จุลสารโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

LYMPHOMA Newsletter

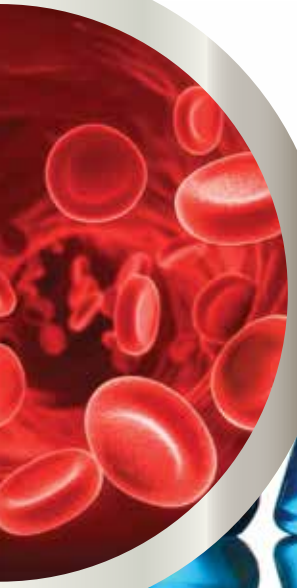
ฉบับที่ 1 มกราคม 2559

สาส์นจากหัวหน้ากองบรรณาธิการ

รศ.นพ. วีระศักดิ์ นาวารวงศ์
หัวหน้ากองบรรณาธิการ

จุลสาร Lymphoma Newsletter ฉบับที่ท่านถืออยู่ในมือนี้ เป็นฉบับที่ 1 ของปี พ.ศ. 2559 ในฉบับนี้ มีเรื่อง Pathology Forum น.พ. การันต์ ไพสุขศานติวัฒนา ได้เขียนเรื่อง Role of flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia (CLL) สำหรับ Review Article นพ. พีระพล วอง ได้ทบทวนวารสาร เรื่อง R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma ส่วน Interesting Article 1 ได้นำเสนอโดย พญ. ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา และ Interesting Articles 2 นำเสนอโดย นพ. ต้นตนัย นำเบญจพล ในส่วนของ Case discussion 1 พญ.สุลดา ภู่เกียรติ ได้นำเสนอ เรื่อง Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) ซึ่งพบได้ไม่บ่อยและวินิจฉัยค่อนข้างยาก และใน Case discussion 2 พญ. อโนรี สุระวงษ์ ได้นำเสนอ เรื่อง Lagerhans cell histiocytosis (LCH) ก็เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยเช่นกัน และมีความน่าสนใจมาก สุดท้ายเป็น Q and A

หวังว่าท่านสมาชิกของชมรมคงจะได้รับความรู้จากเรื่องราวต่าง ๆ ที่บรรจุใน newsletter ฉบับนี้ ถ้ามีข้อสงสัยหรือต้องการถามคำถามที่เกี่ยวข้องกับ lymphoma สามารถเขียนติดต่อมาที่ email address tlsg.info@gmail.com



Pathology Forum

น.พ. การันต์ ไพสุขศานติวัฒนา
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

Role of flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia (CLL)

CLL เป็น mature B-cell neoplasm ที่พบบ่อย มีอุบัติการณ์ในประเทศอังกฤษและสหรัฐอเมริกาประมาณ 4.2 ราย/100,000/ปี ซึ่งการวินิจฉัย การพยากรณ์โรค ตลอดจนการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในโรค CLL นั้น ต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายอย่าง และ flow cytometry ก็เป็นหนึ่งในเทคนิคที่มีบทบาทในทุกขั้นตอนของการดูแลผู้ป่วย CLL ในที่นี้จะเล่าถึงการประยุกต์ใช้ ข้อดี ข้อจำกัดและบทบาทใหม่ๆ ที่อาจนำมาใช้ในอนาคต

1. การวินิจฉัย

เนื่องจาก CLL เป็นโรคที่ยังไม่พบ genetic abnormality ที่จำเพาะสำหรับการวินิจฉัย การวินิจฉัย CLL จึงต้องใช้การบูรณาการข้อมูลทั้ง อาการ/อาการแสดง การตรวจ immunophenotype โดย flow cytometry และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

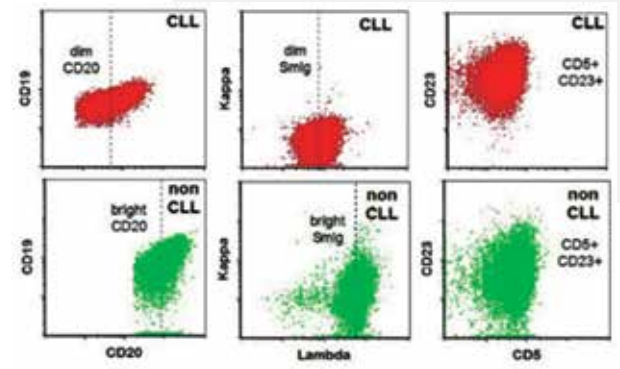
เป็นที่รู้กันโดยทั่วไปว่า CLL phenotype คือ B-cell lymphoma ที่มี CD5+CD23+ อย่างไรก็ตาม expression ของ CD5 และ CD23 นั้นสามารถพบได้ใน B-cell lymphoma ชนิดอื่นๆ เช่น mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม CLL จะมี “classic” immunophenotype คือ มี downregulation ของ CD20 และ surface light chain expression (dim expression) เมื่อเปรียบเทียบกับ normal B-cell และ B-cell lymphoma ชนิดอื่นๆ (sensitivity 82.0%, specificity 96.0%) ดังนั้นหากไม่พบลักษณะ “classic” จะต้อง exclude B-cell lymphoma ชนิดอื่นๆ ด้วยเสมอ

ในบาง guideline อาจแนะนำให้ใช้ CLL scoring system (Matutes et. al. 1994) ซึ่งให้ความแม่นยำสูงขึ้น (sensitivity 87.0%, specificity 99.6% สำหรับ score ≥ 4) แต่ก็ต้องทำ markers หลายตัว (CD79b, CD22, FMC7)

ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษา markers ใหม่ๆ ที่อาจนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ เช่น CD200 แต่ยังไม่มีการสรุปหรือนำมาใช้ทาง clinic แต่อย่างใด

ตารางที่ 1 CLL scoring system

Cell surface marker	0 point	1 point
CD79b (or CD22)	Strong	Weak
CD23	Negative	Positive
CD5	Negative	Positive
FMC7	Positive	Negative
SmIg	Strong	Weak



ภาพที่ 1 แสดง “classic” CLL immunophenotype (แถวบน) กับเคส DLBCL (แถวล่าง) ซึ่งทั้งสองเคส CD5+CD23+เหมือนกัน

นอกจาก CLL แล้ว “classic” immunophenotype นั้นสามารถพบได้ในกลุ่มโรคที่อยู่ใน spectrum ของ CLL อีก 2 โรค ได้แก่ small lymphocytic lymphoma (SLL) และ monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) ซึ่งมีความแตกต่างทั้งการพยากรณ์โรค การเลือกการรักษา การเลือกการตรวจติดตามหลังการรักษา การวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวสามารถทำโดยใช้หลักเกณฑ์หลายอย่างทั้งอาการ/อาการแสดง การตรวจ flow cytometry และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง CLL, MBL, และ SLL

Criteria	MBL	SLL	CLL
Number of clonal B-cells (cells/uL)	< 5,000	< 5,000	> 5,000
Lymphadenopathy and/or splenomegaly	-	+	+/-
Disease-related cytopenias	-	+/-	+/-
B symptoms	-	+/-	+/-

2. Prognostic factors in CLL

ปัจจุบันความก้าวหน้าทางด้านการรักษา และเทคโนโลยีทางห้องปฏิบัติการพัฒนาขึ้นมากทำให้มี prognostic factors ใหม่ ๆ ที่นำมาใช้จำแนกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อการรักษาที่เหมาะสมนอกเหนือจาก Rai และ Binet staging system ที่ใช้กันมาแต่เดิม เช่น chromosomal abnormalities (+12, del(11q), del (13q), del (17p)), IGVH mutation status, และ CD38 และ ZAP-70 expression

การใช้ flow cytometry ตรวจ ZAP-70 expression มีข้อจำกัดทางด้านเทคนิคหลายอย่าง และไม่มี international standardization ทำให้ยังมีปัญหาเรื่องการแปลผล และการนำผลไปสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ทั้งนี้ NCCN guidelines version 4.2014 แนะนำให้ทำเฉพาะผู้ป่วยรายที่เข้าร่วมอยู่ใน clinical trial

นอกจาก prognostic markers ที่กล่าวมาแล้ว ในปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลของ marker ใหม่ ๆ ที่อาจใช้พยากรณ์โรคใน CLL ได้ เช่น CD49d, CD200 และอาจมีศักยภาพสำหรับพัฒนา targeted therapy นอกจากนี้ยังมีเทคนิคทางห้องปฏิบัติการใหม่ ๆ เช่น comparative genomic hybridization, genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms และ whole-exome หรือ whole-genome next-generation sequencing ซึ่งเริ่มมีการนำมาศึกษาในการใช้พยากรณ์โรคใน CLL กันอย่างกว้างขวางขึ้น อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปก่อนนำมาใช้จริง

3. Minimal residual disease for CLL

การพัฒนาการยาและการรักษาใหม่ ๆ หลายอย่าง ทำให้ผลการรักษา CLL ในปัจจุบันได้ผลดีขึ้นมาก การตรวจติดตามหลังการรักษาจึงเริ่มเข้ามามีบทบาท โดยการตรวจวัดปริมาณเซลล์มะเร็งจำนวนน้อย ๆ ที่อาจหลงเหลืออยู่ในร่างกายผู้ป่วยหลังการรักษา หรือ minimal residual disease (MRD) ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นจากหลายการศึกษาพบว่า MRD สามารถทำนาย outcome ได้ดีมาก และจะนำไปสู่การพัฒนาการรักษาแบบ risk-adapted treatment strategies อีกทั้งยังใช้เป็นเครื่องมือประเมินเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาแบบต่าง ๆ ได้อีกด้วย การตรวจวัดปริมาณ MRD สามารถตรวจได้ด้วยสองเทคนิคหลัก คือ quantitative flow cytometry และ quantitative PCR for IGVH อย่างไรก็ดีต้องเข้าใจว่าการตรวจวัด MRD เป็นงานที่ละเอียดหลายขั้นตอน ทำได้ยาก และเกิดความผิดพลาดได้ง่าย เพราะต้องตรวจหาเซลล์ปริมาณน้อย ๆ ระดับ 0.01-0.001% และการตรวจทั้งสองวิธีก็มีข้อดี ข้อเสีย และข้อจำกัด และยังไม่มี international standardization ทั้งทางด้านของเทคนิคการทำชนิดของสิ่งส่งตรวจ และระยะเวลาที่เหมาะสมในการประเมินผู้ป่วย ทำให้อาจมีปัญหาในการแปลผลและการนำผลที่ได้ไปใช้ใน clinical setting หรือการเปรียบเทียบผลระหว่าง clinical trial

