The Thai Lymphoma Study Group
TLSG
The Thai Society of Hematology

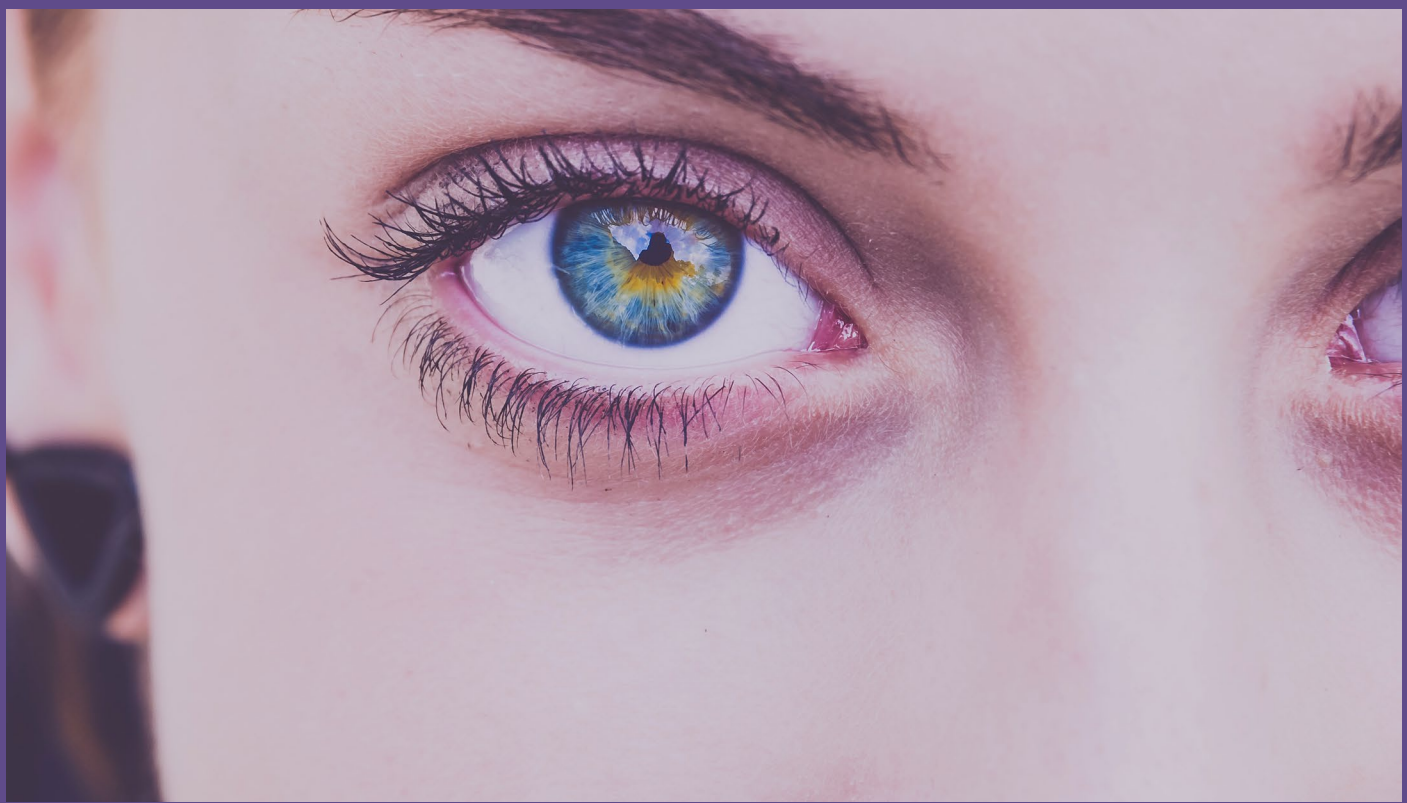
LYMPHOMA NEWSLETTER

ฉบับที่ 4 : ตุลาคม 2560

สารจากหัวหน้ากองบรรณาธิการ

รศ.นพ. วีระศักดิ์ นาวารวงศ์
หัวหน้ากองบรรณาธิการ

จุลสาร Lymphoma Newsletter ที่อยู่ในมือท่านนี้เป็น ฉบับที่ 4 ประจำปี พ.ศ. 2560 ในฉบับนี้มีหัวข้อที่น่าสนใจหลายๆ เรื่อง เริ่มจาก Pathology forum นพ.ณฤทธิ สุกไสว ได้ทบทวนเรื่อง Nodal marginal zone lymphoma ในส่วนของ Review article พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ พญ.ภัคทิพา ภัทรโกศล และนพ.สิทธาคม ผู้สันติได้ทบทวนเนื้อหาของเรื่อง GOYA Trial เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ Obinutuzumab กับ Rituximab ร่วมกับ Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine และ Prednisolone ในผู้ป่วย Diffuse Large B cell lymphoma ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนสำหรับ Interesting article I พญ.ลัลธริมา ภู่พัฒน์ ได้สรุปเนื้อหาของบทความหลายๆ บทความที่น่าสนใจมาให้ท่านได้อ่าน และ Interesting article II นพ.ธวัชชัย สุวรรณบรรณ ได้สรุปเนื้อหาของบทความอีกหลายเรื่องที่น่าสนใจเช่นกัน ตามด้วย case discussion I นพ.พีระพล วอง ได้นำเสนอรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจมาก เป็นผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ที่ได้รับการรักษาด้วย RCHOP แล้วมีปัญหาแทรกซ้อนจากการรักษาเกิดภาวะ hypogammaglobulinemia จากการยา rituximab เกิดปัญหาการติดเชื้อฉกฉวยโอกาสตามมาหลายชนิด และใน case discussion II นพ.ทนงศักดิ์ สุวรรณเทน และ นพ.สมชาย วงศ์ขันตี ได้นำเสนอรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ เป็นผู้ป่วย Anaplastic large cell lymphoma (ALK positive) ที่พบก้อนขนาดใหญ่ที่ห้องหัวใจ และมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเป็นจำนวนมาก หวังว่าท่านสมาชิกของชมรมคงจะได้รับความรู้จากเรื่องราวต่างๆ ที่บรรจุใน Newsletter ฉบับนี้ หากท่านมีข้อเสนอแนะใดๆ สามารถเขียนติดต่อมาที่ email address: tlsg.info@gmail.com



PATHOLOGY FORUM

นพ.ณฤทธิ สุกไสว
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Nodal marginal zone lymphoma: Brief review

Introduction:

Nodal marginal zone lymphoma (NMZL) is a rare lymphoid neoplasm, accounting for 1.5-1.8% of all lymphomas. Median age is 50-60 years old, with no gender preponderance. Approximately 20-24% of the cases show association with hepatitis C virus according to some literatures. There are changing of terminology from the past. In 1986, Sheibani, et al initiated Monocytoid B-cell lymphoma, while in 1987, Cousar, et al introduced name parafollicular lymphoma.

Definition:

NMZL is a primary nodal B-cell lymphoma without splenic or extranodal lesion.

Site of involvement:

NMZL primarily involves lymph node, and may uncommonly involve bone marrow or peripheral blood.

Key clinical features:

Majority of the cases is asymptomatic. Localized or generalized lymphadenopathy can be seen. The commonly involved regions are head and neck, paraaortic or abdomen. Thorough clinical investigation should be done to exclude extranodal or splenic site. Sometimes, suspected NMZL really is an involvement by extranodal or spenic marginal zone lymphoma. Some autoimmune disease, such as Hashimoto's disease, can lead to extranodal marginal zone lymphoma with extensive nodal involvement.

