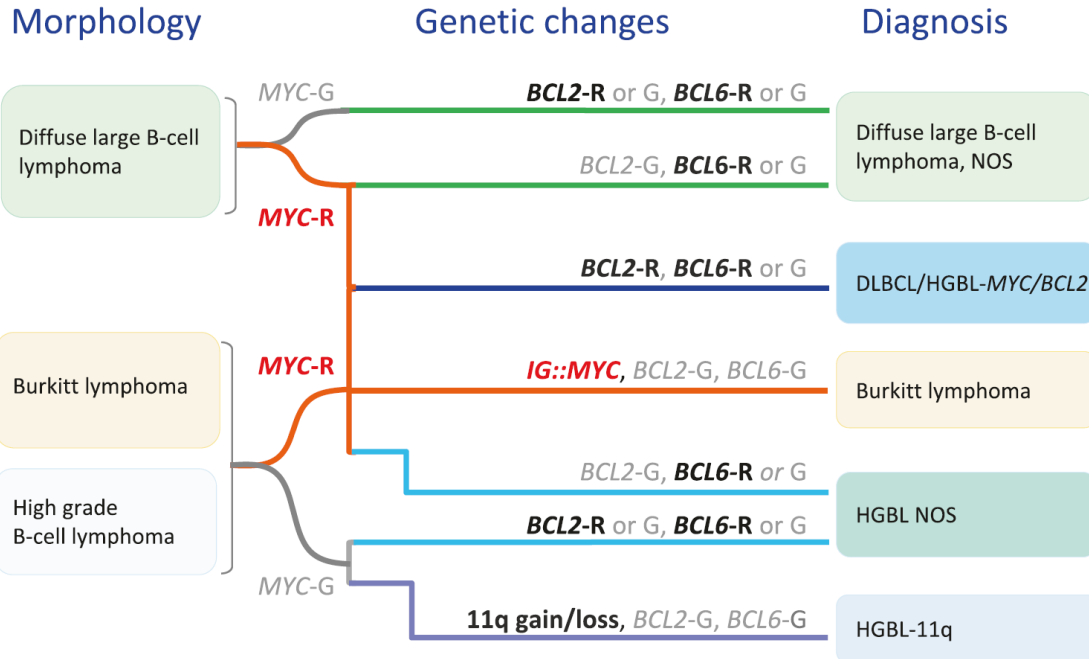


High grade B-Cell Lymphoma และ Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