ตารางที่ 3 Sensitivity ของแต่ละวิธีตรวจวัด MRD for CLL ที่มีใช้ในปัจจุบัน

Method	Sensitivity (lower limit of detection)
3-color Flow cytometry	1%
4-color Flow cytometry	0.01-0.001%
Consensus IGHV PCR	0.1%
ASO IGHV RQ-PCR	0.001%
Nested ASO IGHV PCR	0.0001%
Consensus IGHV PCR using HTS	0.0001%

สรุป

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทำให้มีการพัฒนาวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเกิดองค์ความรู้ใหม่ๆ ขึ้นอย่างมากมาย การนำองค์ความรู้มาประยุกต์ใช้ ต้องทำความเข้าใจกับข้อจำกัดของการทดสอบแต่ละอย่างให้ถี่ถ้วน และบูรณาการข้อมูลที่เกี่ยวข้องในทุกมิติ เพื่อให้สามารถนำมาใช้งานได้อย่างเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

References:

1. Chiorazzi, N. (2012). "Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 76-87.
2. Hallek, M., et al. (2008). "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines." Blood 111(12): 5446-5456.
3. Matutes, E., et al. (1994). "The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL." Leukemia 8(10): 1640-1645.
4. Morice, W. G., et al. (2008). "Predictive value of blood and bone marrow flow cytometry in B-cell lymphoma classification: comparative analysis of flow cytometry and tissue biopsy in 252 patients." Mayo Clin Proc 83(7): 776-785.
5. Oscier, D., et al. (2012). "Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia." British Journal of Haematology 159(5): 541-564.
6. Strati, P. and T. D. Shanafelt (2015). "Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification." Blood 126(4): 454-462.
7. Thompson, P. A. and W. G. Wierda (2016). "Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL." Blood 127(3): 279-286.

Review article

รศ.นพ. พีระพล วอง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma.

Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al.

Blood 2015; 125 (9): 1403-10.

บทนำ

มากกว่าร้อยละ 90 ของ primary central nervous system lymphoma (PCNSL) มีผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) อย่างไรก็ดีสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา DLBCL โดยทั่วไปไม่สามารถใช้ในการรักษา PCNSL ได้เนื่องจากตัวยาไม่สามารถผ่าน blood brain barrier จึงเป็นที่มาของการนำ high-dose methotrexate (HD-MTX) ซึ่งผ่าน blood brain barrier ได้ดี มาใช้เป็นยาหลักในสูตรการรักษาร่วมกับการใช้ leucovorin ซึ่งไม่ผ่าน blood brain barrier แต่ใช้ในการปกป้องไขกระดูก และอวัยวะภายในจากการทำลายของ HD-MTX โดยปล่อยให้ lymphoma cell ใน central nervous system (CNS) ถูกทำลาย กลยุทธ์ดังกล่าว ทั้งที่ใช้ร่วมกับ whole brain radiotherapy (WBRT) หรือไม่ใช้ WBRT ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น โดยมี median overall survival (OS) ตั้งแต่ 31 – 79 เดือน ตามแต่ละการศึกษา เทียบกับ 12 เดือน จากการใช้ WBRT เพียงอย่างเดียว

High-dose chemotherapy (HDT) ตามด้วย autologous stem cell transplant (ASCT) เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ได้รับความสนใจในการนำมาใช้เป็น consolidation therapy ใน PCNSL เนื่องจากมีระดับยาที่สูงพอในการแก้ปัญหาการดื้อยาที่เกิดจาก blood brain barrier โดยใช้กลยุทธ์เดียวกับการใช้ HD-MTX ร่วมกับ leucovorin โดยหลังให้ HDT เพื่อทำลาย lymphoma cell ใน CNS แล้ว จะต้องตามด้วย ASCT เพื่อทดแทนเซลล์ต้นกำเนิดไขกระดูกที่ถูกทำลายจาก HDT อย่างไรก็ดีจากการศึกษา phase II โดยกลุ่มของผู้เขียน ซึ่งใช้ induction therapy ด้วย HD-MTX ร่วมกับ cytarabine และใช้ HDT ประกอบด้วย carmustine (BCNU), etoposide, cytarabine และ melphalan (BEAM) ตามด้วย ASCT เป็น consolidation therapy ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยได้ event-free survival ที่ 3 ปี เพียงร้อยละ 25 และ OS ที่ 3 ปี เพียงร้อยละ 60 การศึกษาในครั้งนี้จึงเลือกใช้ induction therapy ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยใช้ rituximab, HD-MTX, procarbazine และ vincristine (R-MPV) ตามด้วย HDT ที่มีความสามารถในการทะลุผ่าน blood brain barrier ได้ดีขึ้น ประกอบด้วย thiotepa, busulfan และ cyclophosphamide (TBC) ตามด้วย ASCT เป็น consolidation therapy

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษา phase II แบบไปข้างหน้า ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ดำเนินการวิจัยระหว่าง มิถุนายน 2548 ถึง กันยายน 2554 ศึกษาผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma ในสมอง ซึ่งสามารถแสดงให้เห็นจากภาพ MRI และยืนยันการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจาก (1) cytology ของน้ำไขสันหลัง หรือพบ monoclonal lymphocyte population จาก flow cytometry (2) vitreous หรือ uvea biopsy หรือ (3) biopsy ของเนื้อสมอง โดยไม่พบหลักฐานของ systemic lymphoma โดยรวบรวมผู้ป่วยอายุระหว่าง 18 ถึง 72 ปี ผลการทดสอบ HIV ให้ผลลบ ไม่เคยได้เคมีบำบัด หรือฉายแสงรักษา PCNSL มาก่อน โดยไม่สนใจระดับ performance status

ให้ R-MPV เป็น induction chemotherapy (1 cycle = 14 วัน) ประกอบด้วย: day 1, rituximab 500 mg/m^2 IV; day 2, methotrexate 3.5 mg/m^2 IV (over 2 hours) และ vincristine 1.4 mg/m^2 IV (ไม่เกิน 2.8 mg) ให้ procarbazine 100 mg/m^2/day ระหว่าง day 2 ถึง day 8 เฉพาะ cycle ที่เป็นเลขคี่ ตรวจติดตามประเมินผลหลัง cycle ที่ 5 ผู้ป่วยที่มี progressive disease (PD) จะถูกนำออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้ complete response (CR) จะให้การรักษาต่อด้วย HDT ร่วมกับ ASCT ผู้ป่วยที่ได้ partial response (PR) หรือ stable disease (SD) จะได้รับ R-MPV อีก 2 cycle และให้การรักษาต่อด้วย HDT ร่วมกับ ASCT หากได้ PR/CR หรือถูกนำออกจากการศึกษาหากได้ PD/SD

การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจะทำหลัง R-MPV cycle ที่ 1 หรือ 2 หรือตามความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต่อด้วย HDT ร่วมกับ ASCT จะได้รับ TBC เป็น HDT ซึ่งประกอบด้วย thiotepa 250 mg/m^2 IV (day -9, -8, -7), busulfan 3.2 mg/m^2 IV (day -6, -5, -4) และ cyclophosphamide 60 mg/kg IV (day -3, -2) ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามด้วย MRI เป็นระยะ หลังสิ้นสุดการรักษาโดยไม่ได้รับ WBRT จนกว่าจะมี progression การศึกษาชิ้นนี้กำหนด primary end point คือ progression-free survival (PFS) ที่ 1 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมด ตั้งแต่เริ่มลงทะเบียนเข้าสู่การวิจัยจนถึง relapse, progression หรือเสียชีวิต

ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยที่สามารถประมวลผลได้ทั้งหมด 32 ราย median age 57 ปี (พิสัย 23-67 ปี) median Karnofsky performance status 80 (พิสัย 40-100) ผู้ป่วยทุกรายสามารถรับการรักษาด้วย R-MPV ได้ดีโดยไม่มี treatment-related death และไม่มีการหยุดการรักษาเนื่องจากทนพิษของยาไม่ไหว ภายหลังได้รับ R-MPV 5 cycle ผู้ป่วย 14 ราย ได้ CR/CRu ผู้ป่วย 16 ราย ได้ PR อีก 1 ราย มีการ progress ของโรคซึ่งต้องนำออกจากการศึกษา มีผู้ป่วย SD 1 ราย เนื่องจากได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งในสมองออกทั้งหมดก่อนการลงทะเบียนเข้าสู่งานวิจัย จึงไม่มีขนาดของก้อนมะเร็งให้สามารถตรวจวัดได้ ผู้ป่วยทั้งหมดที่ไม่ได้ CR/CRu ได้รับ R-MPV เพิ่มอีก 2 cycle มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้ CR/CRu จากการประเมินด้วยภาพ MRI แล้ว แต่ยังมีอาการหลงเหลือ ได้รับ R-MPV เพิ่มอีก 2 cycle เช่นกัน รวมผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ R-MPV เพิ่มอีก 2 cycle จำนวน 19 ราย ภายหลังได้รับ R-MPV 5 หรือ 7 cycle ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่สามารถตรวจวัดได้ (31 ราย) มีอัตราการตอบสนอง (CR, CRu, PR) ทั้งสิ้นร้อยละ 97 ข้อมูลอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการรักษาที่ระยะต่างๆ แสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 97) ที่ตอบสนองจาก induction therapy เข้าเกณฑ์การได้รับการรักษาต่อด้วย HDT ร่วมกับ ASCT แต่มีผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 81) ที่ได้รับการรักษาดังกล่าว ผู้ป่วย 2 ราย ปฏิเสธการรักษาต่อ อีก 3 ราย ไม่ได้รับการรักษาเนื่องจากความเห็นของแพทย์ที่ดูแล ทั้ง 5 ราย ถูกยุติการบันทึกผลความก้าวหน้า (censor) ณ จุดเวลาดังกล่าว ภายหลังการรักษาด้วย HDT ร่วมกับ ASCT มี transplant-related death 3 ราย

จากการประมวลผลข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 32 ราย ได้ PFS ที่ 1 ปี ร้อยละ 82 ไม่มีการเกิด progression ภายหลัง 2 ปี ดังนั้นจึงได้ PFS ที่ 2 ปี 3 ปี และ 5 ปี เท่ากัน เท่ากับร้อยละ 79 (Figure 1) โดย event ที่เกิดขึ้นได้แก่ toxic death จากการรักษา 3 ราย progression ระหว่างได้รับ R-MPV 1 ราย และ progression ภายหลัง HDT ร่วมกับ ASCT 2 ราย ได้ OS ที่ 1 ปี ร้อยละ 88 ไม่มีการเสียชีวิตภายหลัง 2 ปี ดังนั้นจึงได้ OS ที่ 2 ปี 3 ปี และ 5 ปี เท่ากัน เท่ากับ ร้อยละ 81 (Figure 2) หากทำการประมวลผลการรักษาของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี พบว่ามีแนวโน้มที่จะได้ผลการรักษาทั้ง PFS (P = 0.05) และ OS (P = 0.06) ที่ดีกว่าผู้ป่วยสูงอายุ โดยไม่พบผู้ป่วยที่มี progression หรือเสียชีวิต