Morphology:

Cell of origin is marginal zone B-cell. Multiple patterns are described including diffuse (75% of cases), interfollicular (14%), nodular (10%), parafollicular (4%). Some authors also note some patterns including splenic type, MALT type, floral type or DLBCL+MALT type.

NMZL usually shows heterogeneous cellular component. Four cellular features can be seen, including centrocyte-like cells, monocytoid cell, plasmacyte-like cells and large cells.

Immunohistochemical study:

NMZL expresses pan B-cell markers, BCL-2, CD43(20-75%). Although they are usually non-reactive with CD5, CD23, CD10, BCL-6, cyclinD1, there are some reports of rare positivity to these markers. Thus, correlation with morphology is highly recommended. Interpretation of immunohistochemistry with care is also a must do. Initial recommended panel is CD20, CD3, Ki-67 CD21, CD23, CD5, CD43, CD10, CyclinD1, BCL2, and BCL6, at least. Some new positive stains are also available, including MNDA and IRTA-1.

Differential diagnoses:

NMZL and its differential diagnoses

Morphology/IHC/etc.	NMZL	LPL	EMZL	FL	CLL/SLL
Plasmacytoid differentiation	+	++	+	-/+	-/+
Lymph node sinuses effaced	+	-	+	+	+
Paraprotein spike	-	+	-	-	-*
Dutcher bodies	-/+	+	+/-	-	-
Monocytoid cells	+	-	++	-/+	-/+
CD43	+	+	+	-	+
CD5	-*	-*	-*	-*	+
IgD	+/-	-	-	+/-	+
CD23	-	-	-	-/+	+
BCL6/CD10	-	-	-	+	-
MYD88 L265P mutation	-*	+	-	-	-*

* Case reports,

NMZL= nodal marginal zone lymphoma, LPL = lymphoplasmacytic lymphoma, EMZL = extranodal marginal zone lymphoma, FL = follicular lymphoma, CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Adapted from table 21-3, hematopathology, Jaffe, E, et al., second edition, 2017, chapter 21.

As we all know, scattered large cells can be seen in various kind of indolent lymphoma, including NMZL. From literatures, these cells show no clinical significant. However, when large cells form sheet, it should be counted as large cell transformation.

Molecular and genetic aberrations:

Rearrangement of immunoglobulin gene are usually observed. The rest cytogenetic abnormalities are not unique, including trisomy 3, 18 or 7.

Conclusion:

Please keep in mind that NMZL is a diagnosis of exclusion. Other small cell lymphomas, or even, extranodal or splenic marginal zone lymphoma, have to be searched for before giving diagnosis of NMZL. Interpretation of immunohistochemical study needs to be performed with care.

REVIEW ARTICLE

รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์
พญ.ภัคทิพา ภัทรโกศล
นพ.สิทธาคม ผู้สันติ
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ Obinutuzumab กับ Rituximab ร่วมกับ Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine และ Prednisolone ในผู้ป่วย Diffuse Large B cell lymphoma ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน [GOYA Trial]

Vitolo U, Trneny M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al J Clin Oncol. 2017;35:3529-3537.

บทนำ

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin ที่พบบ่อยที่สุด ปัจจุบันการรักษามาตรฐานในกลุ่มที่เป็นระยะลุกลาม (Advanced stage) ประกอบด้วย Rituximab (R) ซึ่งเป็น anti-CD20 monoclonal antibody ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine และ Prednisolone) จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ [Complete response rate (CR) and unconfirmed CR] อยู่ที่ร้อยละ 76 และอัตราการปลอดโรคที่ 2 ปี (2 year failure free survival) อยู่ที่ร้อยละ 77 ถึงแม้ว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานนี้จะสามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้ แต่พบว่ายังมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 ถึง 40 ไม่ได้ตอบสนองแบบสมบูรณ์หรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ และการรักษาแบบ Salvage therapy ยังให้ผลการรักษาที่ไม่ดี

Obinutuzumab (Gazyva;G) เป็น Type II anti CD-20 monoclonal antibody ที่ถูกออกแบบให้มีความสามารถในการกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านวิธี Direct cell death induction และ Antibody-dependent cellular cytotoxicity ซึ่งมีประสิทธิภาพเหนือกว่า Rituximab จากการศึกษาในระยะสามในกลุ่มผู้ป่วย Chronic lymphocytic leukemia (CLL11) หรือ Follicular lymphoma (GALLIUM) พบว่า Obinutuzumab มีประสิทธิภาพดีกว่า Rituximab และยังมีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลการตอบสนองที่ดีจากการให้ G monotherapy หรือ G-CHOP ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีความรุนแรงจากการวิจัยดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้ที่มีชื่อว่า GOYA โดยมีจุดประสงค์เพื่อต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ G-CHOP กับ R-CHOP ในผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

วิธีการศึกษา

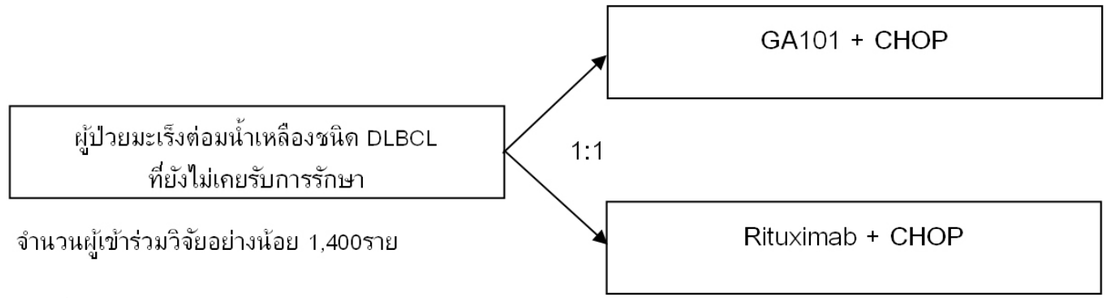
กลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ ประกอบไปด้วย

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ CD 20-positive DLBCL
3. รอยโรคที่สามารถวัดขนาดแบบ Bidimension ได้จากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ตั้งแต่ 1 รอยโรค
4. ระดับ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status อยู่ที่ 0 ถึง 2
5. ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ค่าการทำงานของตับและไต อยู่ในเกณฑ์ปกติ
6. ค่า Left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
7. ค่า International Prognostic Index (IPI) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการขออนุญาตเพื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัยด้วยสมัครใจ

แบบแผนการวิจัยและการรักษา

GOYA เป็นการศึกษาระหว่างสถาบันแบบสุ่มเปิดระยะสามโดยทดลองแบ่งผู้ป่วยด้วยการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกผู้ป่วยจะได้รับ G ขนาด 1,000 mg IV ใน วันที่ 18 และ 15 ของรอบที่ 1 และวันที่ 1 ในรอบที่ 2 ถึง 8 หรือ R ขนาด 375 mg/m^2 IV ในวันที่ 1 ของรอบที่ 1 ถึง 8 ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP จำนวน 6 ถึง 8 รอบ (Cyclophosphamide ขนาด 750 mg/m^2 IV ในวันที่ 1; Doxorubicin 50 mg/m^2 IV on day 1; vincristine ขนาด 1.4 mg/m^2 IV ในวันที่ 1, โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 2 mg และ prednisolone 100 mg per day orally ในวันที่ 1 ถึง 5) หากผู้ป่วยได้เคมีบำบัดสูตร CHOP 6 ครั้ง จะให้ G เป็น monotherapy ต่อในรอบที่ 7 ถึง 8 สำหรับการรักษาด้วยรังสีรักษา ในกรณีที่มีรอยโรคขนาดใหญ่หรือโรคนอกต่อมน้ำเหลืองสามารถทำภายใน 8 สัปดาห์ หลังจากได้รับ antibody รอบสุดท้าย และหลังจากรับการรักษาจบโดยสมบูรณ์



