



# LYMPHOMA NEWSLETTER

ฉบับที่ 3 : กรกฎาคม 2560



รศ.นพ. วีระศักดิ์ นาวารungsรี  
หัวหน้ากองบรรณาธิการ

## สารานุกรมจากหัวหน้า กองบรรณาธิการ

จุลสาร Lymphoma Newsletter ในฉบับนี้ ในส่วนของ Pathology Forum ศ.นพ.พงษ์ศักดิ์ วรณโกรโรจน์ ได้ เขียนเรื่อง Pattern ของ malignant lymphoma ในไขกระดูก สำหรับ Review Article I พญ.พรณี ประดิษฐ์สุทธาวร ได้ทบทวนวารสารเรื่อง Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma ส่วน Review Article II นพ.ศุภชัย เอกวัฒนกิจ ได้ทบทวนวารสารเรื่อง Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed /refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma และ Interesting Article I นพ. ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี ในฉบับนี้ได้สรุปวารสารที่น่าสนใจไว้หลายเรื่องที่น่าสนใจ ตามด้วย Case discussion I โดย นพ.วิสูตร เดียววิศเรศ เป็นผู้ป่วย Plasmablastic lymphomas of the oral cavity ซึ่งเราไม่ค่อยได้พบเห็นบ่อยนัก หวังว่าท่านสมาชิกคงจะได้รับประโยชน์จากจุลสารฉบับนี้ไม่มากนัก



# PATHOLOGY FORUM

ศ.พ.พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Pattern ของ malignant lymphoma ในไขกระดูก

การวินิจฉัย malignant lymphoma ในไขกระดูกมีความสำคัญทางคลินิก ไม่ว่าจะเป็นการวินิจฉัย primary bone marrow lymphoma หรือการวินิจฉัย staging of lymphoma ในการวินิจฉัย malignant lymphoma ในไขกระดูกควรต้องทำ bone marrow biopsy ด้วย เพราะมีความไวในการตรวจพบมากกว่าการตรวจแต่ bone marrow smear เพียงอย่างเดียว การวินิจฉัยต้องมีประวัติและผลการตรวจทั้งหมดร่วมด้วย โดยเฉพาะถ้าเป็นการ staging ก็ควรรู้ชนิดของ lymphoma นั้นๆ อาจต้องทำการศึกษาทาง immunophenotype หรือ เทคนิคอื่นๆ ร่วมด้วย ในการเตรียมชิ้นเนื้อไขกระดูกควรต้อง decalcify แบบอ่อน เช่นการใช้สารละลาย EDTA

## Pattern ของ malignant lymphoma ที่พบในไขกระดูก อาจแบ่งได้ 6 แบบ ดังนี้

1. Focal pattern ลักษณะนี้จะพบกลุ่มของ malignant lymphoma เป็นหย่อมๆ แบ่งได้เป็น 2 รูปแบบคือ

a. Focal paratrabeular pattern แบบนี้พบกลุ่ม lymphoma cell เป็นแถบตามขอบกระดูก trabecular ลักษณะที่สำคัญที่จะบอกว่าเป็น focal paratrabeular คือ lymphoma cell อยู่ชิดกระดูกโดยไม่มี hematopoietic cell อื่นมาคั่น และกระจายเป็นแนวยาว ไม่ใช่กลุ่ม lymphoma nodule ที่ขอบ nodule มาสัมผัสกับขอบ trabecular bone หรือไม่ใช้แบบ diffuse pattern ที่กระจายมาถึง trabecular bone การย้อมดู reticulin fiber จะพบ fiber ในกลุ่ม lymphoma ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยอย่างมาก รูปแบบนี้พบได้บ่อยใน follicular lymphoma

b. Focal non-paratrabeular (random) pattern แบบนี้พบกลุ่ม lymphoma cell เป็นกลุ่มรูปร่างไม่แน่นอน ขอบไม่ชัด และพบ lymphoma cell กระจายรอบๆ กลุ่ม กลุ่มของ lymphoma ในรูปแบบนี้ อยู่กระจายทั่วไปในไขกระดูกอยู่ระหว่าง paratrabeular bone (intertrabeular space) รูปแบบนี้พบได้ใน lymphoma เกือบทุกชนิด

2. Diffuse pattern แบบนี้พบ lymphoma cell อยู่กระจายในไขกระดูก เป็นผืนใหญ่แทนที่ fat cells และไม่เป็น nodule รูปแบบนี้พบได้ใน lymphoma หลายชนิด

3. Interstitial pattern แบบนี้พบ lymphoma cell อยู่กระจายในไขกระดูก โดยแทรกอยู่ระหว่าง hemopoietic cells ปกติ ลักษณะนี้วินิจฉัยยาก และอาจต้องอาศัยการย้อม immunohistochemistry ที่จะแยก lymphoma cells ออกมาให้เห็นชัดเจนขึ้น รูปแบบนี้พบไม่บ่อย พบได้ใน lymphoma หลายชนิด

4. Sinusoidal pattern แบบนี้พบ lymphoma cell อยู่ใน sinusoid ในไขกระดูก อาจวินิจฉัยยาก แต่จะเห็นได้ชัดเจนเมื่อย้อมดู lymphoma cell ด้วย immunohistochemistry ซึ่งจะทำให้เห็นกลุ่ม lymphoma ใน sinusoid ได้ชัด รูปแบบนี้พบไม่บ่อย พบได้ใน lymphoma ชนิด splenic marginal zone lymphoma, intravascular lymphoma และอาจพบใน lymphoma ชนิดอื่นได้บ้างแต่ก็พบน้อยมาก

5. Granulomatous pattern แบบนี้พบ lymphoma cell เป็นตัวเดี่ยวๆ อยู่ใน granuloma ส่วนมากเป็น Hodgkin cell/RS-cell ใน classical Hodgkin lymphoma และมีรายงานว่าพบได้ใน follicular lymphoma, DLBCL and PTCL. NOS

6. Mixed pattern คือพบ lymphoma มากกว่าหนึ่งรูปแบบ

# ตารางข้างล่างแสดงชนิดและรูปแบบที่พบในไขกระดูก 36 ราย ที่รวบรวมจากศูนย์พยาธิวิทยาโฮตเคแล็บ ระหว่างปี 2015 - 2016

		Focal paratrab	Focal non-paratrab	Diffuse	Interstitial	Sinusoidal	Granuloma	Granuloma
1	SLL		x					
2	SLL			x				
3	Small B CD5+, CD23-			x				
4	B-small to medium			x				
5	MZL				x			
6	MZL			x				
7	MZL				x			
8	MZL	x	x					x
9	LPL		x		x			x
10	MCL		x		x			x
11	MCL		x					
12	MCL		x		x			x
13	MCL		x					
14	FL		x					
15	FL	x						
16	FL	x						
17	FL	x						
18	DLBCL		x					
19	DLBCL		x					
20	DLBCL				x			
21	DLBCL				x			
22	DLBCL		x		x			x
23	DLBCL			x				
24	DLBCL		x					
25	DLBCL		x		x			x
26	DLBCL	x	x					x
27	DLBCL		x					
28	BL			x	x			x
29	BL			x				
30	AITL		x					
31	hepatosplenic T-cell					x		
32	T-LBL		x					
33	T-LBL				x			
34	EBV+T/NK lymphoma				x			
35	EBV+T/NK lymphoma					x		
36	Hodgkin lymphoma						x	
		5	17	7	12	2	1	8

# REVIEW ARTICLE I

พญ.พรรณี ประดิษฐ์สุขภาวรส

สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด โรงพยาบาลจุฬารัตน์

**Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma** Shinichi Makita, Kiyoshi Yoshimura and Kensei Tobinai (Japan)  
Cancer Sci 108 (2017) 1109-1118

## Abstract

B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) เป็นมะเร็งในระบบเลือดที่พบบ่อยที่สุด แม้ว่าจะมียาเคมีบำบัด antibody, และวิธีการรักษาใหม่ๆ หลายอย่างที่ทำให้พยากรณ์โรคดีขึ้น แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ตอบสนองไม่ดี

Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy เป็นความหวังหนึ่งของการรักษาด้วย adoptive cell treatment และมีแนวโน้มที่จะช่วยรักษา B-cell leukemia และ relapsed/refractory B-cell lymphoma ที่ดื้อต่อการรักษาอื่นๆ ได้ ดังในหลายการศึกษาทางคลินิก (ได้รับการขนานนามว่า “break-through therapy” จาก US FDA) แต่ทั้งนี้ ยังมีอีกหลายปัจจัยที่จำเป็นต้องได้รับการปรับปรุงก่อนที่จะนำไปใช้กับคนไข้จริง ได้แก่ 1) กระบวนการผลิต 2) ประสิทธิภาพ 3) ปริมาณเซลล์ที่เหมาะสมในการรักษา 4) กระบวนการ lymphocyte-depleting chemotherapy 5) CAR structure 6) การรับมือกับผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น เช่น cytokine release syndrome, neurologic toxicity, on-target off-tumor toxicity ซึ่งจะกล่าวถึงหลักการและการพัฒนาของ CD19-CAR-T therapy ที่นำมาใช้กับ B-NHL ต่อไปใน review ฉบับนี้

## Introduction

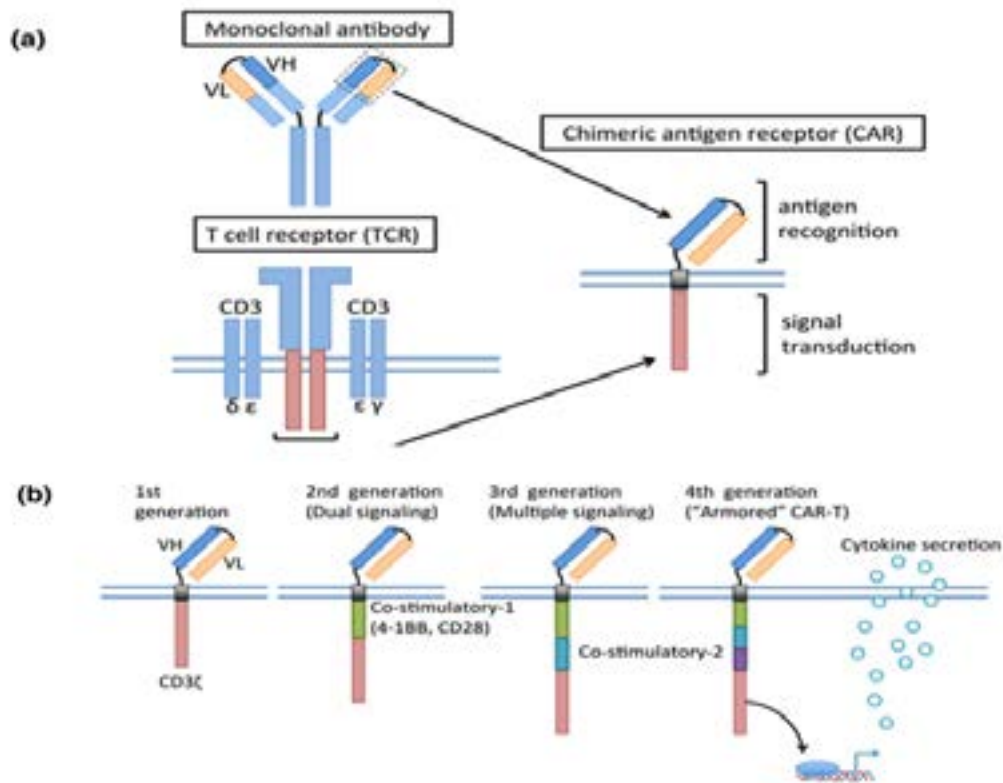
### Structure of the Anti-CA19 CAR

CD19 เป็น B-cell-receptor-associated protein ผิว B-cell ซึ่งเหมาะที่จะเป็นเป้าหมายในการรักษา เนื่องจาก 1) แสดงออกบน malignant B cells ทุกประเภท 2) ไม่แสดงออกบนเซลล์เม็ดเลือดหรือเนื้อเยื่อชนิดอื่นๆ