วิจารณ์

ผลการรักษาที่ได้ในการศึกษาครั้งนี้ได้ผลดีกว่าผลการรักษา PCNSL ด้วย HD-MTX ร่วมกับ cytarabine และใช้ BEAM

เป็น HDT ตามด้วย ASCT โดยกลุ่มของผู้เขียนเอง เนื่องมาจากการใช้ induction therapy ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยได้อัตราการตอบสนองถึงร้อยละ 97 ทำให้สามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึง HDT ร่วมกับ ASCT (ร้อยละ 81) อีกทั้งยังช่วยลดจำนวนเซลล์มะเร็งให้เหลือน้อยที่สุดก่อนเข้าสู่ consolidation therapy (ร้อยละ 69 ได้ CR ก่อน HDT ร่วมกับ ASCT) แม้ว่าปัจจุบันยังไม่อาจสรุปได้ว่าประสิทธิภาพของ induction therapy ที่เพิ่มขึ้นเกิดจากการเพิ่ม rituximab เข้าไว้ในสูตรการรักษาก็ตาม นอกจากนี้การใช้ TBC เป็น consolidation therapy ในการศึกษาครั้งนี้ แม้ว่าจะมี toxicity ที่มากขึ้น (มี transplant-related death 3 ราย) แต่ให้ผลดีในการควบคุมโรคในระยะยาวได้ดี ทั้งนี้อาจเกี่ยวเนื่องจากระดับของยาใน CNS ที่สูงเมื่อเทียบกับ BEAM โดยในหลายการศึกษาที่ผ่านมา TBC ถูกนำมาใช้เนื่องจากผลการศึกษาใน recurrent PCNSL ได้ผลดี โดยในการศึกษาหนึ่งที่เป็น multicenter phase II ใน recurrent PCNSL ใช้ TBC ร่วมกับ ASCT ตามหลัง salvage chemotherapy ซึ่งประกอบด้วย cytarabine ร่วมกับ etoposide พบว่าในกลุ่มที่ได้ HDT ร่วมกับ ASCT (N = 27) ได้ PFS ถึง 41 เดือน ไม่พบ transplant-related death ที่น่าสนใจก็คือ มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองจาก salvage chemotherapy แต่ได้รับ TBC ร่วมกับ ASCT ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองจาก salvage chemotherapy แต่ไม่ได้รับ TBC ร่วมกับ ASCT (OS 9 เดือน เทียบกับ 5 เดือน ตามลำดับ) โดยสาเหตุหนึ่งอาจเป็นไปได้ว่าระดับยาที่ผ่าน blood brain barrier ของ salvage chemotherapy อาจไม่เพียงพอ ทำให้เกิด chemoresistance ซึ่งแก้ไขได้โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT

การรักษา PCNSL โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT นอกจากการศึกษาโดยกลุ่มของผู้เขียนแล้ว ที่ผ่านมายังมีอีกหลายการศึกษา อย่างไรก็ดีการเปรียบเทียบผลของแต่ละการศึกษาทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากได้รับ WBRT ร่วมด้วย การศึกษาชิ้นนี้จัดเป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ HDT ร่วมกับ ASCT มากที่สุดตั้งแต่เคยมีรายงานมา แต่ยังมีข้อจำกัดในการแปลผลของการศึกษาหลายประการ เช่น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้ยังถือว่าน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ HDT ร่วมกับ ASCT เป็นหลักในการรักษา PCNSL ในการศึกษาอื่นๆ นอกจากนี้การศึกษาชิ้นนี้ยังจัดทำโดยสถาบันการแพทย์เพียงแห่งเดียว ดังนั้นวิธีการรักษา PCNSL ในการศึกษานี้จึงยังคงต้องจัดให้เป็นวิธีการรักษาหนึ่งของ PCNSL ที่อยู่ในขั้นทดลอง โดยบทบาทของ HDT ร่วมกับ ASCT ใน PCNSL ยังคงต้องได้รับการพิสูจน์ให้ชัดเจนโดยใช้ randomized trial

Table 1. Response status after R-MPV and following transplant

	CR/CRu	PR	SD	PD
Response after 5 R-MPV cycles (N=32)	14 (44%)	16 (50%)	1* (3%)	1 (3%)
Best response to R-MPV induction chemotherapy (5 or 7 cycles) (N=32)	21 (66%)	9 (28%)	1* (3%)	1 (3%)
Pretransplant response status in the transplanted patients (N=26)	18 (69%)	7 (27%)	1* (4%)	0 (0)
Best response after transplant (N=26)	21 (81%)	3 (11%)	1* (4%)	1 (4%)

Figure 1. Progression-free survival, all patients (N = 32)

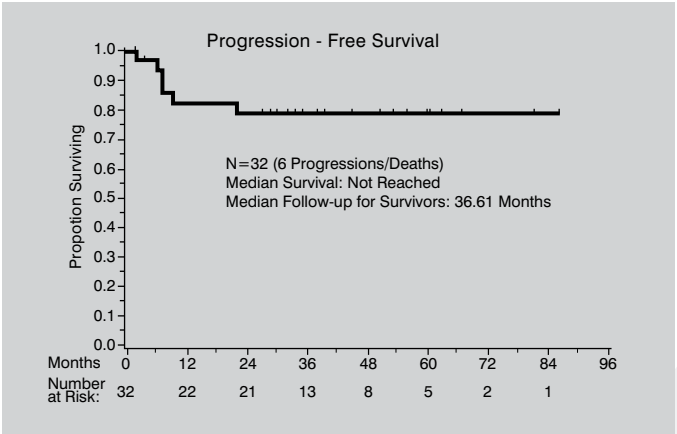
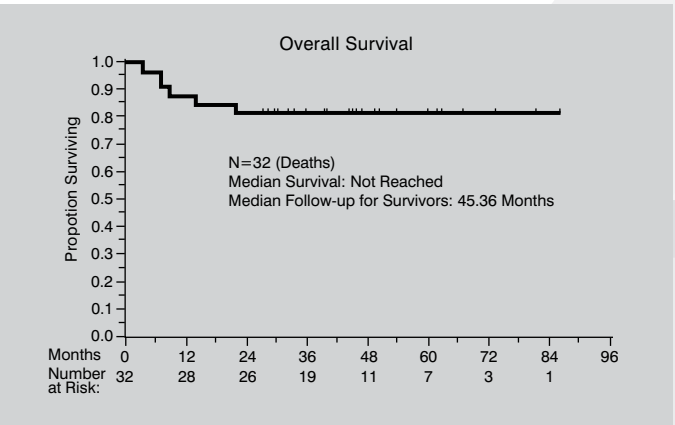


Figure 2. Overall survival, all patients (N = 32)



Interesting articles I

พญ. ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study

Martin Dreyling, Wojciech Jurczak, Mats Jerkeman, et al. Lancet 2016;387:770–8.

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ open label, multicenter, phase 3 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ibrutinib ขนาด 560 มก./วัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง และ temsirolimus ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 175 มก.วันที่ 1, 8, 15 ใน cycle ที่ 1 และ ขนาด 75 มก. วันที่ 1, 8, 15 ใน cycle ต่อไป ในผู้ป่วย relapsed/refractory mantle cell lymphoma จำนวน 139 คน (กลุ่ม ibrutinib) และ จำนวน 141 คน (กลุ่ม temsirolimus) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ibrutinib มี progression-free survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ temsirolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [14.6 เดือน (95% CI 10.4-ประมาณการไม่ได้) 6.2 เดือน (95% CI: 4.2-7.9), hazard ratio 0.43 [95% CI: 0.32-0.58) และ p <0.0001] ผู้ป่วยที่ได้รับ ibrutinib มีผลข้างเคียงจากยาในระดับตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไปน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ temsirolimus (ร้อยละ 68 ต่อ ร้อยละ 87) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ibrutinib หยุดการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ temsirolimus (ร้อยละ 6 ต่อ ร้อยละ 26) สำหรับผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ ibrutinib และ temsirolimus หยุดยา ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและปอดอักเสบตามลำดับ

โดยสรุป ibrutinib มีประสิทธิภาพเพิ่ม progression-free survival และ ผลข้างเคียงน้อยกว่า temsirolimus ในการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory mantle cell lymphoma

Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)

John P. Leonard, Sin-Ho Jung, Jeffrey Johnson, et al. J Clin Oncol 33:3635-40.

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา lenalidomide ร่วมกับ rituximab และ ยา lenalidomide ในผู้ป่วย follicular lymphoma ชนิดเป็นซ้ำ ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 46 รายที่ได้รับ lenalidomide ร่วมกับ rituximab และ ผู้ป่วยจำนวน 45 รายที่ได้รับ lenalidomide ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 63 ปี (พิสัย 34-89 ปี) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58 มีปัจจัยเสี่ยงตาม Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ชนิด intermediate หรือ high ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ lenalidomide และ lenalidomide ร่วมกับ rituximab มีผลข้างเคียงจากยาในระดับ grade 3-4 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.157) คือ ร้อยละ 58 (neutropenia ร้อยละ16 อ่อนเพลีย ร้อยละ 9 และ เส้นเลือดอุดตัน ร้อยละ 16) และ ร้อยละ 53 (neutropenia ร้อยละ 20 อ่อนเพลีย ร้อยละ 13 และ เส้นเลือดอุดตัน ร้อยละ 17)

ตามลำดับ โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ lenalidomide และ rituximab ร้อยละ 63 และกลุ่มที่ได้รับ lenalidomide ร้อยละ 36 ได้รับการรักษาครบทั้ง 12 cycle สำหรับผลการรักษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ LR มี overall response และ median time to progression ที่ดีกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ L อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 76 ต่อ ร้อยละ 53, p = 0.029 และ 2 ปี ต่อ 1.1 ปี, p = 0.0023 ตามลำดับ)

โดยสรุป lenalidomide และ rituximab มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย follicular lymphoma ที่เป็นซ้ำดีกว่า lenalidomide โดยที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกัน ซึ่งมีความเหมาะสมที่จะนำมาเป็น platform สำหรับการเพิ่มยา novel agent ตัวอื่นเข้าไปในการรักษา B-cell lymphoma ในอนาคตต่อไป

Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial

Mathias Rummel, Ulrich Kaiser, Christina Balser, et al. Lancet Oncol 2016;17:57-66.