รูปภาพที่ 1 แผนผังแสดงแบบแผนการวิจัยโดยสังเขป

Stratification

- จำนวนรอบของการให้เคมีบำบัดชนิด CHOP ที่วางแผนไว้ (6 หรือ 8)
- International prognostic score
- ขอบเขตของการศึกษา (Region of study conduct)
- ชนิดของจุดตั้งต้นของเซลล์ (Cell of origin)

GA101

1,000 mg ในวันที่ 1, 8, และ 15 ของรอบที่ 1 และ วันที่ 1 ของรอบที่ 2-8 ทุก 21 วัน

Rituximab

375 mg/m^2 ในวันที่ 1 ของรอบที่ 1-8 ทุก 21 วัน

จุดประสงค์ของการศึกษาและการประเมินผลการรักษา

จุดประสงค์การศึกษาหลัก (Primary end point) คือ อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (Progression free survival) ส่วนจุดประสงค์การศึกษารอง (Secondary end point) ประกอบด้วย อัตราการอยู่รอดโดยรวม (Overall survival), อัตราการอยู่รอดโดยปลอดเหตุการณ์ (Event free survival), อัตราการตอบสนองโดยรวม (CR rate) , ระยะเวลาการตอบสนอง และความปลอดภัยจากการใช้ยา

นอกจากนี้อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (Progression free survival) ได้นำไปวิเคราะห์แยกตามชนิดของจุดตั้งต้นของเซลล์ (Cell of origin) โดยวิธี Gene expression profiling ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือกลุ่ม Germinal center B cell-like (GCB) กลุ่ม Activated B cell-like (ABC) และกลุ่มที่ไม่สามารถจำแนกได้

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาวัดจากอาการทางคลินิกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวินิจฉัยด้วย CT หรือ PET-CT โดยอิงจากเกณฑ์การตอบสนองตาม Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma ซึ่งทำการประเมินที่ 4 ถึง 6 สัปดาห์ ด้วย CT และ 6 ถึง 8 สัปดาห์ด้วย FDG-PET หลังจากการรักษาครั้งสุดท้าย

การประเมินผลด้านความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้น จะมีการบันทึกรายละเอียดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง (Serious adverse events) โดยรวมความผิดปกติที่ตรวจพบจากห้องปฏิบัติการ สัญญาณชีพและการตรวจร่างกาย นอกจากนั้นเหตุการณ์ดังกล่าวจะถูกจัดแบ่งตามความรุนแรง โดยอิงจากเกณฑ์การนิยามตาม National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ขนาดตัวอย่าง (Sample size) คำนวนโดยกำหนดให้ใช้ตัวเลข 25% ของการลดความเสี่ยงในการดำเนินโรค การกลับมาเป็นซ้ำ และการเสียชีวิต เปรียบเทียบกันระหว่าง G-CHOP กับ R-CHOP โดยค่า Hazard ratio ของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบอยู่ที่ 0.75 โดยมี Two-sided alpha level ที่ 0.05 และ Power ที่ 80% งานวิจัยนี้อนุญาตให้มีอัตราสูญออก (Dropout rate) ที่ร้อยละ 5 ดังนั้นจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องมีทั้งสิ้นอย่างน้อย 1400 ราย ในเวลา 3 ปีเพื่อให้เหตุการณ์ของการอยู่รอดโดยโรคสงบเป็นไปตามเป้าหมายที่จำนวน 405 ครั้ง

การประเมินประสิทธิผลใช้การวิเคราะห์ประชาการแบบ Intention to treat ประชากรที่ใช้ในการวิเคราะห์ความปลอดภัย คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา การเปรียบเทียบ

อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ ใช้ Log-rank test ที่มี Two-sided alpha level อยู่ที่ 0.05 การประเมินแนวโน้มอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบในแต่ละกลุ่มใช้วิธีการของ Kaplan-Meier การประเมินผลกระทบของการรักษา ใช้ Hazard ratio โดยการวิเคราะห์ด้วยวิธี Cox proportional hazards regression ที่มีค่าความน่าเชื่อถือที่ 95%

คณะกรรมการติดตามข้อมูลทำการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยที่การวิเคราะห์ผลอย่างเป็นทางการจำนวน 3 ระยะ ส่วนการวิเคราะห์กลุ่มย่อย จะประเมินผลกระทบต่ออัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบของลักษณะพื้นฐานของประชากร รวมถึง ชนิดของเซลล์ตั้งต้นด้วย

ผลการศึกษา

ลักษณะพื้นฐานของประชากรและการรักษา

ระหว่างเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2011 ถึง เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2016 ผู้ป่วยจำนวน 1,418 คนถูกสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับ G-CHOP จำนวน 706 คน และ กลุ่มที่ได้ R-CHOP จำนวน 712 คน โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 1,188 คน ที่ได้รับการรักษาจนครบ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ G-CHOP จำนวน 587 คน และกลุ่ม R-CHOP จำนวน 601 คน ขณะที่เหตุผลหลักในการยุติการรักษาด้วย Antibody คือ ผลข้างเคียง ซึ่งพบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ G-CHOP

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมีลักษณะใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา ข้อมูลด้าน cell of origin มีเพียง 933 คน และเมื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่ม พบว่ามีความใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม

ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาในทั้ง 2 กลุ่ม เท่ากับ 25.3 สัปดาห์ ขนาดความเข้มข้นยาที่มากกว่าร้อยละ 90 (Dose intensity) พบว่าในกลุ่ม G-CHOP คิดเป็นร้อยละ 95.3 และกลุ่ม R-CHOP คิดเป็นร้อยละ 99 การหยุดยาAntibody นั้นพบในกลุ่ม G-CHOP บ่อยกว่าโดยกลุ่มที่ได้รับยาช้าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน ในกลุ่ม G-CHOP พบได้ร้อยละ 34.9 และ R-CHOP พบได้ร้อยละ 30 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาช้ามากกว่า 7 วัน ในกลุ่ม G-CHOP คิดเป็นร้อยละ 13 และ R-CHOP ร้อยละ 9

