นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการรักษาของผู้ป่วย Peripheral T-Cell Lymphomas ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศศิธร รุ่งเรืองศิริวัฒน์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย และ อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์สาขาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา *มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) นั้นพบได้น้อยมีการดำเนินโรคที่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อย่างไรก็ตามผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ การให้ยาเคมีบำบัดในสูตรที่มีetoposide ร่วมด้วยอาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในผู้ป่วย PTCLs* ***วัตถุประสงค์*** *เพื่อศึกษาผลการรักษาของผู้ป่วย nodal PTCLs ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH และเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาสูตร CHOP* ***วิธีการ*** *การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น nodal PTCLs ชนิดดังต่อไปนี้ PTCL, not otherwise specified (PTCL, NOS), anaplastic large cell lymphoma ชนิด ALK negative (ALK-negative ALCL), angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH หรือ CHOP ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558* ***ผลการศึกษา*** *มีผู้ป่วย 34 คนที่เข้าเกณฑ์การศึกษานี้อายุเฉลี่ยเท่ากับ 56 ปี (พิสัย, 36-83) ผู้ป่วย 15 คนได้รับการรักษาด้วยยาสูตร EPOCH และ 19 คนได้รับสูตร CHOP อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมในกลุ่ม EPOCH เท่ากับร้อยละ 83.3 โดยเป็น complete response (CR) ร้อยละ 66.7 อัตราการตอบสนองต่อสูตรยา EPOCH ในแต่ละชนิดของ PTCLs ได้แก่ PTCL, NOS ได้ CR ร้อยละ 60, partial remission (PR) ร้อยละ 20, AITL ได้ CR ร้อยละ 60, PR ร้อยละ 20 และ ALK-negative ALCL ได้ CR ร้อยละ 100เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย CHOP พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่ม EPOCH เท่ากับร้อยละ 83.3 (CR ร้อยละ 66.7 PR ร้อยละ 16.6) การตอบสนองในกลุ่ม CHOP เท่ากับร้อยละ 70.6 (CR ร้อยละ 47.1, PR ร้อยละ 23.5) (p = 0.66) Event free survival (EFS) ที่ 5 ปี ในกลุ่ม EPOCH เท่ากับร้อยละ 44.2 และกลุ่ม CHOP เท่ากับร้อยละ 24.9 (p = 0.16)ในขณะที่อัตราการอยู่รอด (Overall survival, OS)ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 51.9 และร้อยละ 34.1 ตามลำดับ (p = 0.69)* ***สรุป*** *ยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH เป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพ และผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ อัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตมีแนวโน้มดีกว่าสูตร CHOP ถึงแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ควรมีการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนมากขึ้นเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH ในผู้ป่วย nodal PTCLs*

คำสำคัญ : ● *Nodal Peripheral T-cell lymphoma* ● *EPOCH regimen* ● *Survival*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2561;28:35-43.

ได้รับต้นฉบับ 1 เมษายน 2560 รับลงตีพิมพ์ 29 มกราคม 2561

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ศศิธร รุ่งเรืองศิริวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์สาขาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

Original Article

Outcome of EPOCH Treatment in Newly Diagnosed Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Sasithorn Roongruensiriwat, Tanin Intragumtornchai and Udomsak Bunworasate

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Memorial Hospital

Abstract:

Bankgroud: *Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) are uncommon and present an aggressive clinical course. CHOP regimen is generally used; however, the results are unsatisfactory. A few studies with etoposide-containing regimens have shown benefit for patients with PTCLs.* ***Objective:*** *To evaluate the outcomes of patients with nodal PTCLs, treated with EPOCH regimen, and compare the results to those who received CHOP regimen.* ***Methods:*** *This study employed a retrospective design between January 2005 and December 2015 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. We enrolled patients aged more than 15 years with newly diagnosed nodal PTCLs as follows: PTCL, NOS, ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) who received EPOCH or CHOP regimen.* ***Results:*** *A total of 34 patients with nodal PTCLs met the inclusion criteria. Median age was 56 years (range, 36-83). Fifteen patients were treated with EPOCH and 19 patients were treated with CHOP regimens. In the EPOCH group, the overall response rate (CR+PR) was 83.3% with 66.7% having CR. The response rates of EPOCH in each subtype were PTCL, NOS (CR60%, PR20%), AITL (CR 60%, PR 20%), and ALK-negative ALCL (CR 100%). When compared between 2 groups, the response rates in the EPOCH group were 83.3% (CR 66.7%, PR 16.6%), and in the CHOP group, 70.6% (CR 47.1%, PR 23.5%) ($p = 0.66$). The 5-year EFS in the EPOCH compared with the CHOP group were 44.2% and 24.9% ($p = 0.16$), while the 5-year OS were 51.9% and 34.1%, respectively ($p = 0.69$).* ***Conclusion:*** *The EPOCH regimen is effective and well-tolerated. The response rate and survival seem to be better when compared with CHOP, although the difference was not statistically significant. A larger study sample is needed to elucidate the benefits of the EPOCH regimen among patients with nodal PTCLs.*