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ randomized, non-inferiority, open label, multicenter, phase 3 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ bendamustine (90 มก./ม.^{2} วันที่ 1 และ 2) ร่วมกับ rituximab (375 มก./ม.^{2} วันที่ 1) และ fludarabine (25 มก./ม.^{2} วันที่ 1-3) ร่วมกับ rituximab (375 มก./ม^2 วันที่ 1) ทุก 28 วัน โดยให้สูงสุดไม่เกิน 6 cycle ในผู้ป่วย relapsed/refractory indolent และ mantle cell lymphomas ที่ไม่เคยดื้อต่อยา rituximab, bendamustine หรือ purine analogue มาก่อน โดยมี progression-free survival เป็น primary endpoint โดยมีผู้ป่วยจำนวน 116 คน ที่ได้รับ bendamustine และ rituximab และผู้ป่วยจำนวน 114 คน ที่ได้รับ fludarabine และ rituximab พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ bendamustine และ rituximab มี 1-year progression-free survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ fludarabine และ rituximab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [0.76 (95% CI 0.68-0.84) ต่อ 0.48 (95% CI: 0.39-0.58) non-inferiorityp <0.0001] ณ median follow-up ที่ 96 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ bendamustine และ rituximab มี median progression-free survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ fludarabine และ rituximab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [34.2 เดือน (95% CI 23.5-52.7) ต่อ 11.7 เดือน (8.0-16.1) ตามลำดับ โดยที่ hazard ratio [HR] = 0.54 [95% CI 0.38-0.72] และ log-rank test p<0.0001] สำหรับผลข้างเคียงจากการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

โดยสรุป bendamustine และ rituximab มีประสิทธิภาพดีกว่า fludarabine และ rituximab ในการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory indolent และ mantle cell lymphomas

Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle celllymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center

Dai Chihara, Chan Y. Cheah, Jason R. Westin, et al. Br J Haematol 2016;172:80-8.

งานวิจัยนี้เป็นการรายงานผลการรักษาในระยะยาวที่ 15 ปี ของการศึกษาแบบ phase 2 ของ hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin และ dexamethasone สลับกับ methotrexate และ cytarabine (R-HCVAD/MA) ในผู้ป่วย mantle cell lymphoma รายใหม่ ซึ่งพบว่า median failure-free survival (FFS) และ overall survival (OS) ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 4.8 ปี และ 10.7 ปี ตามลำดับ โดยที่ FFS จะเข้าสู่ plateau หลังจาก 10 ปี และ estimated 15-year FFS ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 30 และผู้ป่วยที่มี complete response หลัง 2 cycle จะมี a median FFS ที่ดี คือ 8.8 ปี มีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ที่อยู่ในระยะสงบแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML) สำหรับ 10-year cumulative incidence ของ MDS/AML คือ ร้อยละ 6.2 (95% CI: ร้อยละ 2.5-12.2)

โดยสรุป สูตร R-HCVAD/MA มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยใหม่ mantle cell lymphoma คือเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษามี OS มากกว่า 10 ปี และประมาณร้อยละ 33 ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี มี freedom from disease recurrence เกือบ 15 ปี

Interesting articles II

รศ.พ.อ.นพ.ต้นตนัย นำเบญจพล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1. *Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.*

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T and RESONATE-2 Investigators. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-37.

การศึกษา open-label, randomized phase 3 เพื่อเปรียบเทียบ ibrutinib กับ chlorambucil, ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีที่มี CLL หรือ small lymphocytic lymphoma (SLL) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน

primary end point คือ progression-free survival (PFS) เมื่อค่ากลางการติดตามที่ 18 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ibrutinib มี PFS มากกว่า chlorambucil (median, not reached vs. 18.9 months) และความเสี่ยงในการมี progression or death ลดลง 84% ในกลุ่ม ibrutinib เมื่อเปรียบเทียบกับ chlorambucil (hazard ratio, 0.16; P<0.001) กลุ่ม ibrutinib มี 2-year overall survival 98% เทียบกับ 85% ในกลุ่ม chlorambucil ทำให้ลดความเสี่ยงในการเสียงชีวิตลง 84% เทียบกับ chlorambucil (hazard ratio, 0.16; P=0.001) และกลุ่ม ibrutinib มีอัตราการตอบสนอง (overall response rate, ORR) สูงกว่า สูงกว่า chlorambucil (86% vs. 35%, P<0.001)

โดยสรุป ibrutinib มีประสิทธิภาพดีกว่า chlorambucil ในผู้ป่วย CLL/SLL ทั้ง PFS, OS และ ORR

2. *Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia.*

Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. N Engl J Med. 2016;374(4):323-32.

การยับยั้ง Bruton's tyrosine kinase (BTK) โดย ibrutinib แสดงให้เห็นถึงความก้าวหน้าในการรักษา chronic lymphocytic leukemia (CLL) แต่ ibrutinib ยังยับยั้ง kinase อื่นซึ่งอาจทำให้มีผลข้างเคียงและมี therapeutic index แคบลง Acalabrutinib (ACP-196) เป็น selective, irreversible BTK inhibitor ที่มีความจำเพาะต่อการยับยั้ง BYK โดยมุ่งหวังเพื่อเพิ่มความปลอดภัยและประสิทธิภาพให้ดีขึ้นกว่า BTK inhibitors รุ่นแรก

เป็นการศึกษา phase 1-2, multicenter study ในผู้ป่วย relapsed CLL เพื่อประเมินความปลอดภัย ประสิทธิภาพ pharmacokinetics และ pharmacodynamics

ยังไม่พบว่า acalabrutinib มี dose-limiting toxic effects ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดศีรษะ (43%) ถ่ายเหลว (39%) และน้ำหนักขึ้น (26%) ส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียง grade 1 or 2 Acalabrutinib ให้ overall response rate (ORR) 95% โดยมี partial response (PR) 85% และ PR with lymphocytosis 10%

ในผู้ที่มี chromosome 17p13.1 deletion (31% ของประชากรในการศึกษา) มี ORR 100%

โดยสรุป acalabrutinib มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษา relapsed CLL รวมถึงผู้ที่มี chromosome 17p 13.1 deletion

3. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma

Ruan J1, Martin P, Shah B, et al. N Engl J Med. 2015;373(19):1835-44.

การศึกษา multicenter, phase 2 ในผู้ป่วย mantle cell lymphoma (MCL) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน ด้วย lenalidmide ร่วมกับ rituximab ในช่วง induction และ maintenance โดยในช่วง induction lenalidomide no dose-limiting toxicity ขนาดยาจะเพิ่มเป็น 25 mg ต่อวัน ในรอบต่อไป ให้ในขนาด 20 mg ต่อวัน วันที่ 1-21 ทุกรอบ 28 วัน นาน 12 รอบการรักษา ส่วนในช่วง maintenance ให้ lenalidomide ในขนาด 15 mg ต่อวัน ส่วน rituximab ให้ทุกสัปดาห์จำนวน 4 สัปดาห์ จากนั้นให้รอบเว้นรอบจนกว่าจะมี disease progression Primary end point คือ overall response rate (ORR)

ผลข้างเคียง grade 3-4 ที่พบได้บ่อยคือ neutropenia (50%) ผื่น (29%) thrombocytopenia (13%) inflammatory syndrome ("tumor flare") (11%), anemia (11%) และ serum sickness (8%) ณ ที่ค่ากลางการติดตามที่ 30 เดือน R-Len ให้ ORR 92% (complete response 64%) 2-year progression-free survival 85% (95% CI, 67 to 94) และ 2-year overall survival 97% (95% CI, 79 to 99)

โดยสรุป การใช้ biologic therapy มีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วย MCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

4. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Blood. 2015;126(19):2186-92.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานพบได้ 30% โดยเฉพาะในผู้ใหญ่

การศึกษา prospective phase II ในการรักษา refractory HLH ที่ตอบสนองน้อยกว่า partial response หลังได้รับการรักษามาตรฐาน ด้วย liposomal doxorubicin ร่วมกับ etoposide และ methylprednisolone (doxorubicin-etoposide-methylprednisolone; DEP)

ผู้ป่วยจำนวน 63 คน รวมทั้ง lymphoma-associated HLH จำนวน 29 Epstein-Barr virus-associated HLH จำนวน 22 คน familial HLH จำนวน 4 คน และอีก 8 คน ที่ไม่ทราบสาเหตุก่อโรค complete response 27% และ partial response 49.2% ทำให้มี overall response 76.2% ผู้ที่ไม่ตอบสนองเสียชีวิตภายใน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวน 29 คน (59%) จากทั้งหมด 49 คนที่ตอบสนองต่อการรักษามีชีวิตรอดและสามารถให้การรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัด allogeneic stem cell transplantation และ splenectomy

โดยสรุป DEP มีประสิทธิภาพในการรักษา HLH ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

Case discussion I

พญ.สุลดา ภู่เกียรติ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ป่วยหญิงไทยรายแรกอายุ 74 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลีย มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ ร่วมกับมีน้ำหนักลดมาประมาณ 1 เดือน ตรวจร่างกายพบว่ามีไข้ 38.9°C และซีด ไม่พบตับม้ามโต หรือต่อมน้ำเหลืองโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC:WBC 5,950/μL (Differential count N63 L17 M10 atypical L3 Bands5 Myelocyte3) Hb 5.9 g/dL Platelet 103,000/μL, LDH 7,311 U/L, ESR 70, Alkaline phosphatase 108 U/L AST 126 U/L ALT 37 U/L albumin 2.69 mg/dL TB 0.7 mg/dL DB 0.3 mg/dL BUN 14 mg/dL Cr 0.6 mg/dL CT scan of the neck/chest/abdomen/pelvis ไม่พบความผิดปกติ ผลตรวจไขกระดูกพบ few atypical mononuclear cells ซึ่งย้อมติด CD20 อย่างชัดเจน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) และได้รับการรักษา ด้วย R-CHOP ภายหลังการรักษา อาการอ่อนเพลีย, ภาวะซีดและไข้ดีขึ้นจนเป็นปกติ หลังจากรักษาด้วยเคมีบำบัดครบ 6 cycles ผลเลือดเป็นปกติและผลตรวจไขกระดูกซ้ำไม่พบเซลล์ที่ผิดปกติ