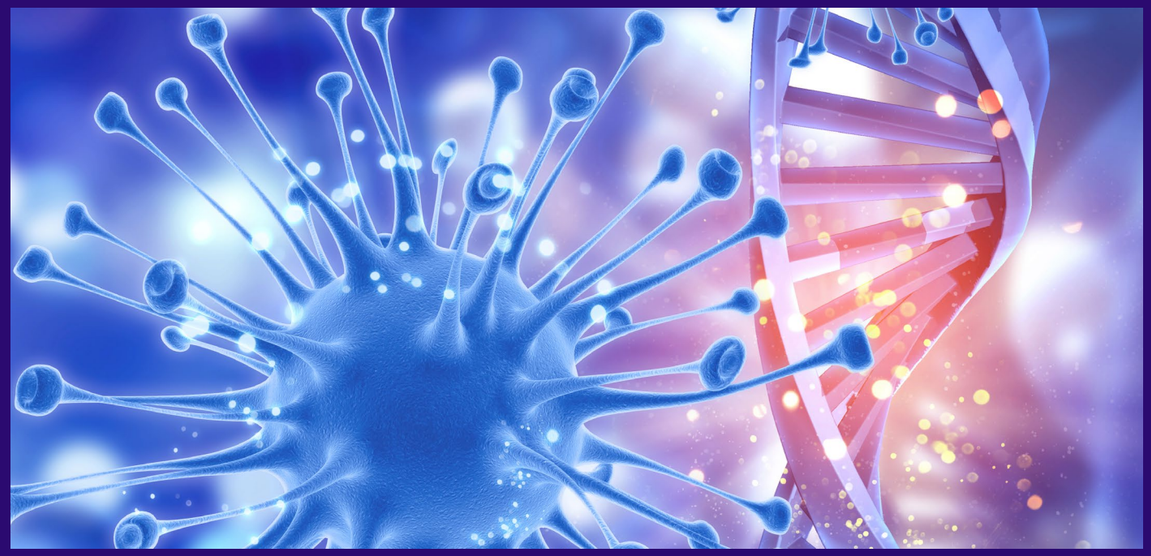
นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยจำนวน 103 คน โดยแบ่งเป็น G-CHOP 49 คน และ R-CHOP 54 คนได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นนอกเหนือจากที่วางแผนการรักษาไว้ก่อนโรคจะดำเนินมากขึ้น

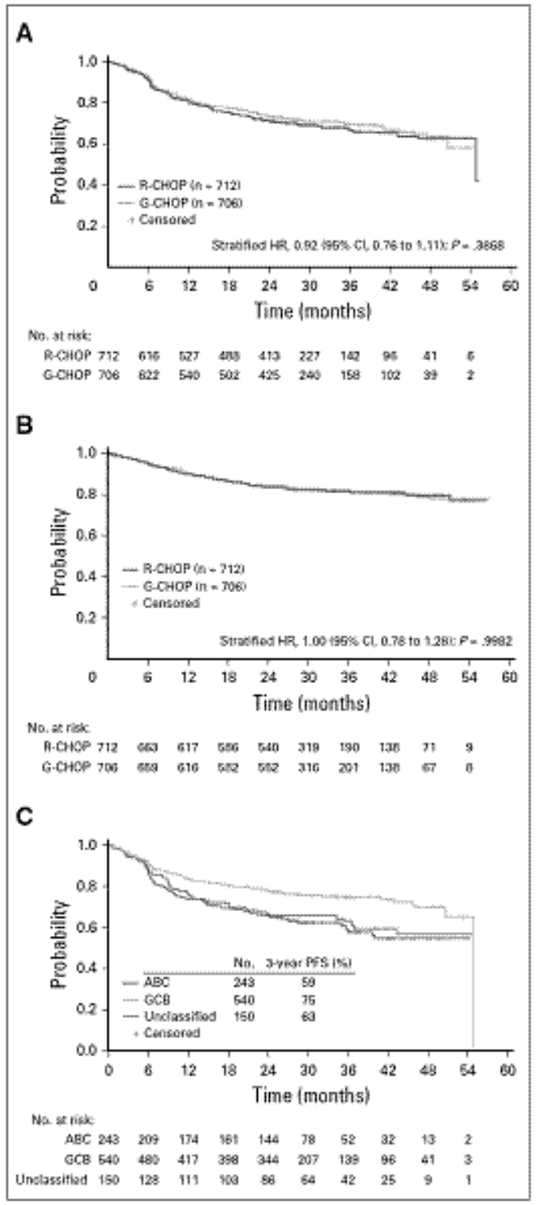
ประสิทธิภาพ

หลังสิ้นสุดการศึกษาเมื่อเดือนเมษายน ค.ศ. 2016 ระยะเวลาการศึกษาเฉลี่ย (Median observation time) ที่ 29 เดือน พบว่าอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (PFS) คิดตาม Intention to treat population ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ G-CHOP (28.5%) และ R-CHOP (30.2%) คิดเป็น Hazard ratio 0.924 (95% CI,0.76-1.11; P=0.3868) และมีอัตราการอยู่รอดโดยประมาณที่ 3 ปี ในกลุ่ม G-CHOP ร้อยละ 69.6 และ R-CHOP ร้อยละ 66.9 นอกจากนี้ Overall Survival, Event free survival, Disease free survival และระยะเวลาก่อนได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไป พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ขณะที่การวิเคราะห์แบ่งตามกลุ่มย่อย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (PFS) ไม่แตกต่างกันเช่นกัน

การวิเคราะห์ PFS จาก Kaplan-Meier analysis ตาม cell of origin subtype ต่างๆ (รูปภาพที่ 2) พบว่าในกลุ่มที่เป็น GCB มีแนวโน้ม PFS ดีกว่ากลุ่ม ABC หรือ Unclassified subtype โดย PFS ที่ 3 ปีในกลุ่ม GCB, ABC และ Unclassified subtypes เท่ากับร้อยละ 79, 59, และ 63 ตามลำดับ





รูปภาพที่ 2 Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) และ Overall survival (OS)โดยภาพ (A) แสดง Investigator-assessed PFS (primary end point) จากการรักษาตาม Intention-to-treat population (B) แสดง OS by treatment, intent-to-treat population. (C) แสดง Investigator-assessed PFS by cell-of-origin subtype

ความปลอดภัย

กลุ่มประชากรที่พบว่ามีอย่างน้อยหนึ่งผลข้างเคียงไม่ว่าระดับใดก็ตามเท่ากันในทั้งกลุ่ม G-CHOP และ R-CHOP (97% และ 93.5%) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดทั้ง 2 กลุ่มคือ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (G-CHOP,48.3%; R-CHOP, 40.7%), กลุ่มอาการเกี่ยวข้องกับการรับยาทางเส้นเลือด (Infusion-related reaction; G-CHOP, 36.1%; R-CHOP, 23.5%), อาการคลื่นไส้อาเจียน (G-CHOP, 29.4%; R-CHOP, 28.3%) และท้องผูก (G-CHOP, 23.4%; R-CHOP, 24.5%)

ผลข้างเคียงระดับ 3-5 พบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ (G-CHOP, 73.7%; R-CHOP, 64.7%) เช่นเดียวกับผลข้างเคียงที่รุนแรงก็พบกว่าในกลุ่ม G-CHOP (G-CHOP, 42.6%; R-CHOP, 37.6%), ผลข้างเคียงระดับ 3-5 ที่พบบ่อยสุดทั้ง 2 กลุ่มคือ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (G-CHOP, 46.2%; R-CHOP, 38.1%), ภาวะการติดเชื้อ (G-CHOP, 19.2%; R-CHOP, 38.2%), ภาวะ Febrile neutropenia (G-CHOP, 17.5 %; R-CHOP, 15.2%) และภาวะ Leukopenia (G-CHOP, 13.6 %; R-CHOP, 10.1 %)

เมื่อวิเคราะห์ผลข้างเคียงที่สนใจเป็นพิเศษพบว่าภาวะการติดเชื้อ, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ, กลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับการรับยาทางเส้นเลือด, เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือด, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะเลือดออกไม่ว่าระดับใดก็ตาม เช่นเดียวกับผลข้างเคียงระดับ 3-5 และผลข้างเคียงที่รุนแรง พบในกลุ่ม G-CHOP บ่อยกว่า R-CHOP นอกจากนี้พบว่า ในกลุ่ม G-CHOP มีอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบ บี สูงกว่ากลุ่ม R-CHOP (2.3% VS 0.9%)

