

บทบรรณาธิการ

Treatment options for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma

พิมพ์ใจ นิภารักษ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ร้อยละ 30-40 ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน R-CHOP¹ โดยพบผู้ป่วยร้อยละ 50 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด salvage chemotherapy และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย salvage chemotherapy¹⁻⁶ ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (autologous stem cell transplantation) โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ที่ 3 ปีหลังได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ร้อยละ 30-40¹⁻⁶ และมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตที่ 5-7 เดือน

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก ได้แก่ R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx, O-DHAP, O-ICE และ DR-ICE ซึ่งให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน แต่จากการศึกษาของงานวิจัยชื่อ Bio-Coral study ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัย Coral study ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย DLBCL จำนวน 396 คน เพื่อศึกษาพยากรณ์โรคของผู้ป่วย DLBCL ที่มี cell of origin ที่ต่างกันว่า มีผลต่อการรักษาด้วยยา R-ICE และ R-DHAP ก่อนได้รับการรักษา ต่อ ด้วยการ ปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือไม่ จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบที่ 3 ปีในผู้ป่วย DLBCL ชนิด germinal center B (GCB) like DLBCL ที่ได้รับการรักษาด้วย R-DHAP และปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดคิดเป็นร้อยละ 52 ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม non-GCB ที่ได้รับการรักษาด้วย R-DHAP และปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (ร้อยละ 32) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0108$) ในขณะที่ผู้ป่วย DLBCL ชนิด GCB และ non-GCB ที่ได้รับการรักษาด้วย R-ICE และปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบที่ 3 ปีไม่แตกต่างกันคือ ร้อยละ 31 และร้อยละ 27 เรียงตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วย DLBCL ชนิด GCB ควรได้รับการพิจารณาให้การรักษาด้วย R-DHAP ก่อนได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด⁷

ในปัจจุบันมีทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกดังต่อไปนี้

1. Tafasitamab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD19 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งด้วยกลไก antibody directed cellular cytotoxicity (ADCC) ที่สูงกว่า monoclonal antibody ในอดีต โดยได้มีการศึกษาวิจัยชื่อ L-MIND เป็นการศึกษาระบบ open-label, single arm, phase II ทำการศึกษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกและไม่สามารถรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้จำนวน 80 คน โดยให้ยา tafasitamab ร่วมกับ lenalidomide จากผลการศึกษาพบว่า มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 61 และตอบสนองระดับ complete remission (CR) ร้อยละ 43 และมีค่ามัธยฐานของการตอบสนองที่ 21.7 เดือน ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ได้รับการรักษาด้วยยา lenalidomide หรือ lenalidomide ร่วมกับ rituximab ที่มีอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 13.2 และ 13.3 เรียงตามลำดับ¹ Tafasitamab ได้รับการรับรองจาก U.S. Food and Drug Administration (FDA) ให้ใช้ร่วมกับ lenalidomide ในการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

2. Polatuzumab Vedotin เป็น antibody-drug conjugate (ADC) ต่อ CD79b ซึ่งประกอบด้วย monoclonal antibody ต่อ CD79b และ anti-mitotic agent, mono-methyl auristatin E (MMAE) จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดระหว่างการให้การรักษาด้วยยา polatuzumab-vedotin ร่วมกับ rituximab และ bendamustine และการรักษาด้วยยา rituximab ร่วมกับ bendamustine จากผลการศึกษาพบว่า มีอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 40 และ 18 เรียงตามลำดับ โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตที่ 12.4 และ 4.7 เดือน เรียงตามลำดับ และมีการศึกษาผลการรักษาด้วยยา polatuzumab-vedotin ร่วมกับ obinutuzumab และ bendamustine จากการศึกษาพบว่า มีอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 29.6 โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตที่ 10.8 เดือน⁸

Polatuzumab Vedotin ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ให้ใช้ร่วมกับยา rituximab และ bendamustine ในการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดขึ้นไป

3. Selinexor เป็นยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง XPO1-mediated nuclear export (SINE) ซึ่งมีผลกระตุ้นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น tumor suppressor protein และลดปริมาณ Bcl2, Bcl-XL และ c-Myc โดยมีการศึกษาวิจัยชื่อ SADAL เป็นการศึกษาแบบ open-label, single arm, phase IIIb ทำการศึกษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจำนวน 2-5 สูตร ที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ โดยให้ยา selinexor 60 มก. วันที่ 1 และ 3 ของทุกสัปดาห์จนกระทั่งโรคกำเริบ จากผลการศึกษาพบว่ามียอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 12 และมีค่ามัธยฐานของการตอบสนองที่ 23 เดือน¹ selinexor ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดขึ้นไป

4. CAR T Cells ชนิดของ CAR T Cells ที่ใช้ในการรักษา DLBCL ในปัจจุบัน คือ anti-CD19 CAR T cell โดย axicabtagene ciloleucel (axi-cel) และ tisagenlecleucel (tisa-cel) ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดขึ้นไป โดยมีการศึกษาชื่อ ZUMA ที่รักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วย axi-cel ซึ่งมีอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 58 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 50.5 และจากการศึกษาชื่อ JULIET ที่รักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วย tisa-cel ซึ่งมีอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 40 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 49 นอกจากนี้มีการศึกษาชื่อ TRANSCEND

ที่รักษาผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่ตอบสนองหรือโรคกลับเป็นซ้ำต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วย lisocabtagene maraleucel มียอัตราการตอบสนองระดับ CR ร้อยละ 53 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 58¹

เอกสารอ้างอิง

- Harris LJ, Patel K, Martin M. Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-12.
- Van Den Neste, E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transpl.* 2016;51:51-7.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh GD, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-90.
- Crump M. Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2016;30:1195-213.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32:3490-6.
- Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirschfeld E, et al. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol.* 2011;29:4079-87.
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:155-65.