ผู้ป่วยหญิงรายที่ 2 อายุ 65 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุ อ่อนเพลียทานอาหารได้น้อยและมีเหงื่อออกตอนกลางคืนร่วมกับมีขาทั้งสองข้างอ่อนแรงมากขึ้นมา 3 อาทิตย์ ตรวจร่างกายเบื้องต้นไม่พบความผิดปกตินอกจาก motor weakness of both lower limb grade 4/5 และซีด ตรวจ CBC WBC 5,510/μL (Differential count normal) Hb 7.2 g/dL Platelet 257,000/μL, LDH 1,047 U/L, Ferritin 35766 ng/mL, albumin 1.59 mg/dL ผลการตรวจไขกระดูกไม่พบหลักฐานในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง MRI of the brain พบ confluent T2/FLAIR hyperintensity in central pons with sparing of periphery suggestive of central pontine myelinolysis CT scan of the neck/chest/abdomen and pelvis ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต แต่พบตับโตเล็กน้อย การทำ Random skin biopsy บริเวณต้นขาทั้งสองข้างและหน้าท้องพบเซลล์มะเร็งที่ย้อมติด CD20, BCL-6, BCL-2, MUM-1, Ki-67 (85%) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็น Intravascular large B-cell lymphoma และได้เริ่มการรักษาด้วย R-CHOP หลังให้ R-CHOP รอบแรก ผู้ป่วยเกิดภาวะ hypoxemia การตรวจเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ diffuse pulmonary hemorrhage ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการได้ Rituximab และได้รับการรักษาประคับประคองจนอาการดีขึ้น หลังจากการให้ยาครบ 2 รอบ พบว่าผลเลือดกลับเป็นปกติ และ MRI of the brain มีการลดลงของ restricted diffusion บริเวณ central pontine lesion

Figure 1A MRI T1 sag at diagnosis
1B MRI T1 sag after 2 cycles of R-CHOP

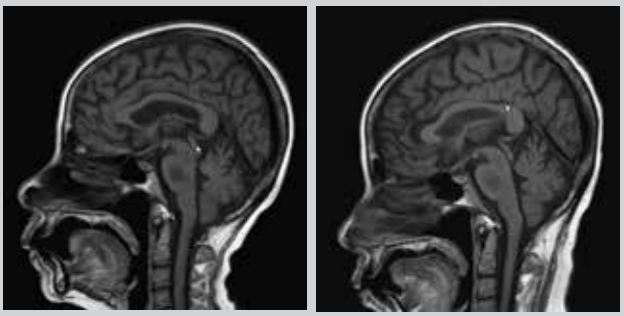


Figure 2A MRI T2 axial at diagnosis
2B MRI T2 axial after 2 cycles of R-CHOP

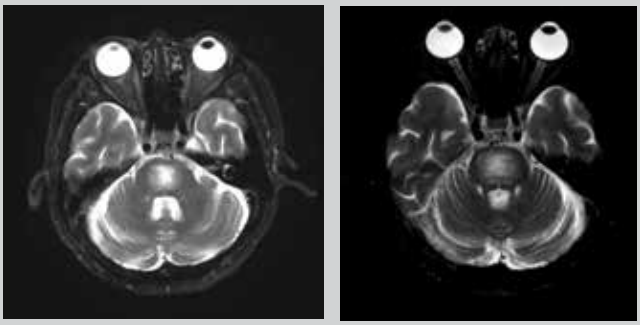
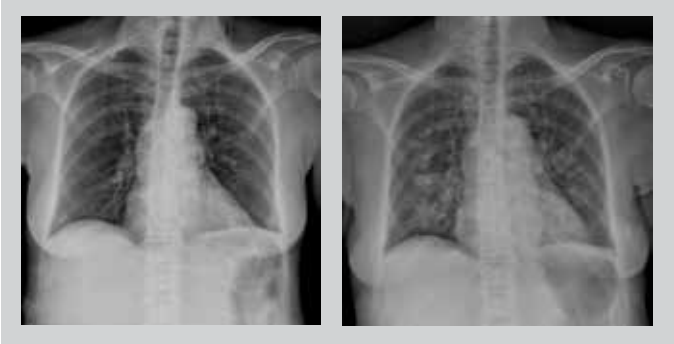


Figure 3A Chest x-ray at diagnosis
3B Chest x-ray 1 day after start R-CHOP



Intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL) มีรายงานครั้งแรกในปีค.ศ.1959 โดย Pfleger and Tappeiner โดยเป็นที่รู้จักในชื่อ “Angiotropic large cell lymphoma” หรือ “Malignant angioendotheliomatosis”[1] IVLBCL เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่พบได้ไม่บ่อยนัก พบในผู้ใหญ่ ช่วงอายุเฉลี่ยประมาณ 67 ปี พบในเพศหญิงและเพศชายเท่า ๆ กัน ผู้ป่วยมักไม่มีต่อมน้ำเหลืองหรือตับม้ามโต เพราะเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้จะมีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวจำเพาะอยู่ในเส้นเลือดขนาดเล็กและขนาดกลางเท่านั้น ผู้ป่วยอาจมาด้วยการที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น ไข้ไม่ทราบสาเหตุ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรืออาการของระบบอวัยวะต่าง ๆ ทำงานผิดปกติ โดยเป็นผลจากการที่มีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองไปอุดตันในเส้นเลือดรูปแบบของอาการทางคลินิกที่พบสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 รูปแบบหลักคือ Western form ซึ่งมักมาด้วยอาการทางระบบประสาทและผิวหนัง และ Asian form ที่ผู้ป่วยมักจะ มาด้วยอาการของระบบต่าง ๆ ล้มเหลว ตับม้ามโต มีความผิดปกติของเม็ดเลือดหรือมี ภาวะ hemophagocytic syndrome (Table 1) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่มี B symptoms และเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมักแพร่กระจายไปที่ extranodal sites เช่น ไขกระดูก ตับ ม้าม ปอด ผิวหนัง ระบบประสาท และส่วนน้อย อาจพบเซลล์ผิดปกติได้ในกระแสเลือด การดำเนินโรคของ IVLBCL ไม่ดี แต่มีผู้ป่วย กลุ่มหนึ่งที่มีโรคจำกัดอยู่แต่บริเวณผิวหนัง (cutaneous variant) ซึ่งพบประมาณ 26% ของ Western form นั้นมี การดำเนินโรคดี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และมีจำนวนเกร็ดเลือดปกติ[2]

Table 1. Comparison of site of diseases and laboratory findings between Asian and Western IVLBCL[3]

	Ferreri et al	Murase et al	P
B symptoms, %	55	76	.018
Sites of disease, %			
Bone marrow	32	75	<.001
Spleen	26	67	<.001
Liver	26	55	.003
Peripheral blood	5	24	.012
Central nervous system	39	27	.171
Skin	39	15	.002
Lymph node	11	11	>.999
Laboratory findings, %			
Anemia	63	78	.075
Thrombocytopenia	29	76	<.001
Serum LDH, high	86	93	.278
Hypoalbuminemia	18	84	<.001

การที่เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเจริญเติบโตอยู่จำเพาะในเส้นเลือดนั้น มีสมมติฐานว่าอาจเกิดจากการขาด adhesion molecules เช่น CD11a, CD29 (β1-integrin) และ CD54 (ICAM-1) ที่สำคัญในกลไก lymphocyte homing และ transvascular migration[4]

อาการทางระบบประสาทที่พบได้ IVLBCL พบได้หลากหลายแบบ แต่พบได้ไม่บ่อยนัก เช่น alteration of consciousness, seizure, tremor, disorientation, peripheral neuropathy ซึ่งอาจเกิดจากเซลล์มะเร็งทำให้การไหลเวียนของเลือดใน micro-circulation ของระบบประสาทแย่ลง CT scan สมองมักปกติ ส่วน MRI สมอง อาจไม่พบความผิดปกติเช่นกัน แต่มีรายงานว่าความผิดปกติที่พบจาก MRI brain ในผู้ป่วย IVLBCL อาจมีได้ถึง 5 แบบ; (1) infarct-like lesions, (2) non-specific white matter lesions, (3) meningeal enhancement, (4) mass-like lesions, (5) hyperintense lesions in the pons on T2WI[5] รอยโรคที่ผิวหนังพบได้หลากหลายรูปแบบ เช่นกัน เช่น painful indurate erythema eruption, violaceous plaque, ulcerated nodule, cellulitis, generalized telangiectasia[2]

การวินิจฉัยโรคอาศัยการตรวจพบเซลล์ผิดปกติ (large lymphoma cells) ในเส้นเลือดขนาดเล็กหรือขนาดกลางทางจุลกายวิภาค ซึ่งอาจได้มาจากการตรวจชิ้นเนื้อผิวหนังซึ่งมีรอยโรคหรือสุ่มตรวจผิวหนังที่ปกติ การตรวจไขกระดูกหรือการตรวจชิ้นเนื้อจากอวัยวะ อื่นที่มีการทำงานผิดปกติที่คาดว่าเกิดจากเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีการศึกษาพบว่าการทำ random skin biopsy (RSB)[6] มีประโยชน์และมีความไวสูงในการวินิจฉัย IVLBCL เมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจไขกระดูก[7] โดยการทำ skin biopsy นั้นควรตัดให้ได้ ระดับลึกถึง hypodermic adipose tissue ซึ่งจะพบเซลล์มะเร็งอยู่ใน small vessels and capillaries ได้มากกว่าในระดับ dermic tissue ส่วนการตรวจไขกระดูกนั้น การวินิจฉัยโรคจาก bone marrow trephine biopsy จะต้องเห็นเซลล์มะเร็งอยู่ใน sinusoid ของไขกระดูก แต่มีผลลบลวงค่อนข้างมาก การใช้ Flow cytometry analysis อาจช่วยให้วินิจฉัยโรคได้มากขึ้น โดยเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองจะ express B-cell antigens (CD20, CD79a) ส่วน CD5 และ CD10 พบได้ 38% และ 13% ตามลำดับ และส่วนใหญ่มี expression ของ MUM-1 (95%) และ Bcl-2 (91%) ด้วย[3] เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองน่าจะมีต้นกำเนิดจาก postgerminal center เพราะพบว่ามี somatic mutations ของ immunoglobulin heavy chain variable region (IgVH) gene[8] ส่วนความผิดปกติของ chromosome มีรายงานความ ผิดปกติของ chromosome 1, 6, และ 18[9]