แนวทางการวินิจฉัยโรค

High grade B-cell lymphoma (HGBL) เป็นชนิดย่อยของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาจำกัดระหว่าง diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) และ Burkitt lymphoma (BL) และรวมเอาคุณสมบัติของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งสองชนิด ทั้งรูปร่างของเซลล์ที่มีความผสมปนเป่ทั้งเซลล์ที่มีขนาดเล็กไปจนถึงขนาดใหญ่ อีกทั้งมีการแบ่งตัวรวดเร็วและพัฒนาการดื้อยาเร็ว ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในเวลาอันสั้น¹ ในระดับโมเลกุลผู้ป่วย HGBL พบความผิดปกติที่มีส่วนที่เหมือนกับ BL คือ *C-MYC* rearrangement กับส่วนที่เหมือนกับ DLBCL คือ *BCL2* และหรือ *BCL6* translocation โดยพบในร้อยละ 80² และ 20³ ของผู้ป่วยตามลำดับ เรียกว่า double-hit และ triple-hit lymphoma ตามลำดับ (DHL, THL) ซึ่งต้องทำการตรวจทาง cytogenetics หรือตรวจทางโมเลกุลด้วยวิธี fluorescent in-situ hybridization หรือ polymerase chain reaction จึงให้การวินิจฉัยได้ นอกจากนี้ หากตรวจการแสดงออกระดับโปรตีนด้วย immunohistochemistry ซึ่งทำได้ง่ายกว่า ก็จะพบการแสดงออกของ *C-MYC*, *BCL2* และ/หรือ *BCL6* เรียกว่า double-expressor และ triple-expressor lymphoma ตามลำดับ (DEL, TEL) ทั้งนี้ไม่ว่าผู้ป่วย DHL/THL, DEL/TEL จะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ HGBL ทุกสาย แต่การรักษาหลักๆจะได้จากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเป็นส่วนใหญ่ สำหรับ 5th WHO classification ได้จัดกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวเป็น HGBL โดยไม่ขึ้นกับลักษณะทางพยาธิวิทยา และใช้ชื่อว่า High-grade B-cell lymphoma with *myc* and *bcl-2* rearrangements¹ โดยไม่ได้ให้ความสำคัญกับการ rearrangement ของ *BCL6* เนื่องจากมีความหลากหลายของการแสดงออกมากเกินไป⁴ ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ HGBL (จำกัดระหว่าง DLBCL และ BL) แต่มี rearrangement ของ *c-MYC* หรือ *BCL2* อันใดอันหนึ่งให้จัดกลุ่มเป็น HGBL, not otherwise specified (HGBL, NOS) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัย HGBLs มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่สามารถจัดเข้ากลุ่ม DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 สามารถมีลักษณะทางสัณฐานวิทยาเหมือน DLBCL, BL, หรือก้ำกึ่งระหว่าง DLBCL และ BL (DLBCL/BL). ลูกศรสีส้มบ่งชี้ลักษณะสัณฐานวิทยาแบบ BL และมี c-MYC rearrangement โดยไม่มี BCL2 rearrangements (“single hit”) ลูกศรสีน้ำเงินคือไม่ว่าจะมีลักษณะทางสัณฐานวิทยาแบบใด แต่มี MYC และ BCL2 rearrangements (“double or triple hit”) ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ HGBL (ก้ำกึ่งระหว่าง DLBCL และ BL) แต่มี rearrangement ของ c-MYC หรือ BCL2 อันใดอันหนึ่งให้จัดกลุ่มเป็น HGBL, not otherwise specified (HGBL, NOS)⁴

แนวทางการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่

1. การรักษาด้วย R*-CHOP ยังคงเป็นการรักษามาตรฐาน เนื่องจากยังไม่มีเคมีบำบัดสูตรใดที่ให้ผลดีกว่า (IA) ในแง่อัตราการรอดชีวิตโดยรวม อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาด้วย R-CHOP สำหรับ HGBL นั้นยังไม่มี อัตราการรอดชีวิตระยะยาวเพียงร้อยละ 32-35 เมื่อเทียบกับ DLBCL อื่นๆ ที่อัตราการรอดชีวิตระยะยาวร้อยละ 61-72^{5,6}
2. การเปลี่ยนแนวทางการให้ยาเป็นแบบ continuous infusion เพื่อหวังเพิ่ม exposure ของเซลล์มะเร็งด้วยสูตร dose-adjusted (DA) -EPOCH-R* นั้น แม้ก่อนหน้านี้จะมี meta-analysis ที่รวบรวม retrospective studies 11 การศึกษา แสดงให้เห็นว่า DA-EPOCH-R ดีกว่า R-CHOP ในแง่การรอดชีวิตโดยมีมัธยฐานของระยะเวลาที่โรคสงบที่ 22 เดือนเทียบกับ 12 เดือนของ R-CHOP (p=0.032)⁷ แต่ล่าสุดใน prospective randomized phase 3 study: intergroup trial alliance/CALGB 50303 กลับพบว่า DA-EPOCH-R ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีไปกว่า R-CHOP แต่กลับเพิ่มภาวะแทรกซ้อน

จากการให้ยา ซึ่งในการศึกษานี้มีการทำ subgroup analysis ผู้ป่วย DEL ด้วย และพบว่า DA-EPOCH-R ก็ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีไปกว่า R-CHOP ด้วยเช่นกัน⁸ ดังนั้น **สำหรับผู้ป่วย HGBL แล้ว DA-EPOCH-R จึงเป็นสูตรยาที่ให้ผลการรักษาในภาพรวมไม่ดิ่ง (IC)**

