที่ปกติลดลง³ แต่ส่วนน้อยเป็นจากภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือด (autoimmune cytopenia) ภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดนั้นอาจพบก่อนการวินิจฉัย CLL/SLL ได้ 1 ใน 3 ที่เหลือ 2 ใน 3 พบระหว่างการดำเนินโรค⁴ โดย autoimmune hemolytic anemia (AIHA) พบราวร้อยละ 7-25 ของผู้ป่วย CLL/SLL²⁻⁵ ส่วน immune thrombocytopenia (ITP) พบได้ประมาณร้อยละ 1-5⁴⁻⁶ โดยการรักษาที่เพิ่มการเกิด AIHA คือยา fludarabine² ภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดพบในระยะใดของโรคก็ได้ แต่มักพบใน advanced stage และสัมพันธ์กับลักษณะที่ไม่ดีของโรค ได้แก่ β -microglobulin สูง unmutated IgVH และ Zap-70 เป็นบวก^{5,7} ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดอื่นๆ pure red cell aplasia และ autoimmune neutropenia พบรวมได้ในสัดส่วนน้อยมาก คือประมาณร้อยละ 0.2⁸ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่พบน้อยมากๆ ได้แก่ acquired FVIII inhibitor, acquired von

Willebrand disease, nephrotic syndrome, paraneoplastic pemphigus, angioedema, autoimmune thyroid disease และ ulcerative colitis แต่ที่แตกต่างจากภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดคือ ภาวะแทรกซ้อนจากภูมิคุ้มกันระบบอื่นส่วนใหญ่พบในช่วง early stage⁷

การวินิจฉัยโรค

ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคของ International Workshop for CLL (iwCLL) ค.ศ. 2008⁹ และเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ค.ศ. 2016¹⁰ CLL วินิจฉัยจากการมี persistent lymphocytosis $\geq 5 \times 10^9/L$ โดยไม่มีสาเหตุชัดเจนร่วมกับ lymphocyte ที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็น monoclonal lymphocyte ซึ่งเมื่อตรวจด้วย immunophenotype พบการแสดงออกของ B-cell antigen กล่าวคือ CD19, CD23 ร่วมกับ (co-expression) aberrant CD5 ซึ่งปกติแล้วเป็นแอนติเจนบนผิว T-cell สำหรับ CD20 และ CD79b นั้นมีการแสดงออกแต่น้อย

สำหรับ SLL นั้นมีอาการคล้าย CLL แต่เด่นที่ต่อมน้ำเหลืองหรือตับม้ามโดยการแยกจาก CLL คือ SLL มี absolute lymphocyte count (ALC) $< 5 \times 10^9/L$ นอกจากนี้ยังมีภาวะที่สัมพันธ์กับ CLL คือ monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) โดยภาวะนี้มีการเพิ่มขึ้นของ monoclonal B-cell แต่ ALC $< 5 \times 10^9/L$ และไม่มีอาการ (Table 1) WHO 2016 ได้เน้นการวินิจฉัยโรค CLL โดยเห็นว่า ALC ที่น้อยกว่า $5 \times 10^9/L$ ไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัย CLL เนื่องจากภาวะ MBL อาจเป็นอาการนำของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ คือ splenic marginal zone lymphoma^{11,12} จึงได้ให้นิยามของ tissue based MBL ซึ่งต่อมน้ำเหลืองโตขนาดไม่เกิน 1.5 ซม.¹⁰

การจัดระยะและการพยากรณ์โรค

สำหรับการจัดระยะของ CLL อาศัย Rai¹³ และ Binet¹⁴ staging system ดัง Table 2 ในขณะที่ SLL อาศัย Lugano Modification ของ Ann-Arbor staging system เช่นเดียวกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ นอกจากการใช้ระบบ Rai และ Binet ในการจัดระยะและบอกพยากรณ์โรคแล้ว ยังมีการใช้การตรวจอื่นๆ ช่วยบอกลักษณะที่มีความเสี่ยงสูง ดัง Table 3

Table 1 การวินิจฉัยแยกโรค CLL, SLL และ MBL (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

โรค	จำนวน B-cell ในกระแสเลือด	ต่อมน้ำเหลืองหรือม้ามโต
CLL	$\geq 5 \times 10^9/L$	อาจจะมี
SLL	$< 5 \times 10^9/L$	ต้องมี
MBL	$< 5 \times 10^9/L$	ไม่มีหรือต่อมน้ำเหลือง < 1.5 ซม.

CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma; MBL, monoclonal B-cell lymphocytosis

Table 2 การจัดระยะของโรคตามแบบของ Rai¹³ และ การจัดระยะของโรคตามแบบของ Binet¹⁴

ระดับความเสี่ยง	ระยะของโรคตามแบบของ Rai			ระยะของโรคตามแบบของ Binet			การรอดชีวิต มัธยฐาน (ปี)
	ระยะ	ลักษณะ	สัดส่วนร้อยละ	ระยะ	ลักษณะ	สัดส่วนร้อยละ	
ต่ำ	0	Lymphocytosis	30	A	Lymphocytosis และ ต่อมน้ำเหลือง < 3 กลุ่ม	60	> 10
ปานกลาง	1	ต่อมน้ำเหลืองโต	25	B	Lymphocytosis และ ต่อมน้ำเหลือง ≥ 3 กลุ่ม	30	5-7
	2	ม้ามโต	25				
สูง	3	โลหิตจาง	10	C	แบบ B+ โลหิตจาง และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ	10	1-3
	4	เกล็ดเลือดต่ำ	10				

Table 3 ลักษณะที่บ่งชี้ความเสี่ยงสูง¹⁵

การตรวจพบที่บ่งชี้	ลักษณะที่บ่งชี้ความเสี่ยงสูง
ระยะของโรค	Advanced Rai and Binet clinical stage
เวลาที่ absolute lymphocyte count (ALC) เพิ่มขึ้นสองเท่า (lymphocyte doubling time; LDT)	LDT สั้นกว่า 6 เดือน (กรณี ALC $> 30 \times 10^9/L$)
ลักษณะรอยโรคในไขกระดูก	Diffuse pattern of infiltration
การแสดงออกของ CD38	การแสดงออกของ CD38 สูง ($\geq$ ร้อยละ 30)
Zap-70 expression	การแสดงออกของ Zap-70 สูง ($\geq$ ร้อยละ 20)
IgVH mutation status	Unmutated-CLL (mutation $\leq$ ร้อยละ 2)
Serum Beta2 microglobulin	Elevated (3.5 mg/L)
FISH cytogenetics	Del17p, del11q with high FISH%

การรักษาโรค

เนื่องจาก CLL เป็นโรคของผู้สูงอายุและมีลักษณะที่สำคัญคือการดำเนินโรคช้าแต่เป็นโรคที่ไม่หายขาด กรณีความเสี่ยงต่ำผู้ป่วยอาจมีชีวิตยืนยาวได้นานโดยแม้ยังไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาด้วยยาเล็กน้อย การให้การรักษาที่มากเกินไปจนมีความจำเป็นอาจก่อให้เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ แต่ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงก็มีความจำเป็นในการเริ่มการรักษาอย่างทันที่ ดังนั้นขั้นแรกของการรักษาผู้ป่วย CLL คือการพิจารณาถึงความจำเป็นในการเริ่มการรักษา โดยข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยนั้นถือตาม iwCLL 2008⁹ อันได้แก่

1. ระยะ C ตามระบบ Binet หรือระยะที่ III, IV ตามระบบ Rai
2. ระยะ B ตามระบบ Binet หรือระยะที่ I, II ตามระบบ Rai ร่วมกับลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้เป็นอย่างน้อย

- 1) มีอาการจากภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ
- 2) ม้ามโตจนมีอาการหรือโตไวหรือขนาดโตมากคือตั้งแต่ 6 ซม.ขึ้นไปได้ชายโครงซ้าย
- 3) ต่อมน้ำเหลืองโตจนกดเบียด หรือโตมาก โดยขนาดของ matted nodes ตั้งแต่ 10 ซม.ขึ้นไป
- 4) Progressive lymphocytosis กล่าวคือ ALC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในเวลาไม่เกิน 2 เดือน หรือ เวลาที่ ALC เพิ่มขึ้นสองเท่า (lymphocyte doubling time) สั้นกว่า 6 เดือน
- 5) มีภาวะ AIHA และ/หรือ ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์
- 6) มีอาการจากตัวโรค (constitutional symptoms: อ่อนเพลียมาก ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ เหงื่อออกกลางคืน)

ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา สามารถเฝ้าดูอาการต่อไปก่อน ได้จนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ที่มีข้อบ่งชี้ ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยมีสภาพร่างกายพร้อมที่จะรับการรักษาหรือไม่เพียงใด สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 (fit) ผู้ป่วยกลุ่มนี้อายุไม่มาก คืออายุน้อยกว่า 70 ปี ไม่มีโรคร่วม และไม่มีภาวะทุพพลภาพการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถให้การรักษาเต็มที่ การรักษาหวังผลให้โรคตอบสนอง และมีชีวิตยืนยาวขึ้น

กลุ่มที่ 2 (unfit) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สมบูรณ์เช่นดังกลุ่มที่ 1 แต่ก็ได้ไม่ได้แ่ดงเช่นกลุ่มที่ 3 เช่นอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป หรืออายุน้อยแต่มีโรคร่วมบ้าง กลุ่มนี้สามารถให้ยาแต่ไม่เต็มที่ อาจให้จำนวนยาน้อยลงหรือลดขนาดยา

กลุ่มที่ 3 (frail) ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุมากๆ มีโรคร่วมหลายโรคและรุนแรง หรือผู้ป่วยที่ทุพพลภาพมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรให้เฉพาะการรักษาประคับประคองและรักษาตามอาการเท่านั้น

การรักษาผู้ป่วย fit ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่

ผู้ป่วยในกลุ่ม fit นั้นเป็นกลุ่มที่ทนการรักษาด้วยสูตรยาที่มี fludarabine ได้ซึ่งสูตรที่มี fludarabine ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า chlorambucil และในปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษา CLL8 ของ German CLL Study Group (GCLLSG) ซึ่งเปรียบเทียบ fludarabine cyclophosphamide rituximab (FCR) กับ FC พบว่า FCR ให้ผลการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย FC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่การตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิต โดยในแง่การตอบสนองนั้น complete response (CR) ร้อยละ 44 ต่อ 22 ตามลำดับ ($p = 0.0001$) overall response rate (ORR) ร้อยละ 90 ต่อ 80 ตามลำดับ ($p = 0.0001$) ในแง่อัตรา

การรอดชีวิตนั้น median progression-free survival (PFS) 56.8 ต่อ 32.9 เดือน ($p = 0.0001$) และ median overall survival (OS) จากรายงานล่าสุดที่ median follow up 5.8 ปียังไม่ลดลงถึงมัธยฐานเทียบกับ 86 เดือนตามลำดับ ($p = 0.0001$) อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าในกรณีที่มี del (17 p) หรือ p53 mutation FCR ให้ผลการรักษาไม่ต่างจาก FC¹⁶

อีกการศึกษาขนาดใหญ่คือ CLL10 ของ GCLLSG เป็นการเปรียบเทียบการใช้ bendamustine rituximab (BR) กับ FCR พบว่า มีอัตราการตอบสนองไม่ต่างกัน โดยมี ORR ร้อยละ 96 และ 95 ตามลำดับ 55.2 ($p = 1.0$) แต่ในแง่ PFS นั้นในกลุ่ม BR ดีกว่า FCR โดยมี median PFS 41.7 ต่อ 55.2 เดือนตามลำดับ ($p = 0.0003$) แต่ในแง่ OS นั้นไม่ต่างกัน กล่าวคือ 3-year OS ร้อยละ 92 ต่อ 91 ตามลำดับ ($p = 0.897$) และในเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยก็พบว่า ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี PFS และ OS ไม่ต่างกัน แต่เนื่องจาก BR มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าจึงอาจเป็นทางเลือกที่ดีกว่าสำหรับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁷ และกรณีที่มี del (17 p) หรือ p53 mutation BR ให้ผลการรักษาไม่ต่างจาก FCR