การแบ่งระยะของโรค (Staging) นั้นอาศัยการตรวจร่างกาย การตรวจเลือด และการตรวจทางรังสีคล้ายคลึงกับ diffuse large B-cell lymphoma ทั่วไป (Table 2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ แม้จะไม่เฉพาะเจาะจงต่อโรค IVLBCL แต่อาจบอกเป็นนัยถึงโรค IVLBCL เช่น high LDH, elevated beta-2 microglobulin, elevated ESR or CRP, hypoalbuminemia, and altered renal, liver or thyroid function[2,10] ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจัดอยู่ใน stage IV มีเพียงส่วนน้อยที่จัดอยู่ใน stage IE ตาม Ann Arbor staging system เพราะ ผู้ป่วยส่วนมากมี disseminated disease ซึ่งจะเห็นได้จากการที่ RSB ตรวจพบเซลล์มะเร็งทั้งที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของผิวหนังแต่อย่างใด

มีรายงานว่าการใช้ Positron emission tomography (PET) scan อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคตั้งแต่เนิ่นๆ ทั้งยังช่วยใช้เป็นแนวทาง ในการเลือกบริเวณหรืออวัยวะที่ควรจะส่งตรวจชิ้นเนื้ออีกด้วย[11,12] โดยลักษณะของ FDG uptake ที่พบได้บ่อยคือ diffuse accumulation ใน bilateral lung field และ bilateral renal cortex และแบบ multiple accumulation ที่กระดูกส่วนต่างๆ[13] ซึ่งอาจเป็นเพราะทั้งปอดและไตนั้นมีเส้นเลือดฝอยและเส้นเลือดขนาดเล็กอยู่เป็นจำนวนมาก ผลการชันสูตรและตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IVLBCL นั้นพบ involvement ของ lymphoma ที่ปอดและไตได้บ่อย และ PET scan ยังมีประโยชน์ในการช่วยติดตามผลการรักษาด้วย แต่ PET scan ยังมีข้อจำกัดในการตรวจหา CNS involvement และสามารถให้ลบผลลวงได้[14] ฉะนั้นการแปลผล PET scan ควรทำด้วยความรอบคอบและควรเลือกส่งตรวจในบางรายที่จำเป็นเท่านั้น

Table 2. Staging work-up suggestion from International concensus meeting on IVLBCL[15]

Physical examination
Routine blood studies
Peripheral blood smear
Contrasted total body computerized tomography scan
Contrasted whole brain magnetic resonance imaging
Cerebrospinal fluid cytology and biochemical examination
Bone marrow biopsy
FDG-positron emission tomography (only investigational role)

ในอดีต Anthracycline-based chemotherapy เป็นการรักษาหลัก โดยมี response rate 50-60%[10] และ 3-year overall survival 32%[16] ปัจจุบันพบว่าการให้ Rituximab ร่วมกับ Anthracycline-based chemotherapy ทำให้ complete response rate เพิ่มขึ้นถึง 82-90% ใน Asian and Western form จากการศึกษา ของ Shimada และคณะ พบว่า 2-year progression free survival (PFS) และ 2-year overall survival (OS) สูงขึ้น (56% vs. 66% และ 27% vs. 46% ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย chemotherapy เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Ferreri และคณะ ที่พบว่า 3-year PFS (89% vs. 35%) และ 3-year OS (89% vs. 38%) ดีขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยให้ rituximab ร่วมกับ chemotherapy[10,17] ส่วนการให้ CNS-oriented therapy แม้จะยังไม่มีแนวทางในการรักษาชัดเจน แต่จาก retrospective analysis ผู้ป่วย IVLBCL 109 ราย โดย Shimada และคณะ[18] พบว่ามีผู้ป่วย ประมาณ 25% ที่มี CNS involvement ตั้งแต่วินิจฉัยโรคแรกเริ่ม และความเสี่ยงที่จะเกิด CNS relapse ที่ 3 ปี มีถึง 25% โดยระยะเวลา ตั้งแต่วินิจฉัยโรคจนถึงเกิด CNS relapse นั้นสั้นกว่าในผู้ป่วยที่มี CNS involvement มาก่อน แต่ความเสี่ยงในการเกิด CNS relapse นั้น ไม่แตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย chemotherapy อย่างเดียวหรือ chemotherapy ร่วมกับ rituximab การพยากรณ์โรค หลังจากที่มี CNS relapse ไม่ดีนัก แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่ไม่ได้มี CNS involvement มาก่อน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ferreri และคณะที่พบว่าใน rituximab era ผู้ป่วยที่ relapse นั้น ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมี CNS relapse[19] ดังนั้นการให้ยาที่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ เช่น Methotrexate หรือ Cytarabine ร่วมกับการรักษามาตรฐานด้วย rituximab plus chemotherapy อาจทำให้ผลการรักษาดียิ่งขึ้น และอัตราการเกิด CNS relapse ลดน้อยลง[20,21]

ผลข้างเคียงรุนแรงที่เกิดจากการให้ Rituximab infusion เช่น hypotension, hypoxemia, chills, fever นั้นพบได้ประมาณ 29% โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย IVLBCL แบบ Asian form[10,22,23] แต่พบได้ไม่บ่อยนักใน Western form[17] ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วยเหล่านี้มี tumor burden ค่อนข้างมาก และอาจมีภาวะ Hemophagocytosis ร่วมด้วย การให้ Rituximab ที่มี high efficacy และ high concentration ใน small vessels ทำให้มีการทำลายเซลล์มะเร็งอย่างรวดเร็วและมีการหลั่ง inflammatory cytokines (เช่น TNF-α, IL-6) เพิ่มขึ้น ก่อให้เกิดอาการของ systemic inflammatory response syndrome หรือ เกิด acute respiratory distress syndrome และเซลล์มะเร็งอาจอุดตัน

เส้นเลือด ทำให้มี vascular wall damage และเพิ่ม vascular permeability นำไปสู่ความเสี่ยงของการมีเลือดออกง่ายขึ้น ดังนั้น หากผู้ป่วยมี tumor burden มาก อาจพิจารณาให้ Rituximab หลังจากที่ให้ chemotherapy ไปแล้ว 3-4 วัน เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียง

Intravascular large B-cell lymphoma เป็น extranodal large B-cell lymphoma ที่พบได้น้อย และมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ การวินิจฉัยโรคทำได้ยาก ต้องอาศัยอาการทางคลินิกที่ทำให้สงสัยว่าจะเป็นโรค ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากภาวะหรือโรคอื่นๆ และการตรวจชิ้นเนื้อที่พบเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ express B-cell antigens การพยากรณ์ของโรคไม่ดีนัก แต่การรักษาด้วย Rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy ทำให้การดำเนินโรคดีขึ้นมากและผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรค และมีอัตราการรอดชีวิตที่ดี ยิ่งขึ้น แต่การรักษาด้วย Rituximab นั้นต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวังเพื่อลดผลข้างเคียงที่รุนแรง ซึ่งอาจเกิดจากการให้ยาด้วย

Reference.

1. Pfleger L, Tappeiner J. [On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis?]. Hautarzt 1959;10:359-63.
2. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. Br J Haematol 2004;127:173-83.
3. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. Blood 2007;109: 478-85.
4. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. Hum Pathol 2000;31:220-6.
5. Yamamoto A, Kikuchi Y, Homma K, O'Uchi T, Furui S. Characteristics of intravascular large B-cell lymphoma on cerebral MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:292-6.
6. Maekawa T, Komine M, Murata S, Fukushima N, Ohtsuki M. Random skin biopsy of patients with intravascular large B-cell lymphoma associated with thrombocytopenia and coagulation abnormalities: proposal of a modified biopsy method. J Dermatol 2015;42:318-21.
7. Matsue K, Asada N, Odawara J, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. Ann Hematol 2011;90:417-21.
8. Kanda M, Suzumiya J, Ohshima K, et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain gene variable region of intravascular large B-cell lymphoma. Virchows Arch 2001;439:540-6.
9. Tsukadaira A, Okubo Y, Ogasawara H, et al. Chromosomal aberrations in intravascular lymphomatosis. Am J Clin Oncol 2002;25:178-81.
10. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. J Clin Oncol 2008;26:3189-95.
11. Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. Am J Hematol 2004;76:236-9.
12. Colavolpe C, Ebbo M, Trousse D, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature. Hematol Oncol 2015;33:99-109.

13. Miura Y, Tsudo M. Fluorodeoxyglucose-PET/CT for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc 2010;85:e56-7.
14. Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Int J Hematol 2008;88:149-53.
15. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an internationalconsensus meeting. J Clin Oncol 2007;25:3168-73.
16. Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. Ann Oncol 2004;15:1215-21.
17. Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2008;143:253-7.
18. Shimada K, Murase T, Matsue K, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. Cancer Sci 2010;101:1480-6.
19. Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S, et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? J Clin Oncol 2008;26:5134-6; author reply 6-7.
20. Nakazato T, Suzuki K, Mihara A, Sanada Y, Yoshida S, Kakimoto T. [Intravascular large B-cell lymphoma with pontine involvement successfully treated with R-hyper-CVAD/R-MTX-Ara-C regimen]. Rinsho Ketsueki 2010;51:148-52.
21. Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with pontine involvement successfully treated with R-CHOP therapy and intrathecal administration: a case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014;7:3363-9.
22. Wu SJ, Chou WC, Ko BS, Tien HF. Severe pulmonary complications after initial treatment with Rituximab for the Asian-variant of intravascular lymphoma. Haematologica 2007;92:141-2.
23. Ganguly S. Acute intracerebral hemorrhage in intravascular lymphoma: a serious infusion related adverse event of rituximab. Am J Clin Oncol 2007;30:211-2.