3. สูตรยาที่เป็น intensive regimen ได้แก่ hyper-CVAD/MA-R* และ CODOXM/IVAC-R* มี meta-analysis ที่รวบรวม retrospective studies 11 การศึกษา แสดงให้เห็นว่า intensive regimen มีแนวโน้มดีกว่า R-CHOP ในแง่การรอดชีวิตโดยมีมาตรฐานของระยะเวลาที่โรคสงบ 19 เดือนเทียบกับ 12 เดือนของ R-CHOP (p=0.088)⁷ ดังนั้น **intensive regimen อาจใช้เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วย HGBL ที่อายุไม่มาก (IB)**
4. การทำ upfront autologous stem cell transplant (ASCT) หลังการให้ induction chemotherapy มีข้อข้างจำกัดดังนี้
 - การศึกษาแบบ retrospective study ผู้ป่วย DHL12 ราย 5 รายได้ทำ ASCT อีก 7 รายไม่ได้ทำ ASCT พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ ASCT มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า (ร้อยละ 60 เทียบกับ 18; p=0.25)⁹
 - การศึกษาแบบ retrospective study ซึ่งทำ upfront ASCT ในผู้ป่วย high-risk DLBCL (n=67) รวมทั้ง DEL (n=23) พบว่าผู้ป่วย DEL มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ไม่ต่างจากผู้ป่วย non-DEL (ร้อยละ 75 และ 82 ตามลำดับ; p=0.43¹⁰)
 - จากหลักฐานข้างต้น จึงแนะนำว่า **ควรพิจารณา upfront ASCT ในผู้ป่วย HGBL อายุน้อยที่ตอบสนองต่อ induction chemoimmunotherapy และสภาพร่างกายพร้อม (IIA)**
5. ผู้ป่วย HGBL มี CNS involvement รวร้อยละ 10-18^{11,12} ดังนั้น **ควรให้ CNS prophylaxis ร่วมด้วยในสูตรที่ไม่มี CNS prophylaxis เสริม หรือไม่มีเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางเป็นส่วนประกอบ (ดูรายละเอียดใน DLBCL, บทที่ 7)(IIA)**
6. ยังไม่มีการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ สูตรยาเคมีบำบัดที่สามารถใช้ได้ในกลุ่มนี้ ได้แก่ R-dose-attenuated CHOP, R-CVP, R-Bendamustine*, R-Gem*Ox* (ดูรายละเอียดใน DLBCL, บทที่ 7)(IIA)

Relapsed/refractory patients

1. Allo-SCT ข้อมูลอย่างจำกัด มีการศึกษา retrospective ผู้ป่วย DLBCL 60 ราย ซึ่งมีผู้ป่วย DEL 37 ราย ส่วนมากใช้ reduced intensity allo-SCT ผู้ป่วยราว 1 ใน 3 ได้รับการทำ ASCT มาก่อน พบว่าผู้ป่วย DEL มีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วย non-DEL ทั้ง PFS และ OS (20% vs 78%; P < .001 และ 46% vs 77%; P = .016, ตามลำดับ) ทั้งนี้ในกลุ่ม DEL มีสัดส่วนของ chemo-resistance สูงถึงร้อยละ 43 ในขณะที่ non-DEL มีเพียงร้อยละ 22¹³

ผู้ป่วย HGBL ที่ต้องการรักษาหลายขนาน รวมถึง ASCT, allo-SCT เป็นการรักษาที่จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตเพิ่มขึ้น พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย สภาพร่างกายพร้อม (IIC)

2. สำหรับสูตรยาในการรักษาให้ดูในหัวข้อการรักษา relapsed/refractory DLBCL (บทที่7) ยาใหม่ที่มี randomized controlled trial เปรียบเทียบ *polatuzumab vedotin*-rituximab*-bendamustine* (PRB)* กับ *RB* และมีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย DEL พบว่า PRB ให้อัตรา PFS ดีขึ้น อาจจะได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory HGBL¹⁴ (IIC)
3. บทบาทของ chimeric antigen receptor (CAR) T-cell ยังมีไม่มาก ในการศึกษา JULIET และ ZUMA-1 มี subgroup analysis พบว่าผู้ป่วย DEL มีผลการรักษาไม่แตกต่างจาก non-DEL^{15,16} แสดงว่า *CAR-T cell* อาจมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วย DEL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ (IIC)

Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma

Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma (PMBL) เป็นชนิดย่อยของ DLBCL ที่มีลักษณะเฉพาะแตกต่างจาก DLBCL อื่น ๆ ทั้งลักษณะทางพยาธิวิทยา การแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์ ความผิดปกติระดับโมเลกุล รวมไปถึงการรักษาที่มีความจำเพาะ ในอดีตที่ยังไม่มียา monoclonal antibody การใช้เคมีบำบัดที่มีความแรงเพิ่มจาก CHOP เป็นความพยายามในการเพิ่มผลการรักษา ร่วมกับธรรมชาติของโรคที่ผู้ป่วยมักมาด้วยก้อนขนาดใหญ่ (bulky disease) ทำให้การฉายรังสีถือเป็นส่วนที่สำคัญของการรักษา หลังจากที่มี monoclonal anti-CD20 ทำให้ความจำเป็นในการใช้เคมีที่ซับซ้อนลดน้อยลง อีกทั้งการนำ positron-emission tomography (PET) scan มาช่วยประเมินการตอบสนองของโรค ทำให้ไม่มีความจำเป็นที่จะให้การฉายรังสีในผู้ป่วยที่มี complete remission หลังได้รับ chemoimmunotherapy

แนวทางการรักษา

Newly diagnosed patients

1. *R-CHOP* เป็นสูตรการรักษามาตรฐาน โดยให้ 6 รอบ ตามด้วย *involve-field irradiation (IFRT)* เหมาะกับผู้ป่วยสูงอายุหรือมีโรคร่วมที่จำกัดการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง หรือไม่สามารถใส่ *central venous catheter* ได้ (IIA)
2. DA-EPOCH-R มี prospective phase 2 study รายงานผลการรักษาผู้ป่วย PMBL 51 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วย DA-EPOCH-R 6-8 รอบ (หากหลังรอบ 4 ต้องลดขนาดยาลงเกินกว่าร้อยละ 20 จะให้ยา 8 รอบ) โดยไม่ได้ให้รังสีรักษาร่วมด้วย พบว่า 5-year event free survival ร้อยละ 93 และ OS ร้อยละ 97 มีผู้ป่วย 2 รายที่จำเป็นต้องได้รับรังสีรักษาเพิ่มเนื่องจากผลการตรวจ PET scan หลังการรักษาเป็นบวก¹⁷ ต่อมามีการศึกษา retrospective

multicenter analysis เปรียบเทียบการใช้ DA-EPOCH-R 6 รอบกับ R-CHOP 6 รอบ ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 132 ราย พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DA-EPOCH-R ดีกว่ากลุ่มที่ได้ R-CHOP โดยพบว่า CR rate เป็นร้อยละ 84 เทียบกับร้อยละ 70 (P=0.046) ตามลำดับ และอัตราการได้รับรังสีรักษาเพิ่มในกลุ่ม DA-EPOCH-R น้อยกว่า R-CHOP ร้อยละ 13 เทียบกับร้อยละ 59 (P < 0.001) แต่ในแง่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า 2-year PFS เป็นร้อยละ 85 และ 76 ตามลำดับ (P=0.28) และ 2-year OS เป็นร้อยละ 91 และ 89 ตามลำดับ (P=0.83)¹⁸