Keywords : ● *Nodal Peripheral T-cell lymphoma* ● *EPOCH regimen* ● *Survival*

J Hematol Transfus Med 2018;28:35-43.

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T cell non Hodgkin lymphomas (T-NHLs) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบไม่บ่อยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ โดยพบน้อยกว่าชนิด B cell อุบัติการณ์ของ peripheral T cell lymphomas (PTCLs) แตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยในประเทศตะวันตกพบร้อยละ 5-10 ของ NHL[1,2] ซึ่งแตกต่างจากประเทศในทวีปเอเชียที่มีอุบัติการณ์สูงกว่า โดยพบประมาณร้อยละ 15-20[2,3] ข้อมูลจากการศึกษาของ International T cell lymphoma project เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยในประเทศอเมริกา ผู้ป่วยในทวีปยุโรป และเอเชียพบว่า มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด PTCL, NOS เป็นชนิดที่พบมากที่สุดในกลุ่ม T-NHLs คือ ร้อยละ 33.4, 34.3 และ 22.4 ตามลำดับ[4] จากการศึกษาของชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทยได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วย NHL จำนวนทั้งหมด 4,056 คน ระหว่างปี พ.ศ. 2550 ถึง 2557 พบว่ามีผู้ป่วย T/NK-cell lymphomas ทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 12.6 โดยในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย PTCL, NOS มากที่สุด[5]

ผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม PTCLs ที่ไม่ใช่ชนิด ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) มีอัตราการรอดชีวิตรวมถึงอัตราการปลอดโรคต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive B cellจากการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย PTCL เทียบกับ Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ในระยะ 5 ปี พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตแตกต่างกันคือ ร้อยละ 25 และ ร้อยละ 50 ตามลำดับ[6] และจากการศึกษาย้อนหลังของกลุ่ม British Columbia ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย CHOP พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย PTCL ที่มีต่อมน้ำเหลืองเป็นจุดเริ่มต้น ที่เรียกว่า nodal PTCL เท่ากับร้อยละ 35-43[7] ละจากการศึกษาของ International T cell lymphoma Project พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี anthracyclineไม่ได้เพิ่มผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยกลุ่ม PTCLs ยกเว้นกลุ่ม ALK-positive ALCL[4] จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ไม่ใช่สูตรยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมสำหรับ nodal PTCL ยกเว้น ALK-positive ALCL

มีการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่ม etoposide เข้าไปในสูตรยาเคมีบำบัด เช่น การศึกษาในประเทศจีน คนไข้ PTCLs ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH (doxorubicin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide และ prednisolone) พบว่ามีอัตราการตอบสนอง (overall response) ร้อยละ 85 และมี complete response (CR) ร้อยละ 50[8] การศึกษา NHL-B1 trial โดย German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive ทั้ง B cell และ T cell ที่มีอายุระหว่าง 18 ถึง 60 ปี จำนวน 710 ราย พบว่าสูตร CHOEP-21 ได้ CR ร้อยละ 82.5 ในขณะที่ CHOP-21 ได้ CR ร้อยละ 79.4 และ event-free survival (EFS) ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 62.1 และ ร้อยละ 57.6 ตามลำดับ ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งพบได้บ่อยกว่า CHOP โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็น T cell lymphoma ร้อยละ 13.7 พบว่าการเพิ่ม etoposide เข้าไปสามารถเพิ่ม EFS ที่ 3 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 71 และร้อยละ 50, $p = 0.01$)[9] ส่วน dose-escalated CHOEP พบว่าไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น[10] นอกจากนี้ในการศึกษาของ DSHNHL ใน mature T/NK cell lymphoma ยังพบว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อย (18-60 ปี) และค่า LDH อยู่ในเกณฑ์ปกติการเพิ่ม etoposide (CHOEP) มีผลเพิ่มอัตราการปลอดโรคที่ 3 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ CHOP คือ ร้อยละ 75.4 เทียบกับร้อยละ 51 ($p = 0.003$)[11] การศึกษาจาก Swedish Lymphoma Registry พบว่า การเพิ่ม etoposide (CHOEP) มีอัตราการปลอดโรคในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี มากกว่าการให้ CHOP และพบว่ามีอัตราการตอบสนองดีกว่า CHOP เป็น ร้อยละ 75 และร้อยละ 65 ตามลำดับ[12] สำหรับการศึกษาในไทยที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้มีการศึกษาการใช้ CHOEP-21 ในผู้ป่วย nodal PTCLs จำนวน 24 คน พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 58 และ CR ร้อยละ 42 โดยอัตราการตอบสนองดีกว่าในกลุ่มที่เป็น ALK-negative ALCL ได้ ร้อยละ 100 angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) ร้อยละ 85 ส่วน PTCL, NOS ร้อยละ 44 เมื่อเปรียบเทียบกับ CHOP พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[13] ในปัจจุบันยังไม่มีสูตรยามาตรฐานที่ทำให้ผลการการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้ผลดีมาก ยกเว้นใน ALK-positive ALCL ซึ่งยังมีโอกาสหายขาดจากยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อยู่

ถึงแม้ว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T cell NHL จะมีอุบัติการณ์ไม่มาก แต่ก็เป็นชนิดที่มีความซับซ้อนในด้านอาการแสดงทางคลินิก ความรุนแรงของโรค รวมไปถึงการรักษาที่ได้ผลไม่ดีนัก ทำให้โรคในกลุ่มนี้เป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน การวิจัยนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อศึกษาผลการรักษาโรคในผู้ป่วยกลุ่ม nodal PTCLs ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH และเปรียบเทียบกับสูตร CHOP

วัสดุและวิธีการ

ประชากร

การวิจัยนี้ทำในรูปแบบวิเคราะห์ย้อนหลัง (retrospective study) เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป โดยเป็นผู้ป่วยใหม่ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น nodal PTCLs ชนิดดังต่อไปนี้ ได้แก่ PTCL, NOS, ALK-negative ALCL และ AITL และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH หรือ CHOP ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2558 ผู้ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาสูตรยาเคมีบำบัด EPOCH และ CHOP แสดงไว้ใน Table 1 แต่จะมีการปรับลดปริมาณยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ รวมถึงปรับลดปริมาณยาเคมีบำบัดตามอัตราการทำงานของตับและไต ผู้ป่วยที่มีระยะโรค 1-2 จะได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 4-6 ครั้ง สำหรับระยะโรคที่ 3-4 จะได้รับยาเคมีบำบัด 6-8 ครั้ง

เกณฑ์การตอบสนองและการวัดผลการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาจะประเมินเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ 4 รอบของการรักษา และเมื่อรักษาครบ หรือเมื่อมีโรคเป็นมากขึ้น รวมถึงโรคกลับเป็นซ้ำ การตอบสนองต่อการรักษาใช้เกณฑ์ตาม The International Working Group (IWG) response criteria[14] ผลข้างเคียงจากการรักษาประเมินตาม Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTAE) version 4 โดยเก็บข้อมูลผลข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยาและผลข้างเคียงทางระบบประสาท โดยจะเก็บข้อมูลเฉพาะความรุนแรงระดับ 3 และ 4

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ประเมินระยะเวลาที่ปลอดจากโรค (event free survival; EFS) คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย นับจากเวลาตั้งแต่วินิจฉัย จนถึงมีความล้มเหลวต่อการรักษา รวมถึงโรคเป็นมากขึ้น มีการหยุดการรักษาจากโรคเป็นมากขึ้น มีผลข้างเคียงจากการรักษา หรือมีการเปลี่ยนแปลงการรักษา และเสียชีวิต ประเมินอัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS) ซึ่งนับจากเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงเสียชีวิต โดยใช้ Kaplan-Meier method และเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย EPOCH กับ CHOP โดยใช้ log rank test อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงบรรยาย โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการรักษาด้วย การทดสอบไค-สแควร์ (Chi Square test) หรือ การทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ และวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้ SPSS version 17