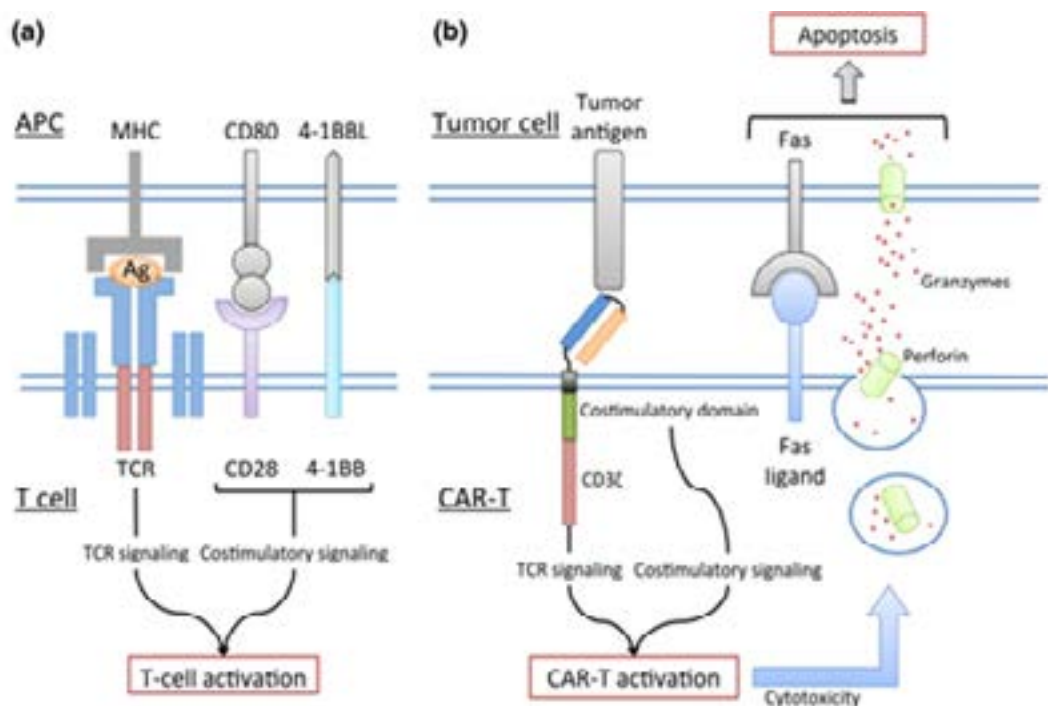
CAR-T therapies ส่วนใหญ่ที่ใช้ใน clinical trials จะมีเป้าหมายในการจับ CD19 แต่ก็ยังมีประเภทที่มีเป้าหมายอื่นๆ ด้วย

Anti-CD19 CAR มี 3 ส่วนประกอบหลัก 1) Single-chain variable domain (scFv) ซึ่งได้จาก anti-CD19 monoclonal antibody 2) A transmembrane domain 3) The signal transduction domain of T-cell receptor (TCR) (CD3 Fig.1a)

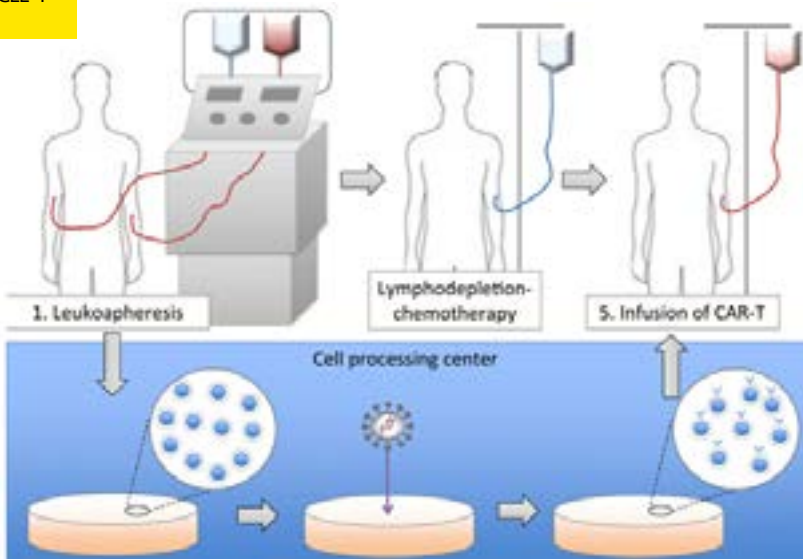




**Figure 1** Schematic structure of a chimeric antigen receptor. Chimeric antigen receptor (CAR) consists of a single-chain variable domain derived from a monoclonal antibody, a transmembrane domain, and a signal transduction domain of T-cell receptor (CD3f) (a). To improve the CAR T-cell expansion capacity, CAR structure was refined gradually (b). VH, heavy chain variable region; VL, light chain variable region



**Figure 2** Cytotoxicity of CAR-T against tumor cells. Normal T cells interact with antigen-presenting cells (APCs) such as dendritic cells to be activated via the T-cell receptor (TCR) and other costimulatory domains (a). TCR-mediated antigen recognition depends on the peptides displayed on the major histocompatibility complex (MHC) molecules. Nevertheless, a CAR-T can recognize target antigens via the antigen-recognition domain and is not dependent on MHC (b). When a CAR-T recognizes a specific antigen, the cell is activated via the intracellular signal transduction domain and exerts target cell toxicity. Ag, antigen; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell.



**Figure 3** The outline of CAR T-cell therapy. CAR, chimeric antigen receptor

เริ่มต้นจากผู้ป่วยเข้าเครื่องแยกเก็บเม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells (leukocyte apheresis) จากหลอดเลือดส่วนปลายของผู้ป่วยเอง แล้วนำเม็ดเลือดขาวที่เก็บได้นี้ไปผ่านกระบวนการคัดแยก T cells เพื่อนำไปกระตุ้นในสภาวะที่เหมาะสมแก่การเพิ่มจำนวน (IL-2 หรือ anti-CD3 antibodies) จากนั้น transfect-ed CAR genes เข้าไปใน T cells เหล่านี้ โดยใช้ retroviral หรือ lentiviral vectors ก่อนที่จะใส่กลับไปที่ผู้ป่วย โดยที่ผู้ป่วยได้ผ่านการรับยาเคมีบำบัดเพื่อลดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มาเรียบร้อยแล้ว ซึ่งผู้ป่วยจะมี cytokines IL-7 และ IL-15 ที่จะช่วยเพิ่มจำนวน T-cell และ antitumor activity ในร่างกายเพิ่มขึ้นโดยกระบวนการพัฒนา CAR-T product นี้ใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 2-3 สัปดาห์

## ผลข้างเคียงของการรักษาด้วย CD19-CAR-T

1. Cytokine-release syndrome (CRS) เป็นภาวะข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด อาจเกิดได้ตั้งแต่มิใช่ชั่วโมง ถึง 14 วันหลังจากใส่เซลล์ อากาโรนีอธิบายจากกระบวนการทางภูมิคุ้มกันเมื่อ CAR-T จับกับ antigen ที่กำหนดผิวเซลล์มะเร็ง CAR-T จะถูกกระตุ้นให้หลั่ง proinflammatory cytokines เช่น interferon (IFN)-gamma IL-6, IL-10 ส่งผลให้จำนวนของ CAR-T เพิ่มขึ้นและกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็ง (antitumor activity) ในขณะเดียวกัน หากมีการหลั่ง cytokines ออกมามากเกินไปจะนำไปสู่อาการ CRS ที่รุนแรงได้ ซึ่งพบว่า First-generation CAR-T therapy จะไม่เกิด CRS แต่ก็ไม่มีความต้านมะเร็ง เพียงพอด้วยส่วน second-generation CAR-T อาจเกิด CRS ในหลายงานวิจัย แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีความเชื่อมโยงระหว่างประสิทธิภาพของ CAR-T และความรุนแรงของ CRS แม้จะพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ตอบสนองดีต่อ CAR-T therapy จะมีอาการ CRS เล็กน้อยอาการและอาการแสดงของ CRS ได้แก่ ใช้สูง, อ่อนเพลีย, คลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร, หัวใจเต้นเร็ว ความดันต่ำ capillary leakage ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงได้ตาม Figure 4 (Common terminology criteria for adverse events version 4) โดยอาจติดตามระดับ cytokine ด้วย real-time quantitative monitoring แต่ทำยาก ราคาแพง และอาจไม่บ่งบอกอาการทางคลินิกโดยตรง, หรือการวัดระดับ C-reactive protein (CRP) ที่ผลิตจากเซลล์ตับ หลังจากถูกกระตุ้นด้วย IL-6

การดูแลรักษา CRS ขึ้นกับความรุนแรงของอาการ grade 1-2 สามารถให้การักษาแบบประคับประคอง เช่น acetaminophen และ fluid resuscitation ในกลุ่มนี้ควรหลีกเลี่ยงการให้ corticosteroid เนื่องจากประโยชน์ไม่ชัดเจนและอาจรบกวนการเพิ่มจำนวนของ CAR-T ในผู้ป่วยได้ แต่หากเป็น grade 3-4 ที่อาจมีความรุนแรงถึงชีวิตได้ มีความจำเป็นต้องให้การรักษา Tocilizumab (monoclonal antibody ที่จับกับ IL-6 receptor) จะช่วยให้อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ถือเป็น first-line treatment ของ severe CRS (แต่ไม่แนะนำให้ใช้ใน low-grade CRS และในการป้องกัน (Prophylaxis) เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอ)

2. Neurologic toxicity เช่น delirium, aphasia, and transient high-order brain function disorders หรืออาจมีอาการเหมือน leukoencephalopathy จากการเอกซเรย์หลังการให้ CAR-T therapy โดยส่วนมากจะสามารถกลับเป็นปกติได้ในภายหลัง กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจนแต่ลักษณะการเกิดเหตุการณ์จะคล้ายกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย high-dose IL-2 หรือ blinatumomab (bispecific T-cell engager) อาจพอจะบ่งชี้ได้ว่า สาเหตุน่าจะเกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน

3. B-cell aplasia เนื่องจาก B cells ปกติก็มี CD19 บนผิวเซลล์ ซึ่งจะถูการทำลายโดย CD19-CAR-T เช่นกัน เรียกว่า “on-target off-tumor effect” ส่งผลให้เกิด hypogammaglobulinemia ได้เป็นระยะเวลานาน โดยอาจจำเป็นต้องให้ Immunoglobulin ขดเซย์ ในบางช่วงเพื่อป้องกันการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรง

## ตัวอย่างงานวิจัยทางคลินิกที่ใช้ CD19-CAR-T therapy ในการรักษาโรค B-NHLs (รวมถึง B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL) ตารางที่ 1