จำนวนประชากรที่ได้รับ G-CSF อย่างน้อย 1 ครั้ง มีจำนวนใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (G-CHOP 86.5%, R-CHOP 82.3%) ขณะที่กลุ่มที่ได้ G-CHOP มีจำนวนประชากรที่หยุดยาตัวใดตัวหนึ่งในการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่ได้ R-CHOP (G-CHOP 11.9%, R-CHOP 8.5%)

อภิปราย

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน การรักษาด้วย G-CHOP และ R-CHOP ได้ประสิทธิภาพที่เหมือนกัน ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ไปในทางตรงกันข้ามกับการศึกษาอื่น เช่น Gallium study ที่พบว่าในผู้ป่วย Follicular lymphoma ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน การให้ยาเคมีบำบัดที่มี G เป็นพื้นฐานทั้งในช่วง Induction และ Maintenance therapy สามารถที่จะเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (PFS)ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี R เป็นพื้นฐาน เช่นเดียวกับการศึกษา CLL11 ที่พบว่าในผู้ป่วย CLL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน การให้ G สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (PFS) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Chlorambucil

สาเหตุที่การให้ G-CHOP ไม่ได้มีประสิทธิภาพไปมากกว่าการให้ R-CHOP ในผู้ป่วย DLBCL อาจจะเนื่องมาจากมีความแตกต่างกันของข้อมูลทางด้านชีวภาพ และคลินิกระหว่างกลุ่ม Indolent กับกลุ่ม Aggressive lymphoproliferative diseases นอกจากนี้ G อาจจะมีประโยชน์ในกลุ่ม Indolent lymphoma ที่เจริญมาจาก Germinal center เช่น กลุ่ม Follicular lymphoma ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่า G-CHOP มีแนวโน้มที่จะได้ประโยชน์ในกลุ่มที่เป็น GCB subtype มากกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งอธิบายได้จากการที่เจริญมาจาก Germinal center และมีความแตกต่างในเรื่องของ Immune microenvironment ระหว่าง Subtype ต่างๆ นอกจากนั้นความแตกต่างกันในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์ระหว่าง G และ R อาจจะสนับสนุนถึงความแตกต่างของยาทั้ง 2 ชนิดในแต่ละชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

การศึกษาในเรื่อง Biomarker เพิ่มเติมอาจจะสามารถให้ข้อมูลที่สามารถสนับสนุนประโยชน์ของยาแต่ละชนิดได้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าประชากรในกลุ่มที่ได้รับ G-CHOP มีจำนวนที่ขาดการให้ยาที่ต่อเนื่องเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่สูงกว่าในกลุ่ม R-CHOP ซึ่งอาจส่งผลต่อประโยชน์ของการใช้ยาเมื่อเทียบกัน

GOYA trial เป็นการศึกษาแบบ Prospective study ที่ใหญ่ที่สุดในปัจจุบันเพื่อจะประเมินผลของ Cell of origin ที่มีต่อผลลัพธ์ทางคลินิก พบว่าในกลุ่ม GCB subtype มีผลลัพธ์ที่ดีกว่ากลุ่มอื่น ส่วนในกลุ่ม Unclassified subgroup มีผลใกล้เคียงกับกลุ่ม ABC subgroup ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาแบบ Prospective ก่อนหน้า เช่น REMoDL-B หรือ PYRAMID ที่ Cell of origin ไม่มีความสัมพันธ์กับ Overall response rate และ/หรือ PFS แม้ว่าการศึกษาเหล่านี้จะใช้วิธีการตรวจ Cell of origin ที่แตกต่างกันก็ตามเพราะฉะนั้นการเลือกการรักษาที่เฉพาะเจาะจงต่อ B-cell receptorหรือ NF-KB Pathways จะสามารถเพิ่มอัตราตอบสนองในกลุ่ม ABC subtype ได้ดียิ่งขึ้น

ในส่วนของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในกลุ่ม G-CHOP มากกว่า R-CHOP เป็นสิ่งที่นอกเหนือไปจากที่คาดหวังไว้ อาจเป็นผลด้านจากความแตกต่างทางด้านโครงสร้างและชีวภาพของ G และ R

โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการรักษาด้วย G-CHOP ในผู้ป่วย DLBCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาไม่ช่วยเพิ่ม PFS เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ R-CHOP ที่ยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ และยังคงไม่มีสัญญานในด้านความปลอดภัยใดเพิ่มเติมที่จะบ่งว่าการใช้ยาจะมีความปลอดภัยมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มใด การศึกษาในครั้งนี้อาจจะช่วยเพิ่มข้อมูล และวางแนวทางการวิจัยผู้ป่วย DLBCL ระยะรุนแรงต่อไปในอนาคต

INTERESTING ARTICLE I

พญ. ลัลธริมา ภู่พัฒน์
สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma.

Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14): 1331-1344. (GALLIUM study)

การศึกษา phase III randomized controlled trial ในผู้ป่วย follicular lymphoma ระยะลุกลาม (ระยะ III, IV และ II bulky>7 cm.) แรกวินิจฉัย เปรียบเทียบระหว่างการให้ obinutuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด และ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา จะได้รับยา obinutuzumab หรือ rituximab ในระยะmaintenance ต่อทุก 2 เดือนจนครบ 2 ปี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อดู progression-free survival เป็นหลัก

มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1202 คน ได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 601 คน เพื่อรับ obinutuzumab หรือ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด การศึกษาหยุดลง หลังจากติดตามไปจนถึงค่ากลางการติดตามที่ 34.5 เดือนเนื่องจากผล interim analysis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ obinutuzumab มีสัดส่วนของการดำเนินของโรคการกลับเป็นซ้ำ และการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab อย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่าประมาณของ 3-year PFS เท่ากับ 80.0% เทียบกับ 73.3% และสัดส่วนการดำเนินโรค การกลับเป็นซ้ำ และการตาย เท่ากับ 0.66 ที่ 95% confidence interval [CI], 0.51 to 0.85; P=0.001 โดยอัตราการตอบสนองไม่แตกต่างใน 2 กลุ่ม (88.5% ในกลุ่มที่ได้รับ obinutuzumab และ 86.9% ในกลุ่มที่ได้รับ rituximab) ผลข้างเคียงระดับ 3-5 พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ obinutuzumab (74.6% vs. 67.8%) เช่นเดียวกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงซึ่งพบในกลุ่มที่ได้ obinutuzumab มากกว่า (46.1% vs. 39.9%) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ ปฏิกิริยาจากฉีดยา โดยพบ 59.3% ในกลุ่ม obiutuzumab และ 48.9% ในกลุ่ม rituximab (P<0.001). รองลงมาคืออาการคลื่นไส้อาเจียน และเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ต่ำ อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายถึงชีวิตนั้นไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่ม (4.0% ในกลุ่ม obinutuzumab และ 3.4% ในกลุ่ม rituximab)โดยมีผู้เสียชีวิต 35 คน (5.8%) ในกลุ่ม obinutuzumab และ 46 คน (7.7%) ในกลุ่ม rituximab