ผลการศึกษา

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น nodal PTCLs และไม่มีภาวะการติดเชื้อ HIV มีจำนวนทั้งหมด 59 คนโดยมีผู้ที่ถูกคัดออกจากงานวิจัยไป 25 คน เนื่องจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอื่น 14 คน มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น มีภาวะติดเชื้อและเสียชีวิตตั้งแต่ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 4 คน ไม่ได้ให้การรักษาเนื่องจากสภาพร่างกาย

Table 1 Drug dosages and schedules of chemotherapy regimens

Drugs	Dose	Route	Day(s)
EPOCH every 21 days			
Vincristine	0.4 mg/m^2/day	CIV*	D1-4 (96 hours)
Doxorubicin	10 mg/m^2/day	CIV	D1-4 (96 hours)
Etoposide	50 mg/m^2/day	CIV	D1-4 (96 hours)
Cyclophosphamide**	750 mg/m^2/day	IV	D 5
Prednisolone**	60 mg/m^2/BID	Oral	D1-5
CHOP every 21 days			
Vincristine	1.4 mg/m^2/day	IV	D1
Doxorubicin	50 mg/m^2/day	IV	D1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/day	IV	D1
Prednisolone	100 mg/day	Oral	D1-5

*CIV: continuous intravenous infusion

** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาก่อน ปี พ.ศ. 2557 ขนาดยา cyclophosphamide เท่ากับ 750 mg และ prednisolone 60 mg/day, day 1-6 ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH ทุกคนจะได้รับ G-CSF prophylaxis ขนาด 5 mcg/kg เริ่มให้ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบ โดยให้ 5-7 วันสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ที่มีอายุ > 60 ปี จะได้รับ G-CSF prophylaxis ด้วย

ไม่อำนวย 5 คน รวมถึงค้นไม่พบเวชระเบียน 1 คน และผู้ป่วย 1 คนได้รับการรักษาด้วย CHOP แต่ไม่ได้ตรวจติดตามต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เหลือผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าได้ทั้งหมด 34 คน อายุเฉลี่ย 56 ปี (พิสัย, 36-83) เป็นเพศชายร้อยละ 50 มีผู้ป่วย PTCL, NOS 18 คน (ร้อยละ 53) AITL 13 คน (ร้อยละ 38.2) และ ALK-negative ALCL 3 คน (ร้อยละ 8.8) ผู้ป่วยร้อยละ 82 เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะที่ 3 และ 4 ผู้ป่วยจำนวน 15 คนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH และ 19 คนได้รับการรักษาด้วยสูตร CHOP ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH ครบ มีจำนวน 11 คน ค่ามัธยฐานของการได้รับยาเคมีบำบัดเท่ากับ 6 ครั้ง ข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH และ CHOP ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 2) ระยะเวลาในการติดตามการรักษาเฉลี่ยเท่ากับ 25 เดือน (พิสัย, 11 วัน ถึง 92 เดือน)

การตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH แยกตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 15 คน มีผู้ป่วยจำนวน 12 คนที่สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาได้พบว่าอัตราการตอบสนองใน PTCL, NOS ได้ CR ร้อยละ 60 และได้ partial remission (PR) ร้อยละ 20 ใน AITL ได้ CR ร้อยละ 60 และ PR ร้อยละ 20 และใน ALK-negative

Table 2 Baseline characteristics comparison between EPOCH and CHOP treatment group

Characteristics		**CMT**		***p*-value**
		EPOCH	**CHOP**	
Number of patients		15	19	-
Age, mean ± SD		54.5 ± 8.9	57.8 ± 13.9	0.43
Age > 60 year		3 (20)	9 (47)	
Male sex, n (%)		8 (53.3)	9 (52.6)	0.73
Type, n (%)	PTCL, NOS	6 (40)	12 (63.2)	0.11
	ALCL, ALK negative	3 (20)	0	
	AITL	6 (40)	7 (36.8)	
B symptom, n (%)		9 (60)	11 (57.9)	0.90
BM involvement, n (%)		5 (33.3)	8 (42.1)	0.60
Stage, n (%)	stage 1	0	1 (5.3)	0.68
	stage 2	2 (13.3)	3 (15.8)	
	stage 3	5 (33.3)	3 (15.8)	
	stage 4	8 (53.3)	12 (63.2)	
ECOG, n (%)	0	3 (20)	1 (5.3)	0.62
	1	7 (46.7)	16 (31.6)	
	2	4 (26.7)	6 (31.6)	
	3	1 (6.7)	3 (15.8)	
Elevated LDH serum level, n (%)		6 (42.9)	12 (63.2)	0.25
PIT, n (%)	0	4 (28.6)	3 (15.8)	0.55
	1	4 (28.6)	4 (21.1)	
	2	5 (35.7)	8 (36.8)	
	3,4	1 (7.1)	5 (26.3)	
IPI, n (%)	low risk (0,1)	4 (28.6)	2 (10.5)	0.34
	low intermediate (2)	7 (50)	9 (47.4)	
	high intermediate (3)	3 (21.4)	5 (26.3)	
	high risk (4,5)	0	3 (15.8)	0.344
SCT done, n (%)		0	2 (10.5)	0.49