1. CTL019 (University of Pennsylvania ร่วมกับ Novartis) ได้พัฒนา 2nd generation CD19-CAR-T โดยใช้ murine anti-CD19 scFv, CD8 hinge and a transmembrane domain, 4-1BB (costimulatory molecule), and CD3 มีการทำ pilot study ในผู้ป่วย relapsed/refractory B-CLL 14 ราย ได้ CR 4 คน (29%), PR 4 คน (29%), ORR 58% จากผู้ป่วยเหล่านี้ ผู้ป่วยที่ได้ PR มีการกลับเป็นซ้ำที่ 9 เดือนหลังจากการรักษา 1 คน โดยต่อมน้ำเหลืองโตเร็ว ตัดชิ้นเนื้อตรวจพบว่าเป็น Richter's transformation ที่ CD19 negative ส่วนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ CR ตรวจพบด้วย quantitative PCR ว่ามีการแบ่งตัวของ CTL019 ในร่างกายผู้ป่วยเป็นจำนวนมากทั้ง 4 คน นานอย่างน้อย 14-19 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่ามี expansion magnitude น้อยกว่าชัดเจน (median 73,237 เทียบกับ 420 copies/mcg,  $p=0.013$ ) และพบว่ามี CRS ในผู้ป่วย 9 จาก 14 ราย (64%) ที่ 1-14 วันหลังจากฉีดยา (median 7 วัน) โดยเป็น CRS grade 3-4 จำนวน 6 ราย และ 4 จาก 6 รายนี้ ต้องเข้ารับการดูแลใกล้ชิดใน ICU

นอกจากนี้ยังมี phase IIa trial of relapsed/refractory B-NHL ประกอบด้วย DLBCL 26 คน, Follicular lymphoma 14 คน, mantle cell lymphoma 3 คน รวม 43 คน (excluding B-CLL) ได้นำเสนอ interim results ใน ASH 2015 โดยมีผู้ได้รับ CAR T-cell ทั้งหมด 30 คน (เนื่องจาก 4 คน มี disease progression, 6 คน production failure, และ 3 คนไม่สมัครใจร่วมโครงการต่อ) และ 28 คนที่ได้รับการประเมินผลที่ 3 เดือนพบว่ามี ORR 47% ใน DLBCL (3 CR, 4 PR), 73% ใน FL (4 CR, 4 PR) มีผู้ป่วย 6 ราย ที่ได้แค่ PR ที่ 3 เดือน แต่ในที่สุดการตอบสนองดีขึ้นเป็น CR ในภายหลังซึ่งว่าการตอบสนองที่ดีที่สุดต่อ CTL-19 อาจจะชี้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม ซึ่งผลการประเมินที่ยาวกว่านั้นใน ASH-2016 ผู้ป่วยที่ได้ CR ยังอยู่ใน CR และพบ CRS ในผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย (53%) ส่วนมากเป็น grade 2 (14/16 คน) บ่งชี้ว่าความรุนแรงของ CRS น้อยกว่า การให้ CD19-CAR-T therapy ในผู้ป่วย B-ALL

จากผลเบื้องต้นนี้ CTL-19 มีประสิทธิภาพดีสำหรับ relapsed/refractory B-NHL และผลข้างเคียงไม่รุนแรงเกินไป (สามารถดูแลได้) แต่ก็ยังมีอีกหลายปัญหาที่ต้องศึกษาต่อไป ดัง global phase II trial (including Japan) for relapsed/refractory DLBCL (NCT02445248)

2. KTE-C19 (NCI สหรัฐอเมริกา และบริษัท Kite Pharma) เป็น CD19-CAR-T ที่ประกอบด้วย anti-CD19, scFv, CD28 (hinge, transmembrane, and costimulatory domains), and CD3 Phase I trial ใน relapsed/refractory B-NHL พบว่าผู้ป่วย aggressive B-NHL ได้ CR 4 จาก 7 ราย (57%) และ PR 2 จาก 7 ราย (28%) มีหลาย Multicenter trials ใน B-cell leukemia and lymphoma เช่น Zuma-1 trial (NCT02348216) เป็น phase I/II ใน relapsed/refractory DLBCL phase I ผู้ป่วย refractory DLBCL 7 คน ได้ KTE-C19 ขนาด  $2 \times 10^6$  cell/kg หลังจาก lymphodepletion-chemotherapy ผู้ป่วย 5 ใน 7 ราย (71%) ได้ objective response ที่ 1 เดือนหลังให้ CAR (4 คน, 57% ได้ CRs) ผู้ป่วย 6 คนมีภาวะ CRS (5 คนเป็น grade 1-2, 1 คนเป็น grade 4 ซึ่งเป็น dose-limiting toxicity DLT), ผู้ป่วย 4 คนมีผลข้างเคียงทางระบบประสาทอย่างน้อย 1 อย่าง 3 คนเป็น grade 3, และ 1 คนเป็น grade 4 (คนเดียวกับที่มี DLT) นอกจากคนนี้แล้ว คนอื่น ๆ มีผลข้างเคียงประมาณ 7-8 วันแล้วหายเองจึงได้ดำเนิน phase II ของ Zuma-1 ต่อ (late breaking abstract ของ ASH-2016) จากผู้ป่วยทั้งหมด 101 คน มี 51 คนที่สามารถทำการวิเคราะห์ที่ 1 เดือน เวลานั้น การผลิต KTE-C19 สำเร็จถึง 99% ของผู้ป่วยทั้งหมด ด้วยเวลาเฉลี่ย 17.4 วัน นับตั้งแต่เจาะเลือด ถึงนำ KTE-C19 มาให้แก่ผู้ป่วย (ใช้เวลาผลิต 6-8 วัน) ซึ่งถือว่าเร็วเมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ ORR 76% (47% CR และ 29% PR) PFS ที่ 1 และ 3 เดือน (Primary endpoint) เท่ากับ 92% และ 56% ตามลำดับ CRS grade 3-4 และผลข้างเคียงทางระบบประสาท เท่ากับ 20% และ 29% ตามลำดับ โดยหลังใส่เซลล์ พบว่า KTE-C19 เพิ่มจำนวนภายใน 14 วัน ซึ่งระดับการแบ่งตัวสูงสุด สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ 3 เดือน ( $p=0.008$ ) ผลข้างเคียงที่รุนแรงทางระบบประสาท สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ IL-15, IL-6, IL-10 และ IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10)

Studies/Authors	Company/ Sponsor	Institute	Type of CAR-T cell	Disease (No. patients)	Lymphodepletion- chemo- (No. patients)	Infused CAR-T cell dose	Response (%)		CRS (%)	
							ORR	%CR	All Gr	Gr 3/4
Kalos et al. <sup>(23)</sup> Porter et al. <sup>(24)</sup>	Novartis	UPenn	CTL019	B-CLL (14)	Fluorouracil/CY (5) FLU/CY (3)/Bendam (6)	$0.14-11 \times 10^6$	58	29	64	43
Schuster et al. <sup>(25-27)</sup>	Novartis	UPenn	CTL019	DLBCL (15) FL (13) MCL (2)	Various regimens?	$1.79-5.0 \times 10^7$	47 73 NA	20 36.5 NA	53	7
Kochenderfer et al. <sup>(28)</sup>	-	NCI	KTE-C19	FL (3)/SMZL (1)/B-CLL (4)	FLU/CY	$3.0-30 \times 10^7/kg$	85	14	NA	NA
Kochenderfer et al. <sup>(29)</sup>	-	NCI	KTE-C19	PMBL (4) + DLBCL (5) LG-NHL (2) + B-CLL (4)	FLU/CY	$1.0-5.0 \times 10^6/kg$	85 100	57 67	NA	37
ZUMA-1 <sup>(30)</sup>	Kite	Multi-center	KTE-C19	DLBCL (51)	FLU/CY	$1.0-2.0 \times 10^7/kg$	76	47	NA	20
Turtle et al. <sup>(31)</sup>	Juno	FHCRC	JCAR014	B-NHL (32) (DLBCL G1) (18) (1) (LG-NHL (5) (MCL (4)	CY +/- etoposide (12) FLU/CY (20)	$2 \times 10^7/kg$	50 72	8 50	63	13
Turtle et al. <sup>(32)</sup>	Juno	Multi-center	JCAR017	B-NHL (26)	FLU/CY	$2 \times 10^7/kg$	73	46	NA	12

<sup>1</sup>Details of LD-chemo (number of patients in parentheses): CY (16), bendamustine (9), EPOCH (3), GEM (1), FLU/CY (1); <sup>2</sup>Details of the histological subtype of DLBCL: de novo DLBCL (7), T-cell rich DLBCL (1), PMBL (2), histological transformation from LG-NHL (1); B-CLL, B-cell chronic lymphocytic leukemia; B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; CAR, chimeric antigen receptor; CR, complete remission; CRS, cytokine-release syndrome; CY, cyclophosphamide; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EPOCH, etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin; FHCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center; FL, follicular lymphoma; FLU, fludarabine; GEM, gemtuzabine; LG-NHL, low-grade non-Hodgkin lymphoma; NA, not applicable; NCI, National Cancer Institute; ORR, overall response rate; PMBL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; PR, partial response; SMZL, splenic marginal zone lymphoma; UPenn, the University of Pennsylvania.

ตารางที่ 1 Selected clinical trials of anti-CD19 CAR T-cell therapy against B-NHL

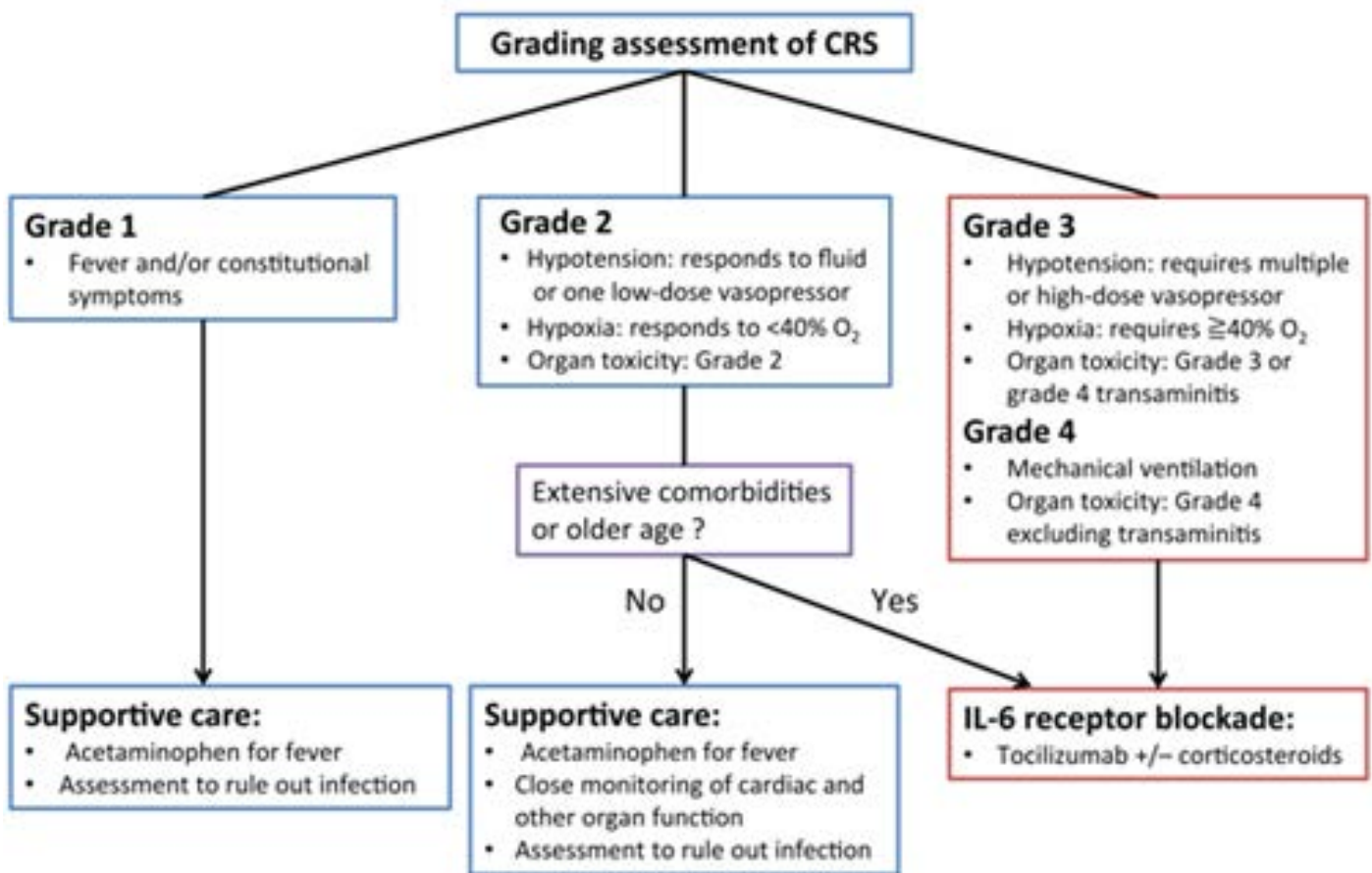


Figure 4 The grading system and treatment algorithm for CRS after CAR T-cell infusion. CAR, chimeric antigen receptor; CRS, cytokine release syndrome.