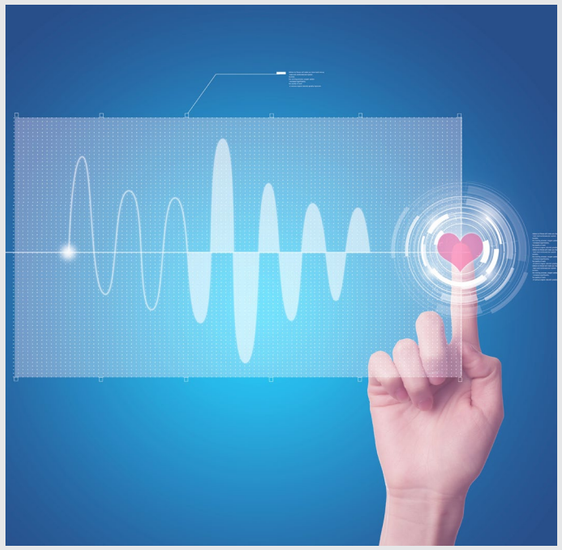
โดยสรุปการให้ Obinutuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามด้วยการรักษาในระยะ maintenance ในผู้ป่วย follicular lymphoma ระยะลุกลาม เพิ่ม progression-free survival เมื่อเทียบกับ rituximab และมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากกว่า

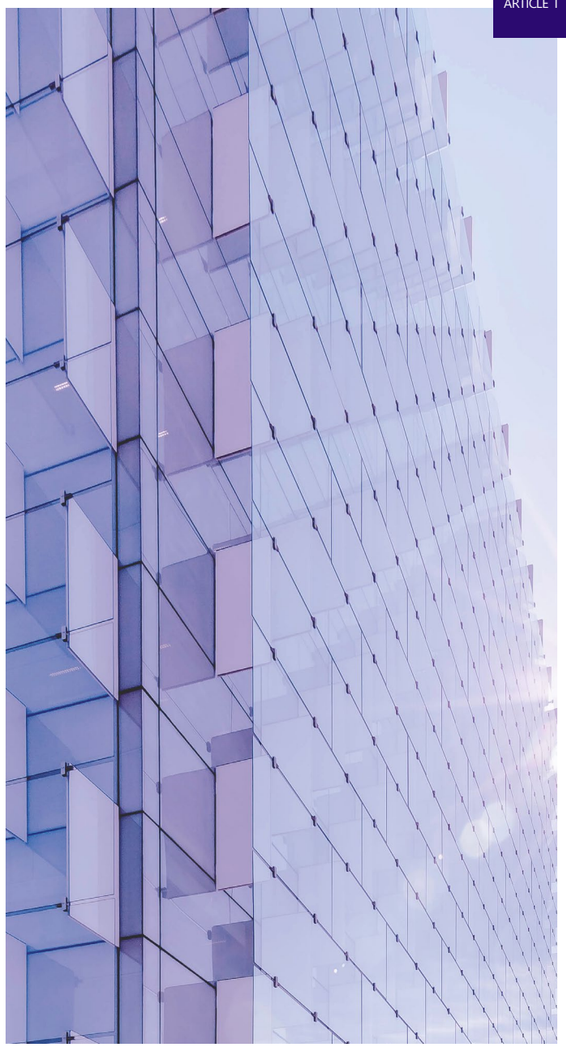
Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al.; LYSA Group.N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260

การศึกษา phase III randomized controlled trial ในผู้ป่วย Mantle-cell lymphoma เปรียบเทียบระหว่าง การให้ rituximab maintenance ทุก 2 เดือน นาน 3 ปีหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก เทียบกับไม่ได้รับยา และดู event-free survival เป็นหลัก

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 299 คน โดยเป็นผู้มีอายุน้อยกว่า 66 ปีเมื่อแรกวินิจฉัยได้รับการสุ่มทั้งหมด 240 คน โดยสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 120 คน เพื่อได้รับยา rituximab maintenance หลังปลูกถ่ายไขกระดูกเทียบกับไม่ได้รับยา และดูอัตราการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการลุกลามของโรค การกลับเป็นซ้ำ การตาย การแพ้ยา rituximab และการติดเชื้อที่รุนแรงหลังปลูกถ่ายไขกระดูกผลการศึกษาพบว่า หลังได้เคมีบำบัดสูตร R-DHAP (rituximab, dexamethasone, cytarabine, platinum derivative) ในช่วงแรก ผู้ป่วยมีอัตราการตอบสนอง 89% และตอบสนองโดยสมบูรณ์ 77%. ผู้ป่วย 257 คนได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ค่ากลางการติดตามหลังจากการสุ่มหลังปลูกถ่าย คือ 50.2 เดือน อัตรา event-free survival ที่ 4 ปี เท่ากับ 79% (95% confidence interval [CI], 70 to 86) ในกลุ่มที่ได้รับ rituximab maintenance เทียบกับ 61% (95% CI, 51 to 70) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา





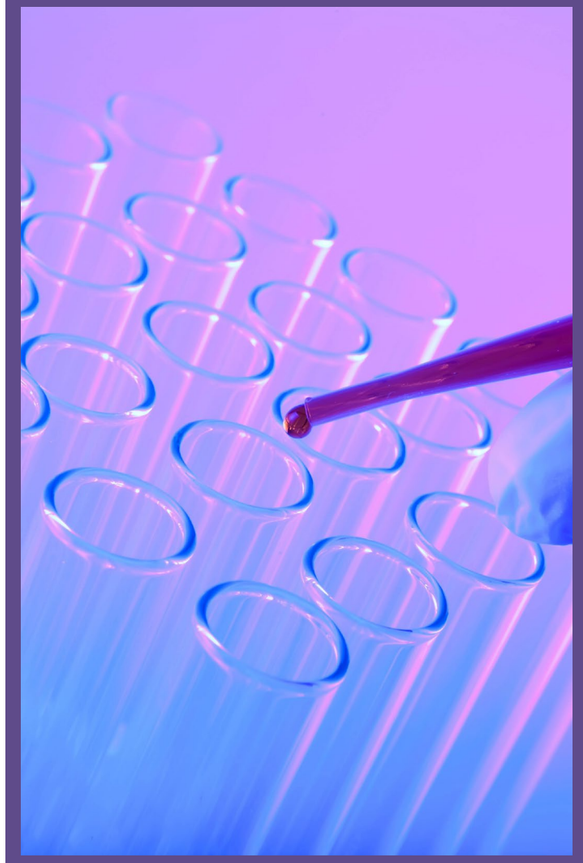
ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.001). อัตรา progression-free survival ที่ 4 ปีเท่ากับ 83% (95% CI, 73 to 88) ในกลุ่มที่ได้รับ rituximab maintenance เทียบกับ 64% (95% CI, 55 to 73) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001). อัตราการรอดชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับ rituximab maintenance เท่ากับ 89% (95% CI, 81 to 94) เทียบกับ 80% (95% CI, 72 to 88) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.04) และเมื่อคิดสัดส่วนการรอดชีวิตที่ 4 ปี โดยวิธี Cox regression พบว่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ rituximab โดยมีสัดส่วนการเสียชีวิตเท่ากับ 0.50; 95% CI, 0.26 to 0.99; P=0.04.

โดยสรุป การให้ Rituximab maintenance หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ในผู้ป่วย mantle-cell lymphoma อายุน้อย ช่วยเพิ่ม event-free survival, progression-free survival และ overall survival

Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study.

Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, et al. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1076-1088.