ALCL ได้ CR ร้อยละ 100 (Table 3) ในกลุ่มที่ได้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP พบว่าอัตราการตอบสนองใน PTCL, NOS ได้ CR ร้อยละ 41 และ PR ร้อยละ 17 และใน AITL ได้ CR ร้อยละ 43 และ PR ร้อยละ 28 Figure1A และ 1B แสดงถึง EFS และ OS ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร EPOCH โดย EFS ที่ 3 ปี ในผู้ป่วย ALK-negative ALCL AITL และ PTCL, NOS เท่ากับร้อยละ 100 ร้อยละ 44 และร้อยละ 21 ตามลำดับ และ OS ที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 100 ร้อยละ 62 และร้อยละ 21 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาระหว่างยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH กับ CHOP พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวมในกลุ่ม EPOCH เท่ากับร้อยละ 83.3 (CR ร้อยละ 66.7, PR ร้อยละ 16.7) เทียบกับร้อยละ70.6 (CR ร้อยละ 47.1, PR ร้อยละ 23) ในกลุ่ม CHOP แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.66) ดัง Table 4 สำหรับอัตราการรอดชีวิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย EPOCH มีแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่ม CHOP โดย EFS ที่ 5 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร EPOCH เท่ากับร้อยละ 44.2 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CHOP เท่ากับร้อยละ 24.9 (p-value = 0.16) และ OS ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 51.9 เทียบกับร้อยละ 34.1 ตามลำดับ (p-value = 0.69) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดัง Figure 2 และ 3 สำหรับผลข้างเคียงจากการรักษา (Table 5) พบว่าส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงทางระบบโลหิตซึ่งที่พบบ่อยสุดคือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย EPOCH และ CHOP พบได้ร้อยละ 53.3 และร้อยละ 68.4 ตามลำดับ (p-value = 0.37) มีผู้ป่วยจำนวน 6 จาก 8 คนในกลุ่ม EPOCH (ร้อยละ 75) มีความรุนแรงระดับ 4 และกลุ่ม CHOP 7 ใน 13 คน (ร้อยละ 54) เป็นความรุนแรงระดับ 4 และมีผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและมีไข้ (febrile neutropenia) ร้อยละ 26.7 และร้อยละ 52.6 ตามลำดับ (p-value = 0.12) มีผู้ป่วย 1 คนใน

Table 3 Response to treatment after EPOCH regimen according to histopathology

Response*	Type		
	PTCL,NOS (N = 5)	ALCL, ALK negative (N = 2)	AITL (N = 5)
CR, n (%)	3 (60)	2 (100)	3 (60)
PR, n (%)	1 (20)	0	1 (20)
SD, n (%)	0	0	1 (20)
PD, n (%)	1 (20)	0	0
Overall response (CR+PR), n (%)	4 (80)	2 (100)	4 (80)

**Responses were analyzed in evaluable patients*

Table 4 Response to treatment comparison between EPOCH and CHOP regimen

Response*	CMT Regimen		*p*-value
	EPOCH (N = 12)	CHOP (N = 17)	
CR, n (%)	8 (66.7)	8 (47.1)	0.29
PR, n (%)	2 (16.7)	4 (23.5)	
Overall response (CR+PR), n (%)	10 (83.3)	12 (70.6)	0.66

**Responses were analyzed in evaluable patients.*

Table 5 Adverse events comparison between EPOCH and CHOP regimen

Adverse events	CMT Regimen		*p*-value
	EPOCH (N = 15)	CHOP (N = 19)	
Neutropenia, grade 3,4	8 (53.3)	13 (68.4)	0.37
Febrile neutropenia	4 (26.7)	10 (52.6)	0.12
Anemia grade 3, 4	0	0	
Thrombocytopenia grade 3, 4	0	0	