3. JCAR014 และ JCAR017 (Fred Hutchinson Cancer Research Center: FHCRC, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center: MSKCC, and Seattle Children's Research Institute ร่วมกันทำหลาย Clinical trial สำหรับ CD19-CAR-T products) JCAR014 ประกอบด้วย murine anti-CD19, scFv, and IgG4 hinge, CD28 transmembrane domain, 4-1BB costimulatory domain, and CD3, transfected ด้วย truncated epidermal growth factor receptor สามารถตรวจเลือด และกำจัด CAR-T ซึ่งผลิตจาก CD4 แยกจาก CD8 memory T cells เพื่อให้แน่ใจว่า ratio ของ CD4+/CD8+CM-CAR-T เป็นสัดส่วน 1:1 (CD8+CM-CAR-T มีความสามารถในการกำจัดเซลล์มะเร็ง ในขณะที่ CD4+CM-CAR-T มีความสามารถด้านนี้ต่ำกว่า แต่สามารถผลิต inflammatory cytokines หลายชนิด) โดยทั้ง 2 ชนิดจะทำงานร่วมกัน

Phase I ของ JCAR014 ใน relapsed/refractory B-NHL แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างสูตรของ lymphodepletion-chemotherapy, cell dose, การตอบสนอง และผลข้างเคียงที่เกิด โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินทั้งหมด 30 คน (18 คนได้รับ Cyclophosphamide และ Fludarabine (CY/FLU) และ 12 คนได้รับ Cyclophosphamide +/- Etoposide) โดยผู้ที่ได้รับ CY/FLU มี CR มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Cyclophosphamide +/- Etoposide 50% vs 8% ตามลำดับ ( $p=0.02$ ), และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CY/FLU ที่ได้รับ cell dose  $2 \times 10^5/\text{kg}$ ,  $2 \times 10^6/\text{kg}$ ,  $2 \times 10^7/\text{kg}$  พบว่ากลุ่มที่ได้  $2 \times 10^6/\text{kg}$  มีอัตราส่วน ORR สูงที่สุด (33%, 82%, และ 75% ตามลำดับ), ส่วนอัตราการเกิด CRS เท่ากับ 0%, 9% และ 50% ตามลำดับ

JCAR017 multicenter phase I trial สำหรับ relapsed/refractory B-NHL จำนวน 26 คน (22 คน เป็นชนิด aggressive NHL) ได้รับ CY/FLU-lymphodepletion-chemotherapy ตามด้วย CAR-T ปริมาณ  $2 \times 10^6/\text{kg}$  พบว่ามี ORR 73% (CR 46%) และพบ grade 3-4 CRS และ/หรือผลข้างเคียงทางระบบประสาท grade 3 รวม 12% โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นความดัน (Vasopressors) นอกจากนี้ยังพบว่า หากมี CRS grade 3-5 ผู้ป่วยจะมีปริมาณ IL-15, IL-6, IL-2, IFN-gamma, CRP, และ Ferritin สูงกว่า grade 0-2 ชัดเจน ซึ่งค่าประมาณ cytokine เหล่านี้อาจช่วยระบุความเสี่ยงและความรุนแรงของการเกิด CRS หรือ neurologic toxicity ในผู้ป่วยแต่ละรายได้ โดยหากมีการทำวิจัยในผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้จะช่วยยืนยันให้ชัดเจนขึ้นได้



## ปัญหาที่ยังไม่สามารถแก้ไขได้ของ CAR-T therapy

แม้ว่าประสิทธิภาพของการใช้ CD19-CAR-T therapy จะดูดีมาก ยังมีปัญหาหลายอย่าง ที่ต้องได้รับการแก้ไขก่อนที่จะนำไปใช้ในการตรวจรักษาตามปกติได้ ดังข้อสรุปในตารางที่ 2

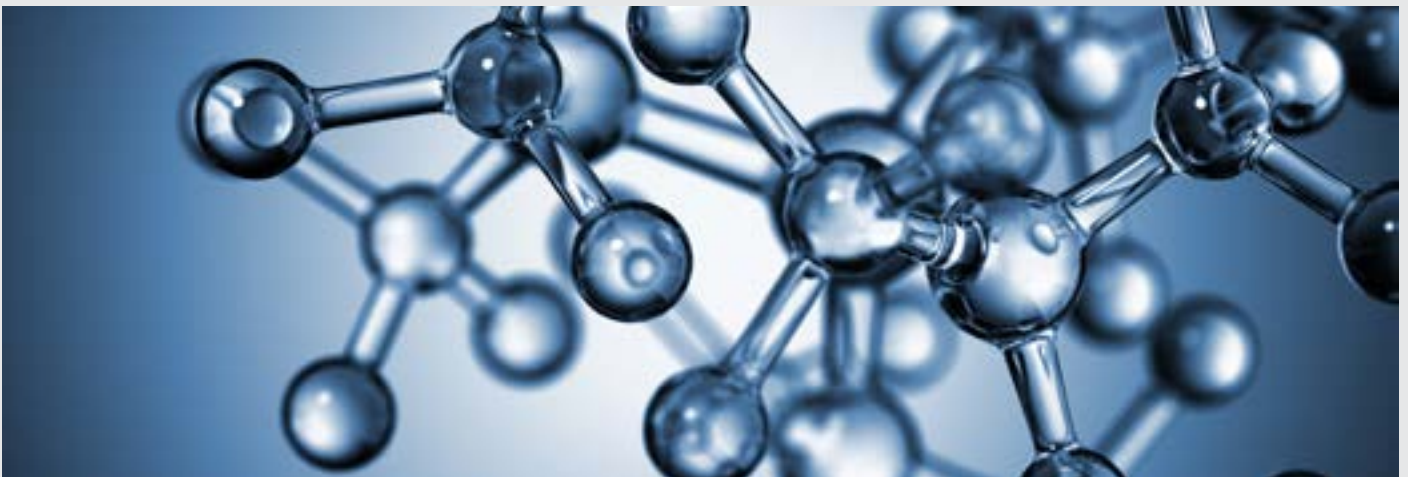
Table 3. Problems to be solved in anti-CD19 CAR T-cell therapy

Problems	Possible way to overcome
1) Disease control during the CAR-T cell production	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bridging therapy with new agents; e.g. ibrutinib, lenalidomide</li> <li>• Improved production method to shorten the period of CAR-T cell production<sup>(35)</sup></li> </ul>
2) Production failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Off-the-shelf" CAR-T<sup>(40)</sup></li> <li>• Improved production method<sup>(35)</sup></li> <li>• "Off-the-shelf" CAR-T<sup>(42)</sup></li> </ul>
3) Healthy B-cell depletion; on-target off-tumor effect	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-FcγR CAR-T (in patients with CLL)<sup>(41)</sup></li> </ul>
4) Poor expansion and early elimination of CAR-T cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Further improvement of lymphodepletion-chemotherapy</li> <li>• Fully-human antigen recognition domain of CAR<sup>(42)</sup></li> </ul>
5) Insufficient activity of CAR-T cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Further genomic modification of CAR, such as armored CAR-T cell<sup>(13,14)</sup></li> <li>• Combination use of immune checkpoint inhibitors<sup>(45)</sup></li> </ul>
6) CD19 negative conversion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeting multiple agents at once; e.g. CD20<sup>(46)</sup>, CD22, CD123 (in patients with B-ALL)<sup>(48)</sup></li> </ul>
7) Optimal management of CRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early intervention based on cytokine parameters<sup>(34,39)</sup></li> <li>• Risk adapted cell dose modification</li> <li>• Incorporation of "suicide gene" or "elimination gene" into CAR-T cell<sup>(34,55)</sup></li> <li>• Combination use of ibrutinib<sup>(50)</sup></li> </ul>
8) Optimal management of neurologic toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Further research to understand its pathophysiology</li> </ul>

CAR, chimeric antigen receptor; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CRS, cytokine release syndrome.

1. การควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะสงบ ระหว่างรอการผลิต CAR-T ยังคงค่อนข้างยาก โดยเฉพาะใน aggressive lymphoma เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากที่จำเป็นต้องใช้ CAR T-cell จะต้องรอการรักษามาตรฐาน โดยที่การผลิต CAR-T ที่จำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละราย ต้องใช้เวลาค่อนข้างนาน หลายการวิจัยในยุโรปและอเมริกาใช้ ibrutinib และ lenalidomide เป็นควบคุมโรคให้ผู้ป่วย ระหว่างรอการผลิต ส่วนการแก้ไขที่ตรงประเด็น คือ การพัฒนากระบวนการผลิต CAR-T ให้เร็วขึ้น และลดโอกาสที่จะผลิตล้มเหลว เช่นในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามากจนมีปริมาณ T-cells ที่ดีไม่มากพออาจใช้ open-tissue culture vessels, human serum เช่นใน KTE-C19 แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้ในการผลิตปริมาณมากได้ NCI จึงพัฒนา cell processing device (automated and closed cell processing in bags, Sepax II), serum-free culture system (OpTimizer CTS with 2.5% TSCR) นอกจากนี้ยังมีกลุ่ม Qasim ที่พัฒนาการผลิต CAR-T ให้ใช้ได้ทันที เรียกว่า off-the-shelf CAR-T โดยใช้ transcription activator-like effector nuclease (TALEN) ไม่ให้มีการแสดงออกของ TCR และกระตุ้นการย้าย CAR gene เข้าไปในเซลล์ โดย lentiviral vector เพื่อให้ CAR-T cells เหล่านี้สามารถหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันของ host (HLA-unmatched recipients) และสร้างเป็นธนาคาร non-HLA-matched universal CD19-CAR-T จากผู้บริจาคหญิงที่แข็งแรง และได้ใช้แล้วในรักษาเด็กทารก 2 คนที่เป็น relapsed/refractory B-ALL ซึ่งได้ผลดีมี molecular remission