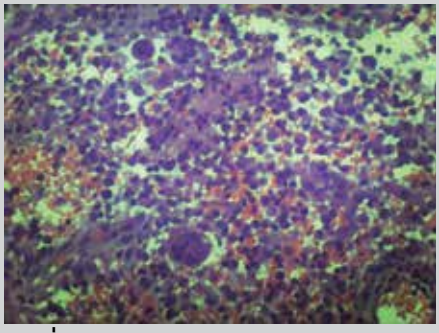
Case discussion II

พญ อโนธี สุระวงษ์

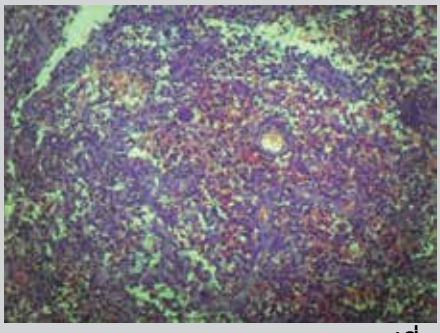
แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ผู้ป่วยชายอายุ17ปี มาโรงพยาบาลด้วยคลำได้ก้อนที่ศีรษะซีกขวา 3 เดือน ขนาดลูกมะนาว ไม่เจ็บที่ก้อน ผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่มีเบื่ออาหารและน้ำหนักลด ตรวจร่างกายพบก้อนที่ศีรษะซีกขวาขนาด 3-4 ซม. (mass size 3-4 cms at Rt parietal area) ECOG =0 คลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตที่ใดอีก ส่วนตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลชิ้นเนื้อ (scalp mass) พบ atypical mononuclear cell infiltration with scattered multinucleated giant cells (รูปที่1, 2) ย้อม immunohistochemistry(IHC) พบติด CD1a, Langerin, S-100 และไม่ติด C-kit, CD34, lysozyme MPO, LCA, CD15, CD61, และ CD138



รูปที่1



รูปที่2

ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ศีรษะพบ An enhancing mass (about 4x2.1x2.5 cm in AP-T-V axis) at right scalp-parietal bone with associated well-defined round right parietal bone destruction (about 1.8 cm in diameter)

ผลการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตตับม้ามขนาดปกติ

ผลตรวจไขกระดูก ไม่พบมะเร็งลุกลามในไขกระดูก

สรุปผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Lagerhans cell histiocytosis (LCH stage I) เนื่องจากย้อมติด CD1a, Langerin และ S-100 มีลักษณะโรคเป็น Single system disease (SS-LCH) ซึ่งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้ต้องแยกวินิจฉัยกับ plasma cell neoplasm และ myeloid sarcoma ซึ่งผู้ป่วยจะมาด้วยมีก้อนที่ศีรษะได้เหมือนกัน จะแยกกันโดย ตรวจพบผลบวก CD138 ใน plasma cell neoplasm และผลบวก MPO ใน myeloid sarcoma

อุบัติการณ์ในการเกิด LCH พบมากในเด็กและวัยรุ่นจนถึงผู้ใหญ่อายุน้อย มีอุบัติการณ์ต่ำ ประมาณ 1 รายต่อเด็ก 200,000-2,000,000 ต่อปีเท่านั้น พบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง ส่วนใหญ่มีอายุ 2-3 ปี[1]

ผู้ป่วยรายนี้พยากรณ์โรคที่ดี โดยอาศัยลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อายุมากกว่า 2 ปี จำนวนอวัยวะที่เกิดโรคที่อวัยวะเดียวและไม่มีการทำงานผิดปกติของอวัยวะที่เป็นโรค[2]

กลุ่มโรค **Histiocytosis** มีอาการทางคลินิกดังแสดงในตารางที่1

Class	Cellular Characteristic of the lesion	Pathophysiologic Mechanism
Class I:Langerhans cell histiocytosis(LCH)	Langerhans cell ขนาดใหญ่ มี nucleus รูปไข่หรือรูปไต ตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอนพบ Birbeck granule ที่ผิวเซลล์มีโปรตีน S100 และ CD1a, มักจะมีเซลล์ eosinophils ปนด้วย บางครั้งพบ multinucleated giant cell ด้วย	Langerhans cells ซึ่งเป็น antigen presenting cells ถูกกระตุ้นด้วยปฏิกิริยาทาง immune (และอาจติดเชื้อไวรัสด้วย) ทำให้มีการแบ่งตัวเจริญเติบโตมาก แต่ร่างกายควบคุมไม่ได้
class II: • Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) • Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL)	Reactive macrophage หรือ histiocyte ที่กินเม็ดเลือดแดง (erythrophagocytosis) เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดเข้าไปใน cytoplasm	Histiocytes ถูกกระตุ้นด้วย antigen (FEL) หรือเชื้อโรค (IAHS) จึงกินเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดอื่นๆ อาจจะเพราะมี antigen ชนิดแปลกปลอมไปเกาะที่ผิวเม็ดเลือดแดงหรือเพราะมีการสร้าง Lymphokines มากเกินไปกระตุ้น macrophage
Class III: • Malignant histiocytosis • Acute monocytic leukemia • True histiocytic lymphoma	เซลล์มะเร็งที่เจริญเติบโต แพร่กระจาย มีลักษณะเป็นตัวอ่อนของ histiocyte/macrophage	เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนโดยไม่มีการแก่ตัว (differentiation) และร่างกายควบคุมไม่ได้

การรักษา

ยังไม่มีการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Multisystem-LCH (MS-LCH) ส่วนผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม Single system LCH (SS-LCH) ซึ่งไม่มีอาการ โรคอาจค่อยๆ หายไปได้เอง มีการใช้ยาสูตรมาตรฐานสำหรับกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เป็น LCH ซึ่งใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน คือ vinblastine ร่วมกับ prednisolone พบว่ามีภาวะการที่ยากดไขกระดูก (myelosuppressive) และมีผลข้างเคียงของยาสเตียร์รอยด์ มากกว่าในเด็ก มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 58 รายที่เป็น Bone LCH พบว่าได้ประโยชน์จากการใช้ยา cytarabine ตัวเดียว เมื่อเทียบกับ vinblastine ร่วมกับ prednisolone หรือ cladribine ซึ่งดีกว่าทั้งในแง่การตอบสนองและผลข้างเคียงจากยา[3] ดังนั้นทาง

อเมริกาเหนือจึงนิยมใช้ยาตัวเดียว ได้แก่ cytarabine, etoposide หรือ cladribine [4] อย่างไรก็ตามในหลายศูนย์ในยุโรปก็ยังใช้ vinblastine ร่วมกับ prednisolone เป็นหลัก ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการในระบบอื่นร่วมด้วยเช่น ผิวหนัง จะมีการใช้ยาร่วมกันได้แก่ Methotrexate, etoposide, azathioprine และ thalidomide[4] ในกลุ่มที่มีโรคที่ก้าวร้าวรุนแรงซึ่งพบได้น้อยมากจะใช้ยาสูตร MACOP-B (Methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, and bleomycin)

ในกลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปสมองการใช้ร่วมกันระหว่าง cladribine และ cytarabine อาจจะได้ประโยชน์เพราะยาทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถซึมผ่าน blood brain barrier ได้ดี[5] และนอกจากนี้ยังมีการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก (RIC-HSCT) ได้สำเร็จในผู้ป่วยที่โรครุนแรง แต่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป[6]

นอกจากการรักษาโดยใช้ยาเคมีดังที่กล่าวมา ปัจจุบันได้มีการใช้ยาเฉพาะเป้า (Targeted therapies) โดยการใช้ยากลุ่ม BRAF inhibitor (vemurafenib) เนื่องจากมีการค้นพบว่าการเกิดโรค LCH นั้นเกิดจากการมีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF-V600E ดังนั้นการใช้ยากลุ่มนี้เพื่อยับยั้งยีนดังกล่าวก็จะทำให้การรักษาได้ผลดี จากการศึกษาของ Haroche และคณะ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย 8 ราย (refractory BRAF mutated)ที่ใช้ vemurafenib มีการตอบสนองที่ดี median survival 10 เดือน(10-16เดือน)[7]

สรุปการรักษาของผู้ป่วยรายนี้ ผู้ป่วยเป็นกลุ่ม Low risk LCH (single system) แต่มี skull lesion มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยา systemic chemotherapy ผู้ป่วยได้รับรักษาโดยใช้ยา vinblastine ร่วมกับ prednisolone ตาม LCH III study protocol 24 สัปดาห์ (Phase I Induction, Phase II Induction II, Phase III Continuation treatment) ประเมินโรคหลังรักษาได้ CR ตอนนี้ผู้ป่วยสบายดี ภายหลังการรักษาครบไปแล้ว 4 เดือนยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ

เอกสารอ้างอิง

1. Lanzkowsky P. Histiocytosis syndromes. In: Manual of pediatric hematology and oncology.2nd ed. New York: Churchill Livingstone 1995;493-511.
2. Lahey ME. Prognostic factors in histiocytosis X. Am J Pediatr Hematol Onco 1981;3:57-60.
3. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClaim KL. Optimal therpy for adult with Lang erhans bone lesions. PLoS.2012;7(8):e43257.
4. Girschikofsky M, Arico' M, Castillo D, et al. Management of adult patient with Lamgerhans cell histiocytosis: recommendation from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis.2013;8:72.
5. McClaim KL: drug therapy for the treatment of Langerhanscell histiocytosis. Expert opin Pharmacother. 2005;6(14):2435-2441.
6. Ingram W, Desai SR, Gibbs JS, Mufti G. Reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic transplantation in an adult with Langerhans cell histiocytosis and thrombocytopenia with absent radii. Bone Marrow Transplant. 2006;37(7):713-715.
7. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustain efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol. 2015;33(5):411-418.

Q and A

นพ. วีระศักดิ์ นาวารวงศ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำถาม: ในการรักษาผู้ป่วย follicular lymphoma นั้นระยะเวลาที่เกิดการคืนกลับของโรคนับจากได้รับการวินิจฉัยโรคนั้นมีความสำคัญต่อการรักษาโรคนี้หรือไม่อย่างไร?