เร็วๆ นี้มี meta analysis โดย GCLLSG จาก 5 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 1,558 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย immunochemotherapy ไม่ว่าจะเป็น FCR หรือ BR ก็ให้ผลดีกว่ายาเคมีบำบัดที่ไม่มี rituximab ทั้งในแง่การตอบสนองและอัตราการรอดชีวิต โดยมี median OS 94.4 เดือนเทียบกับ 84.3 เดือน ($p < 0.0001$)¹⁸

Table 4 สรุปข้อมูลการศึกษาของสูตรยาต่างๆ ที่มีที่ใช้ในผู้ป่วย fit ซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม monoclonal antibody ร่วมกับเคมีบำบัด

Table 4 การใช้ยา monoclonal antibody ร่วมกับเคมีบำบัดในผู้ป่วย CLL

สูตรยา	จำนวนผู้ป่วย	CR (%)	ORR (%)	MRD- (%)	PFS	OS	หมายเหตุ
FR ¹⁹	104	Seq 28 Conc 47	84 (77, 90)	-	42 เดือน	85 เดือน	FR ดีสำหรับกลุ่มความเสี่ยงต่ำ
FCR ²⁰	300	72	95	43	6.4 ปี	12.7 ปี	ผู้ป่วย mutated-CLL ได้ plateau ใน PFS
FCR-lite ²¹	65	73	93	-	5.8 ปี	NR*	ความรุนแรงของสูตรน้อย ผลข้างเคียงน้อย
FCR vs	408	44	90	48	6 ปี 57%	NR*	mutated-CLL มี PFS ยาวกว่าการมี P53
FC ¹⁶	409	22	80	27	33 เดือน	86 เดือน	mutation หรือ del17p ทำให้ PFS, OS สั้นลง
PCR ²²	65	41	91	46	33 เดือน	-	-

CR, complete remission; ORR, overall response rate; MRD-, negative for minimal residual disease; PFS, progression free survival; OS, overall survival; FR, fludarabine + rituximab; seq, sequential; conc, concurrent; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FC, fludarabine + cyclophosphamide; NR, ยังไม่ลดลงถึงมัธยฐานขณะวิเคราะห์ข้อมูล; PCR, pentostatin + cyclophosphamide + rituximab

การรักษาผู้ป่วย unfit ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม unfit นั้น Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (CVP) regimen และ fludarabine-based regimen ไม่ได้ให้ผลการรักษาในแง่อัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า chlorambucil ± prednisolone ซ้ำยังมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามากกว่า²¹⁻²⁷ ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ chlorambucil ± prednisolone ถือเป็นสูตรยาพื้นฐาน สำหรับ bendamustine ซึ่งเป็นยาใหม่มีการศึกษาโดย European multicenter พบว่าในการใช้เป็นยาเดี่ยวเมื่อเทียบกับ chlorambucil ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในแง่อัตราการตอบสนองและ PFS แต่ OS ไม่ต่างกัน²⁸ ส่วน BR มีการศึกษา CLL10 ของ GLSG ดังกล่าวแล้วข้างต้นว่าในกลุ่มผู้สูงอายุ BR ให้ผลการรักษาที่ไม่ต่างจาก FCR แต่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาน้อยกว่า จึงอาจเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วยอายุมาก¹⁷ Table 5 สรุปการศึกษาที่มีในผู้ป่วย unfit CLL นอกจากนี้การเพิ่ม monoclonal antibody เข้าไปกับ chlorambucil นั้นจากการศึกษาของ GCLLSG ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ GA 101 หรือชื่อทางการคือ obinutuzumab + chlorambucil (GC), rituximab + chlorambucil (RC) หรือ chlorambucil (C) monotherapy พบว่า GC ดีกว่า C ทั้งในแง่อัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตทั้ง PFS และ OS ส่วน RC ดีกว่า C ในแง่อัตราการตอบสนองและ PFS แต่ OS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบ GC กับ RC ก็พบว่า GC ดีกว่า RC ในแง่อัตราการตอบสนองและ PFS แต่ OS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ²⁹

การรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory CLL

นอกจากเคมีบำบัดและ monoclonal antibody ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น ant-CD20, anti-CD22, anti-CD52 แล้ว ในปัจจุบันยังมียาที่ออกฤทธิ์ในกลไกที่แตกต่าง ได้แก่ PI3K inhibitors และ Bruton kinase inhibitors เช่น idelalisib และ ibrutinib ตามลำดับ การศึกษาเกี่ยวกับยา idelalisib และ ibrutinib ดังแสดงใน Table 6 พบว่ายาสองกลุ่มนี้ได้ผลในการรักษาผู้ป่วย CLL เป็นอย่างดีนอกจากนี้ยังมีข้อดีกว่ายาในกลุ่มเก่า คือ ยาสองกลุ่มนี้มีผลทำให้การรักษาผู้ป่วย CLL ที่มี 17p- ให้ผลการรักษาไม่ต่างจากผู้ป่วย CLL ทั่วไปอีกด้วย อีกทั้งมีผลข้างเคียงน้อยทำให้สามารถให้ในผู้ป่วยสูงอายุได้อย่างปลอดภัยไม่จะเป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับ monoclonal antibody หรือยาเคมีบำบัด³²⁻³⁹ ดัง Table 6

สรุป

CLL/SLL เป็นโรคของผู้สูงอายุพบบ่อยในชนชาติตะวันตก แต่พบได้น้อยในชนชาวเอเชีย เป็นโรคของผู้สูงอายุ การวินิจฉัย CLL อาศัยการตรวจเลือดและการตรวจ flow cytometry หรือ immunohistochemistry ส่วน SLL อาศัยการตรวจพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลือง ปัจจุบันมีความจำเป็นต้องแยกโรคจาก MBL ซึ่งปริมาณ ALC จะต่ำกว่า การจัดระยะสำหรับ CLL อาศัย Rai หรือ Binet staging system ในขณะที่ SLL อาศัย Ann-Arbor staging system เช่นเดียวกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ การรักษาเนื่องจากเป็นโรคที่ดำเนินโรคช้าและรักษาไม่หายขาดจึงควรพิจารณาถึงความจำเป็นในการรักษา หากมีความจำเป็นต้องรักษา

Table 5 สูตรยาใหม่ๆ ที่มีใช้ในผู้ป่วย unfit CLL

สูตรยา	จำนวนผู้ป่วย	CR (%)	ORR (%)	MRD- (%)	PFS	OS	หมายเหตุ
B vs. C ²⁸	162 157	31 2	68 31	-	22 เดือน 8 เดือน	-	-
BR ³⁰	117	23	88	58	34 เดือน	ร้อยละ 90 ที่ 27 เดือน	Grade 3-4 myelotoxicity ร้อยละ 20
BR	280	31	98	63	43 เดือน	ร้อยละ 92	Severe neutropenia (ร้อยละ 68 vs 88),
FCR ¹⁷	284	41	98	74	54 เดือน	ร้อยละ 91	Severe infection (ร้อยละ 25 vs 40)
Ob-FC vs Ob-B ³¹	21 20	24 45	62 90	-	21 เดือน 23 เดือน	-	Febrile neutropenia ร้อยละ 19 vs 10

CR, complete remission; ORR, overall response rate; MRD-, negative for minimal residual disease; PFS, progression free survival; OS, overall survival; B, bendamustine; BR, bendamustine + rituximab; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; Ob-FC, obinutuzumab + fludarabine + cyclophosphamide; Ob-B, obinutuzumab + bendamustine