2. เพื่อลดโอกาสเกิด B-cell aplasia และการมี hypogammaglobulinemia ตามมา (ลด on-target, off-tumor effect), รวมถึงลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น CRS จึงมีความพยายามในการผลิต CD19-CAR-T ที่จำเพาะต่อ tumor cells ไม่ทำลาย healthy B cells โดย Faitschuk และผู้ร่วมงานได้ทำ preclinical data เกี่ยวกับ immunoglobulin M Fc receptor (FcμR)-specific CAR-T จากคนไข้ CLL ที่จะไม่ทำลาย B cells ปกติ เนื่องจาก FcμR มีการแสดงออกเฉพาะบน CLL cells แต่มีจำนวนน้อยบน B cells ปกติ



3. การเพิ่มจำนวนของ CAR-T ในตัวผู้ป่วยอย่างคงที่ จะช่วยให้ความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งดีขึ้นรวมถึงการพัฒนา lymphodepletion-chemotherapy ยังอยู่ระหว่างการดำเนินการ

4. การพัฒนาโครงสร้างของ anti-CD19 CAR เช่นส่วนที่ทำหน้าที่จดจำ antigen ของ CAR ผลิตมาจากหนู (murine) อาจจะมีส่วนทำให้ CAR-T ถูกทำลายเมื่อเข้ามาในร่างกายมนุษย์จึงมีการผลิต CAR จากมนุษย์ทั้งหมด เช่นโครงการของ NCI ในผู้ป่วย B-NHL 8 คน (present ที่ ASH 2016) นอกจากนี้ยังมีโครงการของ Juno (JCAR021) แต่ยังไม่เร็วเกินกว่าที่จะสรุปผลได้

เมื่อเทียบประสิทธิภาพการรักษาของ CAR-T ใน B-ALL จะดีกว่า B-NHL เล็กน้อย อาจมีสาเหตุจากความแตกต่างของ microenvironment และการแสดงออกของ immune checkpoint molecules เช่น CAR-T คือ T cells ที่มีการแสดงออกของ Programmed death 1 (PD-1) บนผิวเซลล์ ซึ่ง จะถูกจับโดย programmed death ligand1 (PD-L1) บนผิวของเซลล์มะเร็ง (Escape mechanism) ทำให้ไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ จึงมีการศึกษาการให้ immune checkpoint inhibitors พร้อม หรือ ตามหลัง CAR-T cells

นักวิจัยที่ UPenn ได้ดำเนิน phase I/II trial เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ และประสิทธิภาพของ anti-PD-1 antibody (pembrolizumab) ในผู้ป่วย B-NHL ที่ไม่ตอบสนองต่อ CTL019 (NCT02650999) เช่นเดียวกับ FHCRC และ Juno therapeutics ที่ได้เริ่ม phase I trial (JCAR014 ร่วมกับ anti-PD-L1 antibody, durvalumab) ในผู้ป่วย relapsed/refractory B-NHL (NCT02706405) แต่การรักษานี้อาจเพิ่มโอกาสการเกิดและความรุนแรงของ CRS ได้

แม้ว่าผลการรักษาของ CD19-CAR-T จะดีตามคาด ผู้ป่วยบางคนยังมีการกลับเป็นซ้ำโดยตรวจไม่พบ CD19 บนผิวของเซลล์มะเร็งที่กลับเป็นซ้ำ จึงมีการศึกษาและพัฒนา CD22, CD20 และ CD123 CAR-T cells เป็นทางเลือกต่อไป เช่น CD123 จะแสดงออกบนผิวเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดหลายชนิด เช่น B-ALL และ AML เช่นจากข้อมูลการทดลองของ Ruella และคณะทั้งในห้องทดลองและในมนุษย์ สำหรับ B-ALL ที่กลับเป็นซ้ำหลังการให้ CD19-CAR-T ที่ไม่มีการแสดงออกของ CD19 แล้ว และอีกคณะหนึ่งแสดงประสิทธิภาพของ bispecific CAR-T ที่จับ CD19 และ CD20 ในหนูที่เป็น B-cell malignancy ว่าอาจช่วยลดการกลับเป็นซ้ำได้ (ป้องกัน antigen escape)

การรักษา CRS ที่เหมาะสมยังเป็นที่ยกเถียง เนื่องจากเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยและร้ายแรง แม้ว่าการใช้ tocilizumab จะมีประสิทธิภาพ แต่เกณฑ์การให้ และช่วงเวลาที่เหมาะสมยังไม่ชัดเจน การตรวจ cytokine บางอย่างอาจช่วยบอกว่าผู้ป่วยรายใดอยู่ในภาวะที่มีความเสี่ยงสูง ควรได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้การใช้ Bruton's tyrosine kinase inhibitor (Ibrutinib) ร่วมด้วยอาจลดความเสี่ยงของ CRS ดังที่นักวิจัยจาก UPenn มีการพัฒนา xenograft model ที่เป็น CRS เพื่อเปรียบเทียบ cytokine level และอัตราการรอดชีวิตหลังจากการให้ CAR-T อย่างเดียว เทียบกับการให้ CAR-T ร่วมกับ ibrutinib พบว่าการให้ ibrutinib ร่วมด้วย จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า, inflammatory cytokines เพิ่มขึ้น แต่ผลของ ibrutinib ในแง่ประสิทธิภาพการรักษายังไม่ชัดเจน และอาจต้องมีการศึกษาต่อไป



อีกวิธีหนึ่งในการจัดการกับ severe immune-system-related adverse effects คือการใส่ “suicide gene” หรือ “elimination genes” เข้าไปใน โครงสร้างของ CAR ตั้งแต่ตอนผลิต เช่น Inducible caspase 9 (iCasp9) ซึ่งเป็น caspase 9 monomer ร่วมกับ binding domain เพื่อต่อกับ specific small molecule จะได้ dimerizer ที่จะกระตุ้น iCasp 9 dimerization กระตุ้น caspase 9 ต่อจากนั้น caspases 3, 6, และ 7 จะถูกกระตุ้น นำไปสู่การตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่ง CAR-T และ iCasp 9 ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการในการวิจัยระดับคลินิกหลายงาน (NCT01822652, NCT02247609, NCT02274584) ส่วน “elimination gene” เป็นยีนที่จะแสดงออกบนบาง antigen ที่สามารถเป็นเป้าหมายของการรักษาด้วย antibody therapy เช่น CD20 หรือ EGFR โดยหลังจากให้ monoclonal antibody ยีนที่ได้รับการตัดแต่งให้มีการแสดงออกของ target molecule จะถูกกำจัดอย่างรวดเร็ว แต่ปัญหาที่ตามมาอาจเป็นอาการข้างเคียงของ antibody เอง

## สรุป

หลายการศึกษาได้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ CD19-CAR-T therapy ในผู้ป่วย relapsed/refractory B-NHL แต่งานวิจัยส่วนมากทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อที่จะแสดงประสิทธิภาพและความจำเป็นของการรักษาด้วย CAR-T therapy นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยต่างๆ หลายอย่างที่นำไปสู่ประสิทธิภาพทางคลินิก เช่น ชนิดของ vector, culture conditions, CAR design, cell type, lymphodepletion-chemotherapy, การทำแบบ autologous or allogeneic T cells, และปริมาณเซลล์ที่ให้กับผู้ป่วย

เพื่อที่จะกำหนด protocol CAR-T therapy ที่เหมาะสม จึงจำเป็นต้องมีการวิจัยและรวบรวมข้อมูลต่อไป

เนื่องจาก CAR-T therapy มีความซับซ้อนในวิธีการทำมากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม จึงต้องการความร่วมมือจากหลายแผนก เช่น แพทย์แผนก ICU, พยาบาลผู้เชี่ยวชาญ, นักเทคนิคการแพทย์ที่จะดูแลเรื่องการเลี้ยงเซลล์ และการเตรียมทรัพยากรสำหรับ CAR-T แต่อย่างไรก็ตาม มีหลายปัญหาที่รอการแก้ไข ก่อนที่จะนำ CAR-T ไปใช้ในการรักษาจริง เพื่อที่จะรักษา B-NHL ที่ต่อสู้ยาเคมีบำบัดต่อไป

# REVIEW ARTICLE II

นพ.ศุภชัย เอกวัฒนกิจ

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

**Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma** Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot J, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. *Blood*. 2017;130(3):267-270.

## บทนำ

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดหนึ่งในกลุ่มโรค diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ซึ่งมักพบในผู้ใหญ่เพศหญิงอายุน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรค PMBCL ได้รับการรักษาจนหายขาดได้ด้วยยาสูตรมาตรฐาน แต่พบมีผู้ป่วยจำนวนประมาณ 200 ราย ต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการกำเริบของโรคหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (relapsed/refractory PMBCL, rrPMBCL) ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่แย่มาก โดยทางเลือกในการรักษาที่จำกัด จากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยนี้เองที่ทำให้การทำการศึกษารักษาเพื่อพัฒนาวิธีการรักษาทำได้ยากและปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาแบบ DLBCL และคำแนะนำของ NCCN guidelines ในการรักษาผู้ป่วย relapsed PMBCL คือการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ตัวอ่อนของผู้ป่วยเอง (autologous stem cell transplantation, SCT) หรือเข้าการศึกษาวิจัย/ให้ยาเคมีบำบัดที่เป็น second-line (salvage chemotherapy) ในกรณีที่ไม่สามารถทนการรักษาด้วยยาขนาดสูง (SCT) ได้ การรักษาดังกล่าวเหล่านี้ให้ผลการรักษาที่ไม่ดีนัก การศึกษาโดย Lazzarino M และคณะ (*J Clin Oncol*. 1997;15(4):1646-53) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย rPMBCL 106 ราย ด้วยยาเคมีบำบัดที่มี doxorubicin ร่วมด้วยให้ผลตอบสนอง 0 รายจาก 35 รายที่วินิจฉัย refractory PMBCL และ 4 จาก 18 ราย (22%) ที่วินิจฉัย relapsed PMBCL การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย rrPMBCL 180 ราย ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนหน้านี้ที่มี anthracycline ร่วมด้วย 1 สูตรพบว่า การให้ salvage chemo-therapy ได้ผลการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) 25% ซึ่งต่ำกว่าการรักษา DLBCL มาก (48%) รวมทั้งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year OS) ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15% vs 34%) (Kuruvilla J, et al. *Leuk Lymphoma*, 2008;49(7):1329-36.)