การศึกษา phase III multicentre, open-label, randomised controlled trial ในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma อายุน้อย (18-65 ปี) ที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี (age-adjusted IPI 2- 3) สุ่มในสัดส่วน 1:1:1:1 เพื่อเปรียบเทียบการให้ R-CHOP-14 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)8 cycles เทียบกับ R-MegaCHOP-14 (เหมือน R-CHOP-14 แต่ต่างกันที่เพิ่มขนาดของ cyclophosphamide1200 mg/m^2 และ doxorubicin 70 mg/m2) 6 cycles โดยไม่ปลูกถ่ายไขกระดูก และ R-CHOP-144 cycles ตามด้วย R-MAD (rituximab, high-dose cytarabine, mitoxantrone, dexamethasone) ตามด้วย high-dose BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine,melphalan) และตามด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ autologous stem cell transplant หรือ R-MegaCHOP-14 4 cycles ตามด้วย R-MAD, BEAM และ autologous stem-cell transplantation ตามลำดับ. โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อดู failure-free survival ที่ 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 399 คน ได้รับการปลูกถ่ายทั้งหมด 199 คน และไม่ได้รับการปลูกถ่าย 200 คน ได้รับ R-CHOP-14 203 คน R-MegaCHOP-14196 คน โดยมีค่ากลางการติดตามที่ 72 เดือน พบว่า 2-year failure-free survival ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเท่ากับ 71% (95% CI 64-77) เทียบกับ 62% (95% CI 55-68) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่าย คิดเป็นสัดส่วน 0.65 [95% CI 0.47-0.91]; p=0.012) โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (78%



[95% CI 71-83] vs 77% [71-83]; HR 0.98 [0.65-1.48]; p=0.91) ผลข้างเคียงต่อระบบเลือดระดับ 3 ขึ้นไป พบ 92% ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเทียบกับ 68% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่าย ผลข้างเคียงอื่นๆ ระดับ 3 ขึ้นไป พบ 45% ในกลุ่มที่ปลูกถ่ายไขกระดูกเทียบกับ 16% ในกลุ่มที่ไม่ได้ปลูกถ่าย ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบบ่อยนอกเหนือจากผลต่อระบบเลือด ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารโดยพบ 25% ในกลุ่มที่ปลูกถ่ายไขกระดูกเทียบกับ 10% ในกลุ่มที่ไม่ได้ปลูกถ่าย และมีผู้เสียชีวิตจากการรักษา 13 คน (3%) โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่าย 8 คน และกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่าย 5 คน

โดยสรุป การเพิ่มขนาดและความถี่ของ R-CHOP ตามด้วย autologous stem-cell transplantation ในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma อายุน้อยที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี ช่วยลดอัตราการล้มเหลวของการรักษาลงเมื่อเทียบกับการเพิ่มขนาดและความถี่ของ R-CHOP โดยไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก อย่างไรก็ตามผลการศึกษาไม่สนับสนุนการเพิ่มขนาด และความถี่ของ R-CHOP เนื่องจากไม่มีผลต่อ overall survival.

TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmuno-therapy

Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. Blood. 2017;130(17):1903-1910

การศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วย Mantle cell lymphoma ระยะ II-IV อายุน้อยกว่า 66 ปีจาก Nordic MCL2 and MCL3 trials ซึ่งได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย Rituximab และ cytarabine เป็นส่วนประกอบ และตามด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ autologous stem cell transplantation โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อประสิทธิภาพการรักษา โดยศึกษาจากไขกระดูกของผู้ป่วย 183 คน พบว่าปัจจัยซึ่งส่งผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหลังการรักษาจาก univariate analysis ได้แก่ การมีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 (11%) และ NOTCH1 (4%) และการมี deletions ของยีน TP53 (16%) และ CDKN2A(20%) ซึ่งส่งผลร่วมกับการมี MIPI หรือ MIPI-c เป็นแบบ high risk, blastoid morphology และ Ki67 > 30% อย่างไรก็ตาม จาก multivariate analyses มีเพียงการกลายพันธุ์ของยีน TP53 เท่านั้นที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิต (HR, 6.2; P < .0001) ไม่ว่าจะมี MIPI-c เป็นแบบ high risk หรือไม่ โดยพยากรณ์โรคเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ก็มีพยากรณ์โรคที่แย่ โดยมีค่ากลางของการรอดชีวิตเพียง 1.8 ปี และมีการกลับเป็นซ้ำของโรค 50% ใน 1 ปี เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ซึ่งมีค่ากลางการรอดชีวิต 12.7 ปี (P < .0001) และพบว่าการมีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 นั้น สัมพันธ์กับการมี Ki67 > 30%, blastoid morphology และ MIPI high-risk และไม่ตอบสนองกับยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูก

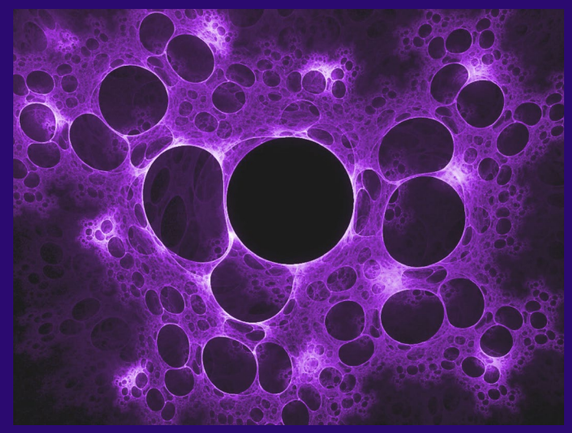
โดยสรุปการพบการกลายพันธุ์ของยีน TP53 mutations ใน mantle cell lymphoma บ่งถึงพยากรณ์ที่ไม่ดี ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในกลุ่ม cytarabine, rituximab และ autologous stem-cell transplantation.

Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma

Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Blood 2017 130:267-270;

(KEYNOTE-013) การศึกษาแบบ cohort ระยะ 1b ในผู้ป่วย primary mediastinal large B-cell lymphoma ที่ไม่ตอบสนองกับยาเคมีและกลับเป็นซ้ำโดยศึกษาผลของยา pembrolizumab ซึ่งเป็น antibody ต่อ PD-1 ในผู้ป่วย 18 คนที่มีอายุเฉลี่ย 30 ปี และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้ว เฉลี่ย 3 สูตรโดยมีผู้ป่วย 17 คนที่ถูกนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา พบว่าผู้ป่วย 11 คน (61%) เกิดผลข้างเคียงจากยา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงในระดับ 1-2 และไม่มีผู้ใดหยุดยาจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น จำนวนผู้ที่ตอบสนองคิดเป็น 41% (7/17) และอีก 35% (6/17) การดำเนินโรคคงที่ เมื่อประเมินจากภาพรังสี พบว่า 81% มีขนาดก้อนลดลง การติดตามโรคจนถึงค่ากลางการติดตามที่ 11.3 เดือน พบว่าไม่สามารถประเมินค่ากลางของระยะเวลาการตอบสนองได้ และมีผู้ป่วย 2 คนที่โรคสงบแม้ผ่านไป 2 ปี ค่ากลางของอัตราการมีชีวิตรอดไม่สามารถประเมินได้ ผู้ที่ตอบสนองทั้งหมดยังคงมีชีวิตอยู่ที่จุดสุดท้ายของการเก็บข้อมูล

โดยสรุปการตอบสนองของ primary mediastinal B-cell lymphoma ที่ดื้อยา และกลับเป็นซ้ำ ต่อ pembrolizumab ซึ่งยับยั้งมีผลการตอบสนองที่น่าสนใจ และค่อนข้างปลอดภัย โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นสามารถควบคุมได้



INTERESTING ARTICLE II

อ.ธวัชชัย สุวรรณบรรณ
สาขาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี

Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T cell lymphoma: a multicenter phase 2 trial of west-JHOG PTCL 0707

Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, Hiramatsu Y, Uno M, Masaki Y, et al. Haematologica. 2017;102:2097-2103.