ดังนั้น *DA-EPOCH-R* เป็นสูตรทางเลือกที่ดีใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วย PMBL เหมาะกับผู้ป่วยอายุน้อย (IIA) ทำให้มีโอกาสลดความจำเป็นในการให้รังสีรักษาได้ แต่จำเป็นต้องใส่ central venous catheter ถ้าผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการตรวจ PET/CT ได้ ให้ส่งตรวจ PET/CT หลังรักษา ถ้าผล Deauville score 1-3 (no uptake) แนะนำให้การรักษาต่อด้วย IFRT ถ้าผู้ป่วยได้รับ R-CHOP (IIA), หากได้ DA-EPOCH-R สามารถหยุดการรักษาแล้วติดตามต่อไป (IIA), ถ้าผล Deauville score เท่ากับ 4-5 หรือ CT scan พบว่าก่อนมีขนาดโตขึ้น ควรให้การรักษาแบบผู้ป่วย DLBCL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ (IIA)

Relapsed/ refractory patients

สำหรับบทบาทของ immune checkpoint inhibitors (anti-PD1, anti-PDL1) นั้นมีข้อมูลการศึกษา phase IB/II ของ pembrolizumab* ในผู้ป่วย PMBL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ โดยให้ไปเรื่อยๆจนกว่าโรคจะดื้อยา พบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 48 (CR ร้อยละ 33) และ 45 (CR ร้อยละ 13) สำหรับทั้ง 2 ระยะตามลำดับ และเมื่อติดตามไป 29 และ 12.5 เดือนตามลำดับ พบว่ายังไม่ถึง median duration of response ส่วน nivolumab* นั้นมีการศึกษา phase II ที่ให้ยาร่วมกับ brentuximab vedotin* โดยให้ไปเรื่อยๆจนกว่าโรคจะดื้อยา พบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 70 (CR ร้อยละ 43) เมื่อติดตามไป 11 เดือนยังไม่ถึง median duration of response, median PFS และ median OS โดยทั้งสองการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษาเลย

ดังนั้นคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วย PMBL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบผู้ป่วย DLBCL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ แต่ immune checkpoint inhibitors และ/หรือ brentuximab vedotin ถือเป็นทางเลือกในการรักษาได้ด้วย ถ้าผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ (IIB)

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Aukema SM, Siebert R, Schuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood 2011;117:2319–31.

3. Li S, Desai P, Lin P, et al. MYC/BCL6 double-hit lymphoma (DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. *Histopathology* 2016;68:1090–8.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720–48.
5. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114:3533-7.
6. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*. 2009;23:777-83.
7. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504-14.
8. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37:1790-9.
9. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, et al. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol* 2016;174:686-91.
10. Kim YR, Yoon SO, Kim SJ, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2020;99:2149-57.
11. Phillips EH, Burton C, Kirkwood A, et al. Favourable outcomes with R-CODOX-M/R-IVAC across all subgroups of aggressive high grade B-cell lymphoma: pathology and updated survival results from a phase 2 UK NCRI/LLR trial. *European Haematology Association Congress 2018*: S1548.
12. Abramson JS, Barnes JA, Feng Y, et al. Double hit lymphomas: evaluation of prognostic factors and impact of therapy. *Blood* 2012;120:Abst 1619.
13. Kawashima I, Inamoto Y, Maeshima AM, et al. Double-Expressor Lymphoma Is Associated with Poor Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:294-300.
14. Sehn LH, Kamdar M, Herrera AF, et al. Adding polatuzumab vedotin (POLA) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory DLBCL: results of a phase 2 clinical trial [abstract no. S802]. *HemaSphere*. 2018;2(S1):348–9

15. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
16. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44.
17. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408-16.
18. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol.* 2018;180:534-44.
19. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37:3291-9.
20. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:3081-9.

ภาคผนวก
การให้ยาสำหรับผู้ป่วย HGBL และ PMBL

เนื่องจากสูตรยาเคมีบำบัดและ immunochemotherapy ทั้งใน induction และ salvage therapy เหมือนกับผู้ป่วย DLBCL ทุกประการ กรุณาศึกษาสูตรยาในคำแนะนำการรักษา DLBCL ในตารางนี้จะมีเฉพาะสูตรยาที่ไม่ได้มีในคำแนะนำการรักษา DLBCL เท่านั้น