Table 6 การศึกษาเกี่ยวกับยาใหม่ ibrutinib และ idelalisib ในผู้ป่วย CLL

สูตรยา	จำนวนผู้ป่วย	CR (%)	ORR (%)	MRD- (%)	PFS	OS	หมายเหตุ
Ibrutinib	31 ³²	23	84	-	NR	NR	Ibrutinib มีประสิทธิภาพทุกกลุ่มไม่ขึ้นกับ del(17p)
	101 ³³	7	90	-	-	-	
Ibru ใน del(17p) ³⁴				Progress	24 เดือน		Ibrutinib มีประสิทธิภาพต่อ del(17p) มี Severe neutropenia ร้อยละ 24
Newly	35	10	97	9	84		
Rel/Ref	16	-	87	20	74		
Ibru+R ³⁵	40	8	95	1 ราย	78	84	Ibrutinib มีประสิทธิภาพทุกกลุ่มไม่ขึ้นกับ del(17p)
					18 เดือน	18 เดือน	
Ibru+	71	1.5	83	-	83	89	เป็นสูตรยาที่ให้การตอบสนองไวและปลอดภัย
Ofatumumab ³⁶					12 เดือน	12 เดือน	
Ibru+RB ³⁷	30	17	94	-	86	71	เป็นสูตรยาที่ให้อัตราการตอบสนองสูงและปลอดภัย
					12 เดือน	12 เดือน	
Idelalisib+R	64	19	97	-	83	90	เป็นสูตรยาที่ให้อัตราการตอบสนองสูง
(Elderly untreated) ³⁸					3 ปี	3 ปี	ทุกกลุ่มไม่ขึ้นกับ del(17p)
R+Idelalisib	110		81			1 ปี 92	
R+placebo ³⁹	110		13			80	

ให้แบ่งผู้ป่วยเป็น fit, unfit และ frail ซึ่งกลุ่มหลังสุดให้การรักษา ประคับประคองเท่านั้น ส่วนผู้ป่วย fit รักษาด้วย monoclonal antibody ร่วมกับเคมีบำบัด ส่วนกลุ่ม unfit อาจเลือกเป็น chlorambucil based combination หรืออาจใช้ยาใหม่คือ bendamustine + monoclonal antibody ก็ให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นโดยไม่เพิ่ม toxicity ในกลุ่มนี้ไม่ควรใช้ fludarabine based combination เนื่องจากไม่ได้มีประสิทธิผลมากไปกว่าสูตรยาข้างต้นแต่มีผลข้างเคียงมากกว่า ส่วนผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ นอกจากเคมีบำบัดดั้งเดิมแล้วปัจจุบันมียาใหม่คือ PI3K inhibitors และ Bruton kinase inhibitors ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีและการทนยาที่ดีรวมทั้งมีประสิทธิผลต่อ del (17p) อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016 accessed on September 21, 2016.
- Johnston JB, Seftel M, Gibson SB. Chronic lymphocytic leukemia. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2014:1888-928.
- Awan FT, Byrd JC. Chronic lymphocytic leukemia. In: Kaushansky K, Pechal JF, Press O, Lichtman MA, Levi M, Burns LJ, Caligiuri MA, editors. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill 2016:1527-54.
- Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood 2010;116:4771-6.
- Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 2014;89:1055-62.
- Visco C, Rodeghiero F. Immune thrombocytopenia in lymphoproliferative disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:1261-74.
- Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:450-6.
- Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. Br J Haematol 2011;154:14-22.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.

11. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity. *Blood* 2014;123:1199-206.
12. Bruscaggin A, Monti S, Arcaini L, et al. Molecular lesions of signalling pathway genes in clonal B-cell lymphocytosis with marginal zone features. *Br J Haematol* 2014;167:718-20.
13. Rai JL, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
14. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
15. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol* 2016;91:330-40.
16. Fischer K, Bahlo J, Fink AM. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-15.
17. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-42.
18. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica* 2015;100:1451-9.
19. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349-55.
20. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-9.
21. Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:3184-5.
22. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-11.
23. Rai K, Peterson B, Appelbaum F, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-7.
24. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-9.
25. Eichhorst B, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-91.
26. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:756-65.
27. Foon K, Boyiadzis M, Land S, Marks S, Raptis A, Pietragallo L. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
28. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-84.
29. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
30. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-16.
31. Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD, et al. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial. *Blood* 2015;125:2779-85.
32. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48-58.
33. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497-506.
34. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-76.
35. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1090-9.

36. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood* 2015;126:842-50.
37. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemioimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;125:2915-22.
38. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126:2686-94.
39. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370:997-1007.