การรักษา peripheral T cell lymphoma ด้วย CHOP therapy ยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ และ front line therapy ที่เหมาะสมยังไม่ชัดเจน ได้มีการศึกษาวิจัย multicenter phase 2 study โดยใช้เคมีบำบัดสูตร dose adjusted EPOCH เพื่อรักษา untreated peripheral Tcell lymphoma มีผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย 41 ท่าน. 21 รายเป็น PTCL, NOS. 17 รายเป็น AITL. 2 รายเป็น ALK pos ALCL 1 รายเป็น ALK neg ALCL. median age 64 ปี (พิสัย: 32-79 ปี).ตาม international prognostic index criteria. 51.2% เป็น high-intermediate หรือ high risk. ORR 78.0% (95% CI, 62.4-89.4%), CR 61.0% (95%CI,44.5-75.8%) median F/U time 24 เดือน, 2 yr PFS 53.3% (95% CI 36.4-67.5%) 2 yr OS 73.2% (95% CI 56.8-PFS84.1%), ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี พบ

ว่ามีการตอบสนองดี ORR 94.1% และ CR 70.6%, PFS 62.5% และ OS 82.4%. grade 3 adverse event ที่พบบ่อยที่สุดคือ neutropenia (74.5%),anemia (40.8%), thrombocytopenia(22%) และ febrile neutropenia (9%) จากผลดังกล่าวน่าจะพิจารณา dose adjusted EPOCH เป็น first line treatment สำหรับ PTCL

First-line antibiotic therapy in helico-bacter pylori negative low grade mucosal associatedlymphoid tissue lymphoma

Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, Lin CW, Wei MF, Liou JM, et al. Sci Rep. 2017;7:14333

การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัด Helicobacter pylori (HP) จะมีประสิทธิภาพสูงใน HP positive low grade gastric mucosal associated lymphoid tissue (MALToma), แต่บทบาทในการรักษาผู้ป่วยที่ HP negative MALToma ยังไม่เป็นที่ทราบกัน

ผู้วิจัยได้ประเมินผลลัพธ์ และ predictive biomarkers ในผู้ป่วย HP negative localized gastric MALToma ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ นิยามของ HP negative status หมายถึงจะต้องได้ผลลบจาก histology,rapid urease test, 13 C urea breath test และ serology.

ผู้วิจัยพบว่า response 9 จาก 25 ราย และ complete remission 8 ราย และpartial remission 1ราย และพบว่า 7 ใน 16 ราย (43.8%) ที่ไม่ได้ผลมี t (11;18)(q21;q21). แต่ไม่พบเลยใน 9 รายที่ได้ผลต่อการ รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ.นอกจากนี้ยังพบ biomarkersอื่นอื่นที่ช่วย predict outcome ของการรักษา ได้แก่ 1. nuclear bcl 10 expression จะพบสูงขึ้นใน antibiotics unresponsive tumor (พบ14/16) มากกว่า antibiotic responsive tumor (พบ1/9)

2. nuclear NF-KB expression จะสูงกว่าใน antibiotic unresponsive (12/16ราย) เมื่อเทียบกับกลุ่มresponsive tumor

กล่าวโดยสรุป พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้ผลจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ในการรักษา HP negative MALToma พอสมควร ถ้าได้ข้อมูลจาก cytogenetics และ biomarkers ด้วยจะช่วยในการเลือกวิธีการรักษามากขึ้น.

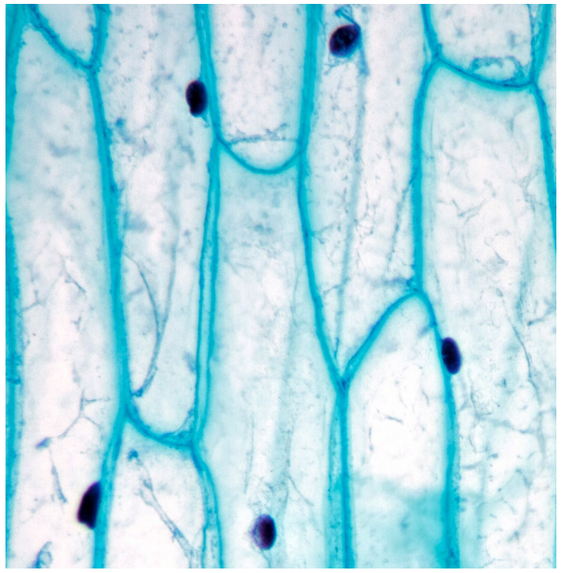
Targeting bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed refractory marginal zone lymphoma

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Blood. 2017;129:2224-2232.

Marginal zone lymphoma (MZL) เป็น B cell malignancy ที่มักจะมีความสัมพันธ์ เชื่อมโยงกับการติดเชื้อเรื้อรัง, ซึ่งกระตุ้น B cell receptor signalling. และตามมาด้วย B cell จะมี survival และ proliferation ที่มากผิดปกติ

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแบบ multicenter,open labelled, phase 2 เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ ibrutinib ในการรักษามาแล้ว > หรือ = 1 และได้รับ antiCD 20 antibody มาแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับ ibrutinib ขนาด 560 mg วันละ 1 ครั้งจนกว่าจะมี progression หรือทนผลข้างเคียงไม่ไหว. จากผู้ป่วย 63 ราย, median age 66 ปี (พิสัย,30-92) median number ของการรักษา ก่อนหน้านี้ = 2 (พิสัย,1-9). ในผู้ป่วย 60 ราย ORR 48% (95% CI, 35-62) จาก median follow up 19.4 เดือน median duration : not reach. grade 3-4 adverse event (AE) มีทั้ง anemia pneumonia และ fatique. serious AE พบได้ 44% grade 3-4 pneumonia พบได้บ่อยที่สุด (8%) rate of discontinuation พบได้ 17% และ rate of dose reduction 10% ตามลำดับ

single agent ibrutinib สามารถกระตุ้นให้เกิด durable response และมี benefit/risk ratio อยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจ และเป็นการconfirm บทบาทของ BCR signalling ในมะเร็งชนิดนี้.



Antiviral therapy hepatitis C as curative treatment of indolent B cell lymphoma.

Merli M, Carli G, Arcaini L, Visco C. World J Gastroenterol. 2016;22:8447-8458.

ความสัมพันธ์ระหว่าง HCV และ B cell NHL พบเด่นชัดจากข้อมูลทางระบาดวิทยา แต่หลักฐานที่น่าเชื่อถือได้มากในการบ่งบอกความสัมพันธ์ของ HCV และ B cell NHL คือการศึกษาความสามารถของ antiviral treatment ด้วย interferon, อาจจะใช้ร่วมกับ ribavirin หรือไม่ก็ได้ เพื่อรักษา marginal zone lymphoma

จากการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยจำนวน 100 ราย ORR 77% (CR 44%) และ response อยู่ได้นาน 33 เดือน และจาก metaanalysis,จำนวนผู้ป่วย 254 