PMBCL ส่วนใหญ่พบมีลักษณะคล้ายโรค classical Hodgkin lymphoma คือมี 9p24.1/PD-L1/PD-L2 copy-number alterations และ rearrangements ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการแสดงออกของ PD-L1 และหรือ PD-L2 ซึ่งส่งผลให้โรคมีความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune evasion) ด้วยเหตุนี้เอง PMBCL จึงน่าจะตอบสนองต่อการรักษาโดยการยับยั้ง PD-1 ยา Pembrolizumab เป็น humanized anti-PD-1 monoclonal antibody ยับยั้งปฏิกริยาระหว่าง PD-1 และ ligands ของมัน คือ PD-L1 และ PD-L2 Pembrolizumab เป็นยาใหม่ที่ทำให้ผลการรักษาที่ดีในกลุ่มโรคมะเร็ง solid tumors และ Hodgkin lymphoma การศึกษานี้เป็นผลการศึกษา ยา Pembrolizumab ในผู้ป่วย PMBCL ซึ่งเป็นการศึกษาย่อยของการศึกษานี้

## วิธีการศึกษาวิจัย

KEYNOTE-013 เป็นการศึกษา phase 1b แบบเปิดเผย (open-label) multicohort จากสหสถาบันในระดับนานาชาติ เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัย ความสามารถในการทนของยา และผลการรักษาของยา pembrolizumab ต่อกลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

### เกณฑ์การเข้าร่วมการวิจัยที่สำคัญ ได้แก่

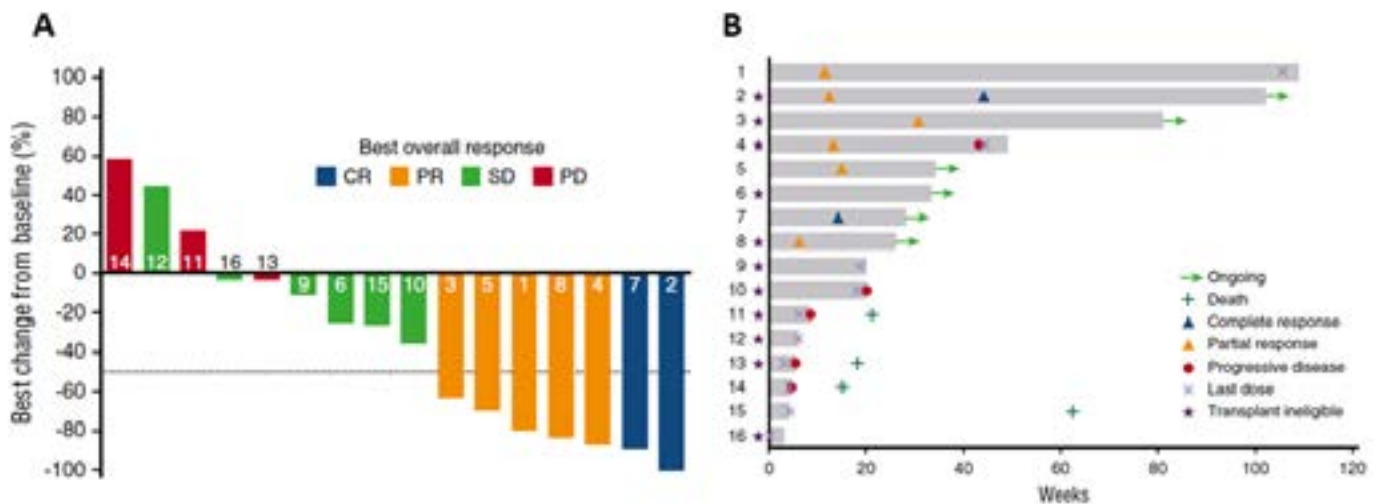
ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัย PMBCL ซึ่งไม่ตอบสนอง หรือไม่สามารรับการรักษา หรือปฏิเสธการรักษาด้วยวิธี autologous SCT Eastern Cooperative Oncology Group 0-1 ไม่มีโรค autoimmune หรือโรคติดเชื้อที่ active ไม่ได้รับการรักษาด้วย allogeneic SCT มาก่อนในช่วง 5 ปีก่อน หรือไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้าต่อ T-cell costimulation หรือ checkpoint pathways และไม่มีอาการของโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาและได้รับยา pembrolizumab จำนวน 18 ราย โดย 10 รายแรกได้รับยา pembrolizumab ทางหลอดเลือดดำขนาด 10 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ในช่วงแรกของการวิจัย ต่อมาทุกรายได้รับการปรับขนาดยาเป็น 200 มก. ทุก 3 สัปดาห์ ตามผลการศึกษา pharmacokinetic/pharmacodynamics ของยา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 2 ปี หรือจนกว่าจะมีผลข้างเคียงที่ยอมรับไม่ได้หรือได้รับการยืนยันว่ามีการดำเนินของโรคมามากขึ้น การวัดผลตอบสนองต่อการรักษาใช้เกณฑ์สำหรับ malignant lymphoma ของ International Working Group 2007 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse events, AEs) จะได้รับการประเมินโดยใช้ระบบ NCI CTCAE v4.0 ตลอดการศึกษาจนถึง 30 วันหลังจบการศึกษา (90 วันสำหรับ serious AEs) ผลลัพธ์ขั้นปฐมภูมิ (primary end points) ได้แก่ ความปลอดภัยของยาและ ORR ผลลัพธ์ขั้นทุติยภูมิที่สำคัญได้แก่ complete response (CR) rate, duration of response (DOR) และ OS ผลการศึกษาและบทวิจารณ์

ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 19 รายเข้าร่วมการวิจัย และ 18 รายได้รับยาในการศึกษามากกว่า 1 ครั้ง ผู้ป่วย 1 รายยังไม่ได้รับการประเมินผลการรักษา ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์ผล (27 พ.ค. 2016) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 30 ปี 72% เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาก่อนหน้านี้หลายสูตรการรักษาค่ามัธยฐานของยา pembrolizumab ที่ได้รับคือ 4 รอบ (พิสัย 3-7) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (94%) เคยได้รับยา rituximab 33% เคยทำ autologous SCT 61% เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน ผู้ป่วย 12 รายเป็น transplant ineligible เพราะโรคตัวยาคามีบำบัด



ข้อมูลด้านความปลอดภัยและความสามารถในการทนของยา pembrolizumab ในผู้ป่วย rPMBCL มีดังนี้ ผู้ป่วย 11 ราย (61%) มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (drug-related adverse events, DRAEs) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1 หรือ 2 DRAEs ที่พบได้บ่อยได้แก่ ภาวะฮอร์โมนร่อยรอยต่ำ ท้องเสีย คลื่นไส้ อ่อนแรง มีไข้ และเบื่ออาหาร (อย่างละ 2 ราย) DRAE ระดับ 3 พบเพียง 1 รายที่เป็น neutropenia และระดับ 4 พบ 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัย veno-occlusive liver disease (VOD) ภายหลังการทำ allogeneic SCT ซึ่งอยู่ในช่วงที่หยุดยา pembrolizumab ไปแล้ว ผู้ป่วยหายจาก VOD ในท้ายที่สุด ผลข้างเคียงต่อระบบภูมิคุ้มกันที่เป็นไปได้ โดยพบอย่างละ 1 ราย คือ ท้องเสีย (ระดับ 2) และปอดอักเสบจากการฉายรังสี (ระดับ 2) ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากมี AEs และไม่มีการเสียชีวิตที่เกิดจากการรักษา



รูปที่ 1 ผลการรักษาในผู้ป่วย rPMBCL จำนวน 16 รายที่ได้รับการรักษาด้วย pembrolizumab (A) แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงที่ดีที่สุดของขนาดต่อมเ้าเหลืองเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (B) แสดง Transplant eligibility, ระยะเวลาการรักษา, ผลการประเมินการตอบสนอง และระยะเวลาของการตอบสนอง (กรณีที่ไม่ได้ระบุสัญลักษณ์หมายถึงผลการรักษาอยู่ในระยะ stable disease.) PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

**ตารางที่ 1 ผลการประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินผลในการศึกษา**

Treatment response	n (%) (N = 17)	90% confidence interval
ORR	7 (41.2)	21.2, 63.6
CR	2 (11.8)	12.4, 52.2
PR	5 (29.4)	2.1, 32.6
SD	6 (35.3)	16.6, 58.0
PD	3 (17.6)	5.0, 39.6
No assessment	1 (5.9)*	0.3, 25.0

\* ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยา pembrolizumab ก่อนที่จะได้รับการประเมินผลการรักษาเนื่องจากมีการดำเนินโรคที่เฉื่อย

การศึกษานี้มี ORR 41% (7/17) โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่ได้ CR 5 รายได้ PR และอีก 35%(6/17) เป็น SD (ตารางที่ 1) ORR ในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า (0%-25%) ในผู้ป่วยที่ดื้อหรือกำเริบหลังการรักษาด้วยสูตรยาที่มี anthracycline ผู้ป่วย 81% (13/16) ที่ได้รับการประเมินการตอบสนองด้วยภาพถ่ายรังสีมีขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่เล็กลง (รูปที่ 1A) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยนาน (median follow-up duration) 11.3 เดือน (พิสัย 3.4 - 27.4 เดือน) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนองการรักษายังไม่ถึงในการศึกษานี้ (median DOR not reached, พิสัย 2.3+ ถึง 22.5+ เดือน) ผลการรักษาด้วย pembrolizumab ทำให้โรคสงบได้ยาวนานแม้ว่าระยะเวลาการตอบสนองจากการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหน้ารวมทั้งสูตรยาเคมีบำบัดแรกที่ทำให้ผู้ป่วยจะสั้นเพียงไม่กี่เดือนก็ตาม (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่ตอบสนองการรักษายังไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย auto-logous SCT ในขณะที่ผู้ป่วย 2 ราย (SD) ได้รับการรักษาต่อด้วย

**ตารางที่ 2 ผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินในการศึกษา: ระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนและหลังได้ยา pembrolizumab**

Treatment response	Prior lines of therapy	DOR to prior therapy, mo (type of response)	DOR to pembrolizumab, mo
<b>Complete responders</b>			
Patient 2 (SCT ineligible)	ACVBP / R-DHAX / R-CHOP / BV	2 (PR) / 3 (PR) / - (SD) / - (PD)	20.5 (response ongoing)
Patient 7 (prior autologous SCT)	R-CHOP / R-ACVB / MTX / R-IE / AraC / R-DHAP	- (SD) / - (PR) / - (PR) / - (PR) / - (PD) / - (PR)	2.4 (response ongoing)
<b>Partial responders</b>			
Patient 1 (prior autologous SCT)	R-VACOP-B / R-DHAP / CCNU-EAM / DA-EPOCH	- (SD) / 1 (PR) / - (SD) / - (PD)	22.4 (response ongoing)
Patient 4 (SCT ineligible)	BV / R-CHOP / R-DAC	- (PD) / 3 (PR) / - (SD)	6.9 (PD)
Patient 3 (SCT ineligible)	IP-NVB / R-EPOCH	- (SD) / - (SD)	6.5 (response ongoing)
Patient 8 (prior autologous SCT)	R-DHAP / CHO-MTX / IE	- (PD) / 1 (PR) / 5 (CR)	4.6 (response ongoing)
Patient 5 (SCT ineligible)	BEAM / R-EPOCH / R-DHAP	- (PD) / 1 (PR) / - (PD)	4.0 (response ongoing)

\* ผู้ป่วยมีผลการรักษาเป็น PR ในช่วงแรก ระยะเวลาที่ตอบสนองเริ่มนับตั้งแต่ได้ PR

ACVBP, bleomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone, & vindesine; AraC, cytarabine; BEAM, melphalan, carmustine, AraC, & etoposide; BV, brentuximab vedotin; CCNU-EAM, AraC, etoposide, lomustine, & melphalan; CHO-MTX, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine sulfate, methotrexate, etoposide, & ifosfamide; DA-EPOCH, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisone, & vincristine sulfate ; DOR, duration of response; IE, etoposide & ifosfamide; IP-NVB, ifosfamide, methylprednisolone, & vinorelbine tartrate; MTX, methotrexate; PD, progressive disease; PR, partial response; R-IE, rituximab, etoposide, & ifosfamide; R-ACVB, rituximab, doxorubicin, vindesine, bleomycin, & cyclophosphamide; R-CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone, rituximab, and vincristine sulfate; R-DAC, carboplatin, AraC, dexamethasone, & rituximab; R-DHAP, rituximab, AraC, cisplatin, & dexamethasone; R-DHAX, AraC, dexamethasone, oxaliplatin, & rituximab; R-EPOCH, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisone, rituximab, & vincristine sulfate; R-VACOP-B, etoposide, leucovorin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, & bleomycin.