สูตรยา	ยาที่ใช้	ขนาดยา	ช่องทางการบริหาร	วันที่ของการให้ยา	ระยะรอบ
DA-EPOCH-R (ขนาดยาระดับที่ 1)	Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	ทุก 21 วัน
	Etoposide	50 mg/m ² /day	Continuous IV	1,2,3,4 (96 ชม.)	
	Doxorubicin	10 mg/m ² /day	Continuous IV	1,2,3,4 (96 ชม.)	
	Vincristine	0.4 mg/m ² /day	Continuous IV	1,2,3,4 (96 ชม.)	
	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	5	
	Prednisone	60 mg/m ² /bid	PO	1,2,3,4,5	

		<p>การปรับเพิ่มขนาดยาสูงกว่าระดับที่ 1 ใช้กับ etoposide, doxorubicin และ cyclophosphamide</p> <p>การปรับเพิ่มขนาดยาดำกว่าระดับที่ 1 ใช้กับ cyclophosphamide เท่านั้น</p> <ul style="list-style-type: none"> ระดับยาขึ้นกับระดับ absolute neutrophil count (ANC) ต่ำสุด ของรอบที่แล้ว <p>ถ้า ANC ต่ำสุด $\geq 500/\mu\text{L}$ ตลอด ให้ \uparrow 1 ระดับเหนือรอบที่แล้ว</p> <p>ถ้า ANC ต่ำสุด $< 500/\mu\text{L}$ 1-2 ครั้ง ให้ใช้ระดับยาเดิม</p> <p>ถ้า ANC ต่ำสุด $< 500/\mu\text{L} \geq 3$ ครั้ง หรือ ถ้าระดับเกล็ดเลือดต่ำสุด $< 25,000/\mu\text{L}$ 1 ครั้ง ให้ \downarrow 1 ระดับใต้รอบที่แล้ว</p> <ul style="list-style-type: none"> เริ่มรอบถัดไปเมื่อ f ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$ และเกล็ดเลือด $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ที่วันที่ 21 หากไม่ถึงอาจเลื่อนไป 1 สัปดาห์ อาจให้ G-CSF แต่ให้หยุดอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการให้เคมีบำบัด ถ้าวันที่ 28 ยังไม่ฟื้นให้ลด 1 ระดับ <p>ตารางระดับยา:</p> <table border="1" data-bbox="469 751 1305 1010"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Drugs</th> <th colspan="8">Drug Doses per Dose Levels</th> </tr> <tr> <th>-2</th> <th>-1</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Doxorubicin (mg/m²/day)</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>14.4</td> <td>17.3</td> <td>20.7</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td>Etoposide (mg/m²/day)</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>60</td> <td>72</td> <td>86.4</td> <td>103.7</td> <td>124.4</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamide (mg/m²/day)</td> <td>480</td> <td>600</td> <td>750</td> <td>900</td> <td>1080</td> <td>1296</td> <td>1555</td> <td>1866</td> </tr> </tbody> </table>			Drugs	Drug Doses per Dose Levels								-2	-1	1	2	3	4	5	6	Doxorubicin (mg/m ² /day)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7	24.8	Etoposide (mg/m ² /day)	50	50	50	60	72	86.4	103.7	124.4	Cyclophosphamide (mg/m ² /day)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866	
Drugs	Drug Doses per Dose Levels																																																
	-2	-1	1	2	3	4	5	6																																									
Doxorubicin (mg/m ² /day)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7	24.8																																									
Etoposide (mg/m ² /day)	50	50	50	60	72	86.4	103.7	124.4																																									
Cyclophosphamide (mg/m ² /day)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866																																									
Pembrolizumab	Pembrolizumab	200 mg	IV ผ่านเซตกรอง	1	ทุก 21 วัน																																												
Nivolumab +	Nivolumab	240 mg	IV ผ่านเซตกรอง	1	ทุก 21 วัน																																												
Brentuximab vedotin	Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	IV	1																																													
Immune checkpoint inhibitors ให้จนกว่าโรคจะดื้อยา หรือมีภาวะแทรกซ้อนไม่พึงประสงค์จากการให้ยาที่รุนแรง																																																	