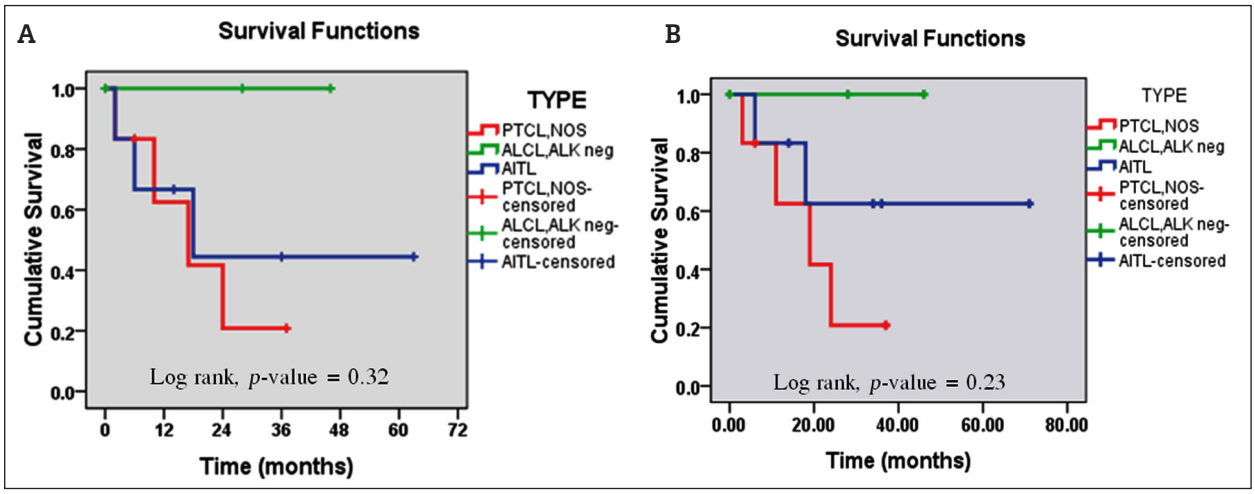

Figure 1 A) EFS and **B**) OS in EPOCH treatment group according to histopathology