มีผู้ป่วย 42 รายที่ไม่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากตรวจทางพยาธิวิทยาแล้วเป็นมะเร็งชนิดอื่น โดยพบว่าเป็น diffuse large B-cell lymphoma จำนวน 12 ราย เป็น follicular lymphoma (4 ราย) และเป็น mantle cell lymphoma จำนวน 10 ราย



PMBCL ส่วนใหญ่พบมีลักษณะคล้ายโรค classical Hodgkin lymphoma คือมี 9p24.1/PD-L1/PD-L2 copy-number alterations และ rearrangements ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการแสดงออกของ PD-L1 และหรือ PD-L2 ซึ่งส่งผลให้โรคมีความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune evasion) ด้วยเหตุนี้เอง PMBCL จึงน่าจะตอบสนองต่อการรักษาโดยการยับยั้ง PD-1 ยา Pembrolizumab เป็น humanized anti-PD-1 monoclonal antibody ยับยั้งปฏิกริยาระหว่าง PD-1 และ ligands ของมัน คือ PD-L1 และ PD-L2 Pembrolizumab เป็นยาใหม่ที่ทำให้ผลการรักษาที่ดีในกลุ่มโรคมะเร็ง solid tumors และ Hodgkin lymphoma การศึกษานี้เป็นผลการศึกษายา Pembrolizumab ในผู้ป่วย PMBCL ซึ่งเป็นการศึกษาย่อยของการศึกษานี้

## วิธีการศึกษาวิจัย

KEYNOTE-013 เป็นการศึกษาระยะ phase 1b แบบเปิดเผย (open-label) multicohort จากสหสถาบันในระดับนานาชาติ เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัย ความสามารถในการทนของยา และผลการรักษาของยา pembrolizumab ต่อกลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

**เกณฑ์การเข้าร่วมการวิจัยที่สำคัญ ได้แก่**

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัย PMBCL ซึ่งไม่ตอบสนอง หรือไม่สามารถรับการรักษา หรือปฏิเสธการรักษาด้วยวิธี autologous SCT Eastern Cooperative Oncology Group 0-1 ไม่มีโรค autoimmune หรือโรคติดเชื้อที่ active ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย allogeneic SCT มาก่อนในช่วง 5 ปีก่อน หรือไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้าต่อ T-cell costimulation หรือ checkpoint pathways และไม่มีอาการของโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง

allogeneic SCT ภายหลังจากหยุดยา pembrolizumab (ผู้ป่วยรายที่ 9 และ 10) ผู้ป่วย 10 รายหยุดการรักษา ในจำนวนนี้ 5 รายเนื่องจากโรคเป็นมากขึ้นจากภาพรังสีวินิจฉัย (ผู้ป่วยรายที่ 4, 10, 11, 13, และ 14) 4 รายเนื่องจากมีการดำเนินโรคที่มากขึ้น (clinical progression; ผู้ป่วยรายที่ 12, 15, และ 16, รูปที่ 1) และ 1 รายเนื่องจากการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษา (ผู้ป่วยรายที่ 9) ผู้ป่วย 2 รายที่ได้ผลการรักษา (CR หรือ PR) อยู่ในการศึกษาจนครบ 2 ปีและยังคงโรคสงบจนถึงเวลาที่วิเคราะห์ข้อมูล (ระยะเวลาติดตามนาน 25.4 เดือน [ผู้ป่วยรายที่ 1] และ 23.8 เดือน [ผู้ป่วยรายที่ 2]) ผู้ป่วยทุกรายที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pembrolizumab ยังมีชีวิตอยู่เมื่อเวลาที่วิเคราะห์ข้อมูล แม้ว่าผลการรักษาผู้ป่วยโรค rrPMBCL ด้วยยา pembrolizumab ให้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่ข้อมูลในอดีตที่สามารถนำมาเปรียบเทียบผลการรักษาได้นั้นมีจำกัด ผลการศึกษาล่าสุดจากการศึกษา phase 2 โดยการให้ยา brentuximab vedotin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีความปลอดภัยมากกว่า (2/15 [13%]) ซึ่งทำให้ต้องปิดการศึกษาล่วงหน้าก่อนกำหนด (Zinzani PL, et al. Blood. 2017;129(16):2328-2330)

## สรุป

ประสิทธิภาพและข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา pembrolizumab ซึ่งยับยั้งการทำงานของ PD-1 ในการรักษาผู้ป่วย PMBCL ที่ได้รับการรักษาอย่างหนักหน่วงมาก่อน พบว่ามีผลลัพธ์ที่ดีและมีความปลอดภัยในการใช้ยาที่จัดการได้การศึกษา phase 2 (KEYNOTE-170) อยู่ระหว่างการทำการศึกษารักษาถึงผลการรักษาด้วยยา pembrolizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ([www.clinicaltrials.gov/#NCT02576990](http://www.clinicaltrials.gov/#NCT02576990))

# INTERESTING ARTICLES I

**นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี**

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Connors JM, Ansell SM, Fanale M, et al. Five-year follow-up of brentuximabvedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130:1375-1377.

เป็นการศึกษาในผู้ป่วย Classical Hodgkin lymphoma ที่เป็น advanced stage ทั้งสิ้น 51 ราย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (ประกอบไปด้วย stage IIA bulky 3 ราย, stage IIB 8 ราย, stage IIIA 8 ราย, stage IVA 9 ราย และ stage IVB 23 ราย) โดยศึกษาประสิทธิภาพระหว่างการรักษา ด้วยเคมีบำบัดสูตร Brentuximab vedotin (Bv) ร่วมกับ ABVD (25 ราย) และ Bv ร่วมกับ AVD (26 ราย) อายุเฉลี่ย 35 ปี และ 33 ปี ตามลำดับ โดยพบว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (International prognostic score ตั้งแต่ 4 ขึ้นไป) ในกลุ่มที่ใช้ Bv+ABVD ถึงร้อยละ 80 ขณะที่กลุ่มที่รักษาด้วย Bv+AVD พบร้อยละ 54 ได้ติดตามการรักษาโดยมี median follow up 66 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Bv+ABVD เสียชีวิต 2 รายจาก Pulmonary toxicity และปฏิเสธการรักษา 1 รายหลังจากได้รับยา 1 cycle ในขณะที่กลุ่ม Bv+AVD ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต และปฏิเสธการรักษา มีผู้ป่วย relapse 3 ราย และ 2 รายในกลุ่ม Bv+ABVD และ Bv+AVD ตามลำดับ ทั้ง 5 รายได้รับการทำ Autologous stem cell transplantation และมี complete remission ทั้งสิ้น 4 ราย โดยมี 5-year failure-free survival (FFS) ในกลุ่ม Bv+ABVD และ Bv+AVD เป็นร้อยละ 79 และร้อยละ 92 ตามลำดับ และ 5-year overall survival (OS) ในกลุ่ม Bv+ABVD และ Bv+AVD ร้อยละ 92 และร้อยละ 100 ตามลำดับโดยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตถึงประสิทธิภาพของ ABVD ซึ่งมี 5-year FFS และ 5-year OS ร้อยละ 74 และร้อยละ 88 ข้อมูลจากการศึกษานี้เป็นการยืนยันถึง pulmonary toxicity ที่รุนแรงเมื่อใช้ Brentuximab vedotin ร่วมกับ Bleomycin และบ่งบอกถึงประสิทธิภาพที่ดีขึ้นของ Bv+AVD ใน Classical Hodgkin





**Thieblemont C, Tilly H, da Silva MG, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. Journal of clinical oncology 2017;35:2473-2481.**

เป็นการศึกษา phase 3 ชื่อ REMARC study เปรียบเทียบประสิทธิผลของ maintenance therapy ด้วย Lenalidomide 25 mg ต่อวันติดต่อกัน 21 วันทุกๆ 28 วันนาน 24 เดือน เทียบกับ Placebo ในผู้ป่วย Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ที่มีอายุระหว่าง 60-80 ปี และมีการตอบสนองแบบ partial response หรือ complete response หลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP 6-8 cycles รวบรวมผู้ป่วยในการศึกษาได้ทั้งสิ้น 650 รายและสุ่มผู้ป่วยแบบ 1:1 มี median follow up ที่ 39 เดือนโดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Lenalidomide maintenance มี PFS ที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ Hazard ratio 0.708 (95%CI 0.537-0.933; p=0.01) แต่มี OS ที่ไม่แตกต่างกัน Hazard ratio 1.218 (95%CI 0.861-1.721; p=0.26) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Lenalidomide มี grade 3-4 adverse effect ที่มากกว่าโดยเฉพาะ neutropenia ซึ่งเป็นการศึกษาแรกของ maintenance therapy ใน DLBCL ที่แสดง benefit ต่อ PFS

**Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the Myc/Bcl2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-grade non-Hodgkin's lymphoma study group. Journal of clinical oncology 2017;35:2515-2526.**

เป็นการนำข้อมูลมาจากการศึกษาในอดีตของ 2 การศึกษาในผู้ป่วย Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) คือ RICOVER-60 trial และการศึกษาที่ใช้ R-MegaCHOEP ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีและน้อยกว่า 60 ปีตามลำดับ ซึ่งมีฐานข้อมูลจาก German High-grade non-Hodgkin's lymphoma study group โดยนำ formalin-fixed paraffin-embedded tissue มาทำการศึกษาด้วย Lymph2CX assay เพื่อแยก Cell-of-origin (COO) ด้วยการดู gene expression profile (GEP) ว่าเป็น GCB หรือ ABC subtype, ย้อมสี immunohistochemistry เพื่อดู Myc, Bcl-2 ว่ามี double expresser (DE) และศึกษา Fluorescent in situ hybridization (FISH) สำหรับ Myc, Bcl-2 และ Bcl-6 rearrangement ว่าเป็น double hit หรือ triple hit lymphoma โดยนำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์ถึง EFS, PFS รวมถึง OS พบว่ามีการศึกษาถึง 414 samples และไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ EFS, PFS และ OS ระหว่างกลุ่ม GCB และ ABC ตาม COO classification ทั้งในผู้ป่วยที่รับ R-CHOP ใน RICOVER-60 และ R-MegaCHOEP ในผู้ป่วยที่ได้รับ R-CHOP พบว่ากลุ่ม GCB ที่มี DE จะมี survival ที่แย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็น DE ในขณะที่กลุ่ม ABC การมีหรือไม่มี DE จะไม่มีความแตกต่างกันของ survival เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า GCB ที่ไม่มี DE จะมี PFS ที่ดีที่สุด รองลงมาคือ ABC ที่ไม่มี DE และแย่ที่สุดคือการพบ DE โดย 5-year PFS เท่ากับร้อยละ 85, 68 และ 39 ตามลำดับ



**Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapse/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017;130:267-270.**