ตอบ: ในปัจจุบันการรักษาโรค follicular lymphoma (FL) ได้ก้าวหน้าไปอย่างมาก ทำให้ผลลัพธ์การรักษาในด้าน event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS) และ overall survival (OS) ของผู้ป่วย FL ดีขึ้นอย่างมาก[1-5] แม้กระนั้นก็ยังพบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเหล่านี้ก็เกิด progression of disease (POD) ใน 2 ปี[5-9] แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วยการ maintenance ด้วยยา rituximab แล้วก็ตาม[5,9] จากการที่อุบัติการณ์ของกลุ่มโรคที่คืนกลับในระยะแรกๆ นั้นค่อนข้างคงที่ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีชีววิทยาของโรคที่แตกต่างกันอันอาจจะได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ที่แตกต่างออกไป[5]

จากการศึกษาการเกิด progression of disease (POD) ใน 2 ปี ในผู้ป่วยจำนวน 588 ราย[5] ที่ได้รับการรักษาด้วย Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisolone (R-CHOP) ซึ่งในจำนวนนี้ร้อยละ 62 เป็น FL grade 1 หรือ 2 ร้อยละ 44 เป็น high-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index scores (FLIPI) หลังจากได้รับการรักษาและติดตามผลการรักษาพบว่า 110 ราย (19%) มีการคืนกลับของโรคใน 24 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัย มีการคัดออกบางส่วน ที่เหลือถือเป็นกลุ่มอ้างอิง 420 ราย (76%) ซึ่งไม่พบว่ามีการคืนกลับของโรคภายใน 24 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัย ในผู้ป่วย 110 รายที่จัดอยู่ในกลุ่ม early POD มี อายุเฉลี่ย 58 ปี ร้อยละ 65 เป็นผู้ชาย ร้อยละ 66 เป็น low-grade FL grade 1 หรือ 2 ผู้ป่วยในกลุ่ม early POD จะเป็นกลุ่มที่มี high-risk FLIPI score มากกว่ากลุ่มอ้างอิง จากการวิเคราะห์ logistic regression analysis พบว่า Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), B symptoms, เพศชาย ระดับ lactate dehydrogenase ที่สูง ระยะโรคอยู่ในขั้น 3 หรือ 4 จะสัมพันธ์กับ early POD เมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 7 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม early POD จะมี OS ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 50 เทียบกับกลุ่มที่ไม่มี early POD เท่ากับร้อยละ 90 การวิเคราะห์ unadjusted Cox regression analysis พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มี early POD จะมี OS ลดลงอย่างมาก hazard ratio (HR) เท่ากับ 7.17 (95% CI, 4.83-10.65) เทียบกับกลุ่มอ้างอิง เมื่อปรับตาม FLIPI score พบว่า early POD จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจะมี HR 6.44 (95% CI, 4.33-9.58) ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับ R-CVP และ R-Flu มีความเสี่ยงต่อการที่โรคจะเป็นมากขึ้น (progressive disease)และทำให้ overall survival ที่แย่ลงนั้นไม่ต่างกัน[5]

จากการศึกษาวิเคราะห์ OS ในผู้ป่วย FL ที่ได้รับการรักษาในแต่ละยุค ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2503 ถึง 2546 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนทั้งหมด 1334 ราย จะมีระยะเวลา median OS 13.6 ปี และแยกวิเคราะห์ พบว่าในปีพ.ศ. 2530-2539 เป็นยุคที่ 3 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีที่แรงขึ้นและมีการใช้ยา purine analogs ในการรักษา มีระยะเวลา median OS 18.4 ปี และในปี พ.ศ. 2540 ถึง 2546 เป็นยุคที่ 4 ที่ผู้ป่วยได้รับยา Rituximab ยังไม่สามารถคำนวณ median OS ได้ และ OS ที่ 10 ปีในยุค 3 และ 4 เท่ากับ ร้อยละ 68 และ 73 ตามลำดับ[10] แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีการคืนกลับของโรคใน 24 เดือนนั้นถือว่าเป็นกลุ่มที่อาจจะมีคุณสมบัติที่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วย FL ทั่วไป จำเป็นที่จะต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ

การกำหนดระยะเวลาการคืนกลับของโรคภายใน 2 ปีนั้นก็เนื่องจากในการศึกษาพบว่ากราฟประเมินความเสี่ยงแสดงให้เห็นว่า ความเสี่ยงของ POD ในผู้ป่วยที่ได้รับ R-CHOP จะสูงสุดใน 2 ปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรค และเป็นจุดยุติที่สำคัญที่ให้ค่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เกิด POD ที่ความสอดคล้องกัน (consistency) และสามารถเกิดผลซ้ำ (reproducibility) ดังนั้นข้อมูล early POD ใน 2 ปี เหล่านี้อาจจะมีประโยชน์ในการพิจารณาให้การรักษาด้วยยา second-line ที่มีความแรงมากขึ้น อาจจะตามด้วยการทำ autologous stem cell transplantation (ASCT) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และค่านี้อาจจะใช้เป็นจุดยุติตัวแทน (surrogate

end point) และอาจจะใช้เป็นตัวเลือกใหม่แทน PFS และ OS ในการเป็นจุดยุติปฐมภูมิ (primary end point) ในผู้ป่วย FL ที่ได้รับการรักษาด้วย first-line chemoimmunotherapy[5] และได้มีการนำ 2-year EFS มาใช้เป็นจุดยุติในผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย immunochemotherapy ที่มี EFS ที่ 24 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัยจะมีผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีมาก โดยจะมี OS ที่เท่ากับประชากรทั่วไป[5,11]

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง circulating immune cells และองค์ประกอบของสิ่งแวดล้อมจุลภาคของเซลล์มะเร็งกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย FL ไม่ว่าจะเป็น absolute lymphocyte count ที่สูงขึ้นในระยะที่ได้รับการวินิจฉัยจะมี PFS ที่นานขึ้น[12-14] ในขณะเดียวกัน absolute monocyte count ที่เพิ่มสูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่[14-15] นอกจากนี้การประเมินทางพันธุศาสตร์ของเซลล์มะเร็งในชิ้นเนื้อของผู้ป่วย FL ยังพบข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคนี้ จาก oligonucleotide arrays พบว่า expression ของ cyclin B1, CDC2, CDKN3A, CKS1B, ANP32 E, and KIAA0101 จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี[17,19] ตลอดจนการศึกษา mutation ที่ epigenetic regulators เช่น EZH2, CREBBP, EP300, และ MLL2 ยีนที่เกี่ยวข้องกับ transcriptions factor เช่น OCT2, IRF8, EBF1, และ PAX5 รวมถึงการศึกษาถึงยีนที่ควบคุม cell cycle เช่น CDKN2A และ TP53 ด้วยเป็นต้น[14] สำหรับการศึกษาสิ่งแวดล้อมจุลภาค (microenvironment) ใน FL พบว่ามีความสำคัญด้านการพยากรณ์โรคและมีผลต่ออัตราการรอดชีวิต เช่น immune response 2 signature ประกอบด้วยยีนที่ express โดย dendritic cells และ macrophages จะมีพยากรณ์โรคที่แย่[5,16] หรือการเปลี่ยนแปลงของยีนทางพันธุกรรม เช่น การเพิ่มขึ้นหรือหายไปของโครโมโซม หรือ มีการ rearrangement ของ P53 หรือ MYC มีความเกี่ยวพันธ์กับผลการรักษาที่แย่ใน FL[5,17,18] การศึกษาว่ากลุ่มผู้ป่วย FL ที่มี early POD มีความผิดปกติเหล่านี้หรือไม่ อาจจะช่วยให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้นหากรักษาด้วยยากลุ่ม targeted therapy ใหม่ ๆ[5]

ดังนั้นความเข้าใจถึงการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างการพบความผิดปกติดังกล่าวกับชีววิทยาตลอดจนการพยากรณ์โรคของโรค FL จะสามารถแยกผู้ป่วยที่คาดว่าจะเกิด early POD จากผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี อันจะนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่ ๆ เจาะจงที่ตัวกำหนดทางชีววิทยาและพันธุศาสตร์ (genetic และ biologic determinants) ต่อการเจริญเติบโตและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็ง ในการศึกษาถึงการตอบสนองด้าน immunologic และ inflammatory นี้ ตลอดจน ความผิดปกติทางด้านพันธุศาสตร์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจจะทำให้เราสามารถที่จะบอกถึงผู้ป่วย FL ที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้อันจะนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้แตกต่างกันออกไป แม้ว่าการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงแล้วตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดหลังจากที่โรคสงบจากยาเคมีบำบัดจะไม่ได้ผลลัพธ์ในด้านอัตราการรอดชีวิตที่ดีในผู้ป่วย FL ทั่วไปแต่อาจจะได้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็เป็นได้[14, 20]

Reference

1. Liu Q, et al. J Clin Oncol 2006;24:1582-1589,
2. Fisher RI, et al. J Clin Oncol 2005;23: 8447-8452,
3. Swenson WT, et al. J Clin Oncol 2005;23:5019-5026,
4. Tan D, et al. Blood 2013;122:981-987
5. Casulo C, et al. J Clin Oncol. 2015;33:2516-22
6. Federico M, et al. J Clin Oncol 2013;31:1506-1513,
7. Rummel MJ, et al. Lancet 2013;381:1203-1210
8. Press OW, et al. J Clin Oncol 2013;31:314-320,
9. Salles G, et al. Lancet 2011;377:42-51
10. Tan D, et al. Blood 2013;122:981-987
11. Maurer MJ, et al. J Clin Oncol 2014;32:1066-1073
12. Siddiqui M, et al. Br J Haematol 2006;134:596-601
13. Behl D, et al. Br J Haematol 2007;137:409-415
14. Jacobson CA, et al. J Clin Oncol. 2015;33:2489-91
15. Marcheselli L, et al. Br J Haematol 2015;169:544-551
16. Dave SS, et al. N Engl J Med 2004;351:2159-2169
17. Cheung KJ, et al. Blood 2009;113:137-148
18. O'Shea D, et al. Blood 2008;112:3126-3129
19. Björck E, et al. Blood 2005;105:2908-2915
20. Al Khabori M, et al. J Natl Cancer Inst 2012;104:18-28

The Thai Lymphoma Study Group
The Thai Society of Hematology

กองบรรณาธิการจุลสาร

กองบรรณาธิการจุลสารประธาน:

ศ.นพ.ธานินทร์ อินทรกำธรชัย

หัวหน้ากองบรรณาธิการ:

รศ.นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

กองบรรณาธิการ:

- ศ.เกียรติคุณ พญ.ถนอมศรี ศรีชัยกุล
- ศ.คลินิกพญ.บุญสม ชัยมงคล
- รศ.นพ.สุภร จันท์จารุณี
- รศ.นพ.อานุภาพ เลขะกุล
- ศ.นพ.พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์
- ผศ.พญ.จิตติมา ศิริจิระชัย
- รศ.พญ.นงลักษณ์ คณิตทรัพย์
- พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา
- พญ.ไปรยา รุจิโรจน์จินดากุล
- นพ.ธวัชชัย สุวรรณบรรณ
- ผศ.นพ.กานดิษฐ์ ประยงค์รัตน์
- รศ.พ.อ.นพ.ต้นตนัย นำเบญจพล
- นพ.ธวัชชัย พงศ์พฤฒิพันธ์
- ผศ.พญ.จันทนา รักแผน
- ผศ.พญ.นารี วรรณิสสรม
- ศ.นพ.สัญญา สุขพณิชนันท์
- รศ.พ.อ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์
- รศ.พ.อ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล
- ผศ.นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล
- ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง
- ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
- นพ.อาจรบ คูหาภินันทน์
- พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์
- พญ.รัชนิศ พรวิภาวี
- นพ.สมชาย วงศ์ขันตี
- พญ.ปณิสินี ลวสุต
- รศ.นพ.ธรรมธร อาศนะเสน
- ผศ.นพ.พีระพล วอง
- ผศ.นพ.ธัญญพงษ์ ณ นคร