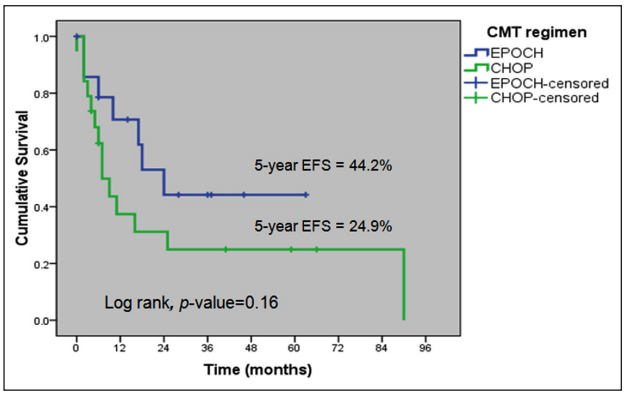

Figure 2 EFS comparison between EPOCH and CHOP treatment group

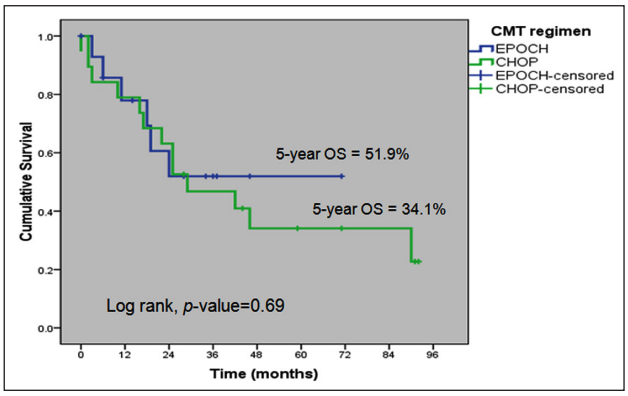

Figure 3 OS comparison between EPOCH and CHOP treatment group

กลุ่ม EPOCH เสียชีวิตจาก febrile neutropeniaส่วน CHOP มี 2 คน ที่เสียชีวิตจาก febrile neutropenia สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับสูตร CHOP มีจำนวน 4 คน (ร้อยละ 21) ที่ไม่ได้รับ G-CSF เป็น primary prophylaxis ผลข้างเคียงอย่างอื่น เช่น ซีด เกล็ดเลือดต่ำ รวมไปถึงผลข้างเคียงทางระบบประสาทในการวิจัยนี้ไม่พบที่เป็นความรุนแรงระดับ 3 และ 4 โดยผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผู้ป่วยที่เป็น nodal PTCLs ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษานี้มีจำนวนไม่มากนักผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH มีแนวโน้มที่อาจจะมีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย CHOP เมื่อจำแนกตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบว่า กลุ่มที่เป็น ALK-negative ALCLได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาสูตรนี้มากที่สุด เนื่องจากมีอัตราการตอบสนองต่อยาสูตร EPOCH ดีสุด คือ CR ร้อยละ 100 รองลงมาคือ AITL ส่วน PTCL, NOS ตอบสนองต่อการรักษาแย่ที่สุด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีคนไข้ที่เป็น ALK-negative ALCLน้อย จึงต้องได้รับการศึกษาในจำนวนคนไข้ที่เพิ่มขึ้นจากการศึกษาของ Vose J และคณะ พบว่าการพยากรณ์โรคของ ALK-positive ALCL ดีที่สุด รองลงมาคือ ALK-negative ALCL (อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 49) สำหรับ AITL และ PTCL, NOS ในการศึกษานี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 32[4] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Dunleavy และคณะที่พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร dose adjusted (DA)-EPOCH ให้ผลการตอบสนองที่ดีในผู้ป่วยชนิด ALK-negative ALCL โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 71 เทียบกับ ALK-positive ALCL ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร DA-EPOCH ซึ่งเท่ากับร้อยละ 80 (p = 0.82) สำหรับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 86 ทั้ง 2 กลุ่ม[15] นอกจากนี้พบว่ามีความสอดคล้องกับการศึกษาในจีนโดย Peng และคณะได้ทำการศึกษาในคนไข้ PTCLs จำนวน 21 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH พบว่ามีอัตราการตอบ

สนองโดยรวมร้อยละ 85 โดยเป็น CR ร้อยละ 50 ใกล้เคียงกับงานวิจัยนี้ แต่เมื่อแยกตามชนิดพบว่าอัตราการตอบสนองของ PTCL, NOS เท่ากับร้อยละ 100 (CR ร้อยละ 50) และ ALCL ร้อยละ 80 (CR ร้อยละ 40)[8] ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยนี้ที่ PTCL, NOS มีผลการรักษาที่แย่กว่า ALCL แต่งานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของเอกรัตน์และคณะที่รักษา nodal PTCLs ด้วย CHOEP พบว่าอัตราการตอบสนองดีกว่าในกลุ่มที่เป็น ALK-negative ALCL (ร้อยละ 100) AITL ร้อยละ 85 ส่วน PTCL, NOS ร้อยละ 44[13]

สำหรับ EFS และ OS เมื่อเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง EPOCH กับ CHOP พบว่ากลุ่มที่ได้ EPOCH มีแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่ม CHOP แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการวิจัยนี้มีน้อย อย่างไรก็ตามพบว่าสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้[8,9,11,12,15] ที่บ่งบอกว่าการเพิ่ม etoposide อาจจะมีประโยชน์มากกว่าการให้ยาสูตร CHOP เพียงอย่างเดียว

ผลข้างเคียงจากการรักษาที่สำคัญของยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงได้ ในการวิจัยนี้พบว่าถึงแม้ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH จะได้รับ G-CSF prophylaxis หลายคนก็ยังเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำโดยความรุนแรงระดับ 3 และ 4 รวมกันพบร้อยละ 53.3 และมีภาวะ febrile neutropenia ร้อยละ 26.7 ซึ่งในกลุ่ม EPOCH นี้มี febrile neutropenia 4 คน เสียชีวิตจำนวน 1 คน คนที่เหลือสามารถจัดการได้ ส่วนกลุ่มที่ได้รับสูตร CHOP พบว่ามีเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า (ร้อยละ 68.4) และมี febrile neutropenia มากกว่า โดยมี 2 คน เสียชีวิตจาก febrile neutropenia ซึ่งจากการศึกษานี้พบผลข้างเคียงดังกล่าวในกลุ่ม CHOP มากกว่า EPOCH แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร EPOCH จะได้รับ G-CSF prophylaxis ทุกคนซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาสูตร CHOP จึงอาจทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย EPOCH มีเม็ดเลือดขาวต่ำระดับ 3 และ 4 น้อยกว่า และไม่สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่ม CHOP จะมีอายุมากกว่า 60 ปี มากกว่ากลุ่ม EPOCH แต่พบว่าผู้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำความรุนแรงระดับ 3 และ 4 มีเพียงร้อยละ 38 นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่ม CHOP ที่มีอายุมากกว่า 60 ปียังได้รับ G-CSF prophylaxis ด้วยโดยอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการศึกษานี้พบมากกว่าในการศึกษาของ Peng และคณะ[8] รวมถึงการศึกษาของเอกรัตน์และคณะ[13]