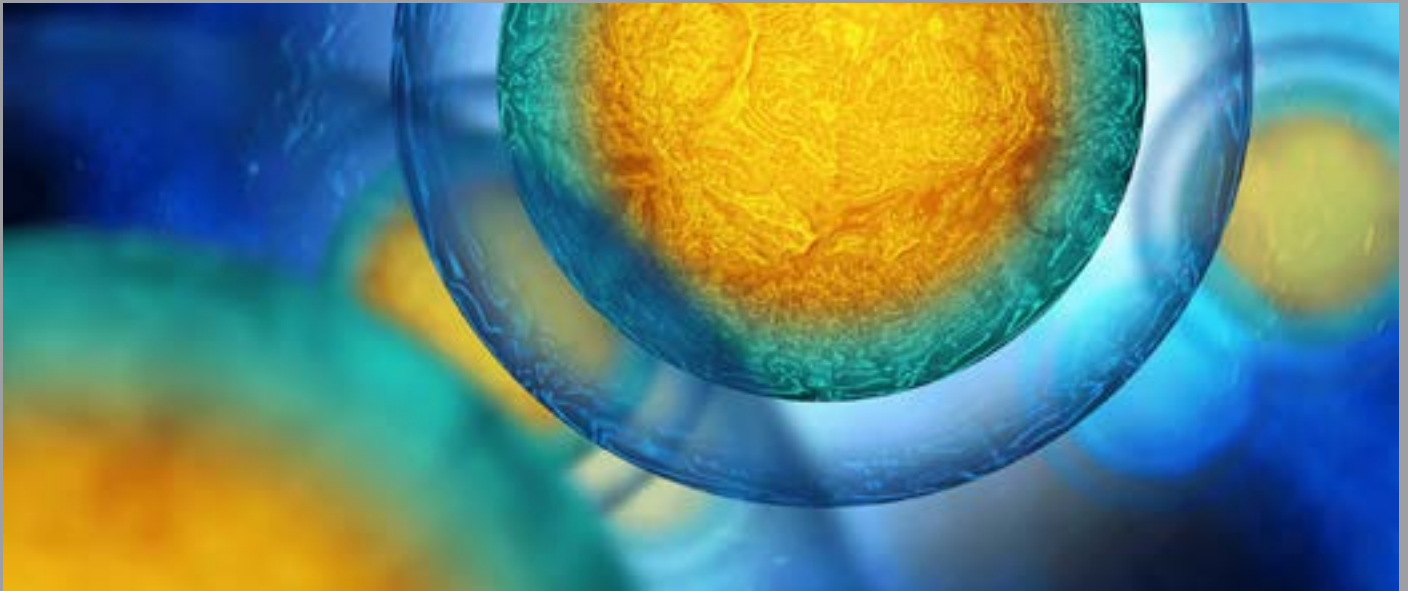


เป็นการศึกษา phase Ib ชื่อ KEYNOTE-013 study ศึกษาถึงความปลอดภัยรวมถึงประสิทธิผลของยา Pembrolizumab ซึ่งเป็น Program cell death-1 (PD-1) monoclonal antibody ในขนาด 10 mg/kg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์โดยวางแผนให้นานถึง 2 ปี หรือจนกว่าจะมีผลข้างเคียงที่รุนแรง/ ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วย relapse/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 17 ราย ซึ่ง Pembrolizumab เป็นการรักษาที่เป็น median fourth line (3-7lines) เคยได้รับ rituximab มาก่อนถึงร้อยละ 94, เคยทำ autologous stem cell transplantation ร้อยละ 33 และเคยได้รับการฉายรังสีร้อยละ 61 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ hypothyroidism, อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ถ่ายเหลว, มีไข้, อ่อนเพลีย แต่พบว่าเป็นเพียง grade 1-2 พบว่ามี grade 3 neutropenia เพียง 1 รายเมื่อติดตามไปที่ median follow up 11.3 เดือน มี duration of response อยู่ที่ 2.3 ถึง 22.5 เดือนโดยพบว่ามี overall response rate (ORR) ร้อยละ 41.2 (7/17 ราย) โดยเป็น complete remission (CR) ร้อยละ 11.8 (2/17 ราย) และ partial response (PR) ร้อยละ 29.4 (5/17 ราย) ที่เหลือเป็น stable disease (SD) ร้อยละ 35.3 (6/17 ราย) และ progressive disease (PD) ร้อยละ 17.6 (3/17 ราย) โดยมี 1 รายที่ไม่ได้ประเมินผลการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาในอดีตของผู้ป่วย PMBCL พบว่ามีรายงาน ORR เพียงร้อยละ 0-25 เท่านั้น มีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับ Pembrolizumab ครบ 2 ปี และทั้งหมดอยู่ใน CR จากข้อมูลดังกล่าวทำให้มีการศึกษา phase 2 เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วย PMBCL ในจำนวนที่มากขึ้นโดยใช้ยา Pembrolizumab เพียงชนิดเดียวต่อไป (การศึกษาชื่อ KEYNOTE-170 ซึ่งอยู่ในระหว่างการรวบรวมผู้ป่วย)

# CASE DISCUSSION I

นพ.รวิสุต เดียวอักษร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยนเรศวร



ผู้ป่วยชายไทย อายุ 42 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดพิจิตร อาการสำคัญ พบก้อนบริเวณเหงือกด้านบนข้างขวา มา 3 เดือน ประวัติ ปัจจุบัน 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยพบว่าเหงือกด้านขวาบนในช่องปาก บวมกว่าปกติ ไม่มีประวัติกระทบกระแทก ไม่มีประวัติเจ็บ หรือ มีไข้มาก่อน ก้อนค่อยๆโตมากขึ้น จึงไปรับการตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัด และส่งตัวมารับการรักษาต่อ ประวัติอดีต ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคเอดส์ เมื่อ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล รับประทานยาต้านไวรัสมา 1 เดือน ไม่มีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนสูบบุหรี่และดื่มสุราเป็นบางครั้ง

ตรวจร่างกาย V/S BT 36° RR 16/min BP 130/80 mmHg PR 88/min

A male, not pale, no icteric sclerae No cervical lymphadenopathy, mass at right upper gum, painless, firm consistency Heart regular rhythm, normal s1s2, no murmur Lungs equal breath sound, no adventitious sound Abdomen active bowel sound, no hepatosplenomegaly Extremities pruritic popular eruption both legs

ได้รับการตัดชิ้นเนื้อบริเวณก้อนไปตรวจ พบ mixed small and large cell tumor with plasmacytoid features ผลย้อม immunohistochemistry พบ CD 3 negative, CD 20 negative, CD 138 positive, Vs38C positive, CD45 positive, S-100 negative ผลตรวจ serum protein electrophoresis polyclonal gammopathy ผลตรวจ EBER positive

## อภิปราย

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส HIV มีหลายชนิดบางชนิดเกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำลง บางชนิดพบในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันหรือระดับ CD4 ลดลงยังไม่มากพบว่า การติดเชื้อไวรัสในกลุ่ม gamma herpes virus อันประกอบด้วย Epstein-Barr virus (EBV) และ Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV-human herpesvirus 8 [HHV8] เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

## EBV-associated lymphoproliferative disorders in HIV (1) ที่พบบ่อยประกอบด้วย

- Immunodeficiency-associated BL-plasmacytoid
- Primary central nervous system lymphoma
- DLBCL, immunoblastic-plasmacytoid
- KSHV/HHV8-positive PEL and its solid variant
- Plasmablastic lymphoma of the oral cavity type

## KSHV/HHV8-associated lymphoproliferative disorders in HIV ที่พบบ่อยประกอบด้วย

- PEL - in the absence of tumor masses
- Large B-cell lymphoma arising in KSHV-associated MCD

ผู้ป่วยรายนี้หลังจากติดเชื้อ HIV แล้วมาด้วยก้อนบริเวณในช่องปาก ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณอื่นๆ ที่โต ผู้ป่วยไม่มีไข้ และไม่มีอาการอักเสบบริเวณก้อนทำให้นึกถึงการติดเชื้อลดลง การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนในช่องปากที่เกิดจากโรคมะเร็งเป็นไปได้หลายชนิด คิดถึง plasmablastic in oral cavity lymphoma มากที่สุดเนื่องจากผู้ป่วยเพิ่งได้รับประทานยาต้านไวรัส ระดับภูมิคุ้มกันต่ำ ตรวจพบการติดเชื้อ EBV จากผลตรวจ EBER และผลการย้อม immunohistochemistry พบเป็นลักษณะของ post germinal center ไม่ติด marker ของ B cells เช่น CD20, CD79a และมี marker ของ plasma cell อันประกอบด้วย VS38C, CD138 และผลการตรวจ SPEP เป็น polyclonal gammoathy



## ส่วนการวินิจฉัยโรคต้องคิดถึงมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น

1. Poorly differentiated carcinoma, a melanotic melanoma ต้องย้อม cytokeratin marker และ S-100 เพื่อใช้ในการวินิจฉัย ซึ่งตรวจไม่พบในผู้ป่วยรายนี้
2. Kaposi sarcoma มีก้อนในช่องปากได้บ่อยแต่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HHV8 virus
3. Immunoblastic DLBCL มีลักษณะ plasmacytoid morphology ได้เช่นเดียวกันแต่การย้อม immunohistochemistry จะติด marker ของ B cells : CD20, CD79a
4. Burkitt's lymphoma plasmacytoid variant มีลักษณะที่เหมือนกันคือเซลล์แบ่งตัวเร็ว มี Ki-67 สูงแต่การย้อม immunohistochemistry จะติด marker ของ B cells : CD20, CD79a

Plasmablastic in oral cavity lymphoma ถูกค้นพบครั้งแรกในปี คศ 1997 (2) พบบ่อยเป็นร้อยละ 2.6 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย HIV มีความเกี่ยวข้องกับ Epstein-Barr virus (3,4,5) มากกว่า HHV8 virus มักพบในผู้ป่วยเพศชาย ค่าเฉลี่ยระดับ CD4 บางรายงานการศึกษาอยู่ที่ 120-170 cells per ul (5,6) การพยากรณ์โรคไม่ดีช่วงก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสผู้ป่วยเสียชีวิตภายในระยะเวลา 6 เดือน บางรายงานผู้ป่วยสามารถพบในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV ได้

จากการศึกษาผู้ป่วย plasmablastic in oral cavity ในผู้ป่วย HIV 68 ราย 4 พบว่าอายุเฉลี่ยที่พบประมาณ 40-50 ปี ตำแหน่งก้อนที่พบบ่อยในช่องปาก ที่เหงือกร้อยละ 39.7 เพดานปากร้อยละ 11.7 ที่ฐานปากร้อยละ 5.8 ที่เหลือไม่ได้ระบุตำแหน่งไว้ชัดเจน การรักษาผู้ป่วยยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่รองรับ พบว่าการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย สูตรยาเคมีบำบัดที่มีรายงานในการรักษาได้แก่ CHOP, CHOP with IT methotrexate, hyperCVAD, EPOCH (7-14) การรักษาให้ผลไม่แตกต่างกัน (13)

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย CHOP regimen with intrathecal methotrexate 8 cycle หลังการรักษาผู้ป่วยตัวโรคสงบเป็นระยะเวลา 6 ปี และมีการกลับเป็นซ้ำด้วยก้อนบริเวณไตข้างซ้ายยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อย้อม immunohistochemistry strongly positive CD138, negative for CD20



## เอกสารอ้างอิง

1. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113:1213-24.
2. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1997;89:1413-20
3. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119:3245-55
4. Sarode SC, Sarode GS, Patil A. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a review. *Oral Oncol*. 2010;46:146-53.
5. Krishnan A, Zaia JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014:584-9
6. Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:261-7.
7. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007;60:1365-72.
8. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2017;40:82-87
9. Lester R, Li C, Phillips P, Shenkier TN, Gascoyne RD, Galbraith PF, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of highly active antiretroviral therapy: a report of two cases. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1881-5.
10. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1997 15;89:1413-20
11. Panos G, Karveli EA, Nikolatou O, Falagas ME. Prolonged survival of an HIV-infected patient with plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Am J Hematol*. 2007;82:761-5.
12. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. 2008;83:804-9.
13. Castillo JJ. Plasmablastic lymphoma: are more intensive regimens needed? *Leuk Res*. 2011;35:1547-8.
14. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist*. 2010;15:293-9