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือจำนวนประชากรในการศึกษาน้อย นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน จึงมีข้อมูลพื้นฐานบางอย่างที่บันทึกไม่ครบถ้วน รวมถึงมีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาตามนัดทำให้ไม่ทราบผลการตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ข้อมูลการศึกษาไม่สมบูรณ์ เหลือผู้ที่สามารถประเมินผลการรักษาได้จำนวนน้อยลง นอกจากนี้ระยะเวลาติดตามการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม EPOCH สั้นกว่า จึงอาจทำให้มีผลต่อการประเมินอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยแยกตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ ในการศึกษาต่อไปควรทำในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้นและตรวจติดตามในระยะเวลาที่นานขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด

สรุป

ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีสูตรยามาตรฐานที่ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้ผลดีมาก ยกเว้นใน ALK-positive ALCL ซึ่งมีโอกาสหายขาดจากยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และเนื่องจาก PTCLs เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยจึงไม่ค่อยมีการศึกษาเปรียบเทียบที่เป็น randomized controlled trial ขนาดใหญ่ จากการวิจัยนี้พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH นั้นมีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพดีกว่าสูตร CHOP ในการรักษา nodal PTCLs รวมไปถึงผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่าผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงได้การศึกษาในอนาคตแบบสหสถาบันในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและการติดตามผลการรักษาระยะยาวจึงจะสามารถให้ข้อสรุปได้ อย่างไรก็ตามผลการรักษาโรคในกลุ่มก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจเท่าที่ควร จึงจำเป็นต้องมีการศึกษายาใหม่ๆ เช่น ยาในกลุ่ม targeted therapy เพื่อที่จะนำมาช่วยในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ต่างๆ ให้แก่ข้าพเจ้า โดยเฉพาะอาจารย์สาขาโลหิตวิทยา ศ.นพ.ธานินทร์ อินทรกำธรชัย และอาจารย์ที่ปรึกษาในงานวิจัยนี้ คือ ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ ขอบพระคุณสมาคมโลหิตวิทยาและหน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่สนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. *Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Sabattini E, Briskomatis A, de Vivo A, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. Ann Oncol. 1997;8:583-92.*
2. *Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol. 1998;9:717-20.*
3. *Nakamura S, Koshikawa T, Koike K, Kitoh K, Suzuki H, Oyama A, et al. Phenotypic analysis of peripheral T cell lymphoma among the Japanese. Acta Pathol Jpn. 1993;43:396-412.*
4. *Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26:4124-30.*
5. *Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, Lekhakula A, Julamanee J, Chansung K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: Ananalysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. Hematol Oncol. 2017:1-9.*
6. *Savage KJ. Aggressive peripheral T-cell lymphomas (specified and unspecified types). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:267-77.*
7. *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.*
8. *Peng YL, Huang HQ, Lin XB, Xia ZJ, Li YH, Wang W, et al. Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen. Ai zheng. 2004;23:943-6.*
9. *Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104:626-33.*
10. *Pfreundschuh M, Zwick C, Zeynalova S, Duhrsen U, Pfluger KH, Vrieling T, et al. Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol. 2008;19:545-52.*
11. *Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116:3418-25.*
12. *Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124:1570-7.*
13. *Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Chai-Adisaksopha C, Nawarawong W. CHOEP-21 chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai. 2013; 96:1416-22.*
14. *Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:579-86.*
15. *Dunleavy K, Shovlin M, Pittaluga S, Grant C, Steinberg SM, Jaffe ES, et al. DA-EPOCH chemotherapy is highly effective in ALK-positive and ALK-negative ALCL: results of prospective study of PTCL subtypes in adults. Blood (ASH annual meeting abstract) 2011;118;Abstract 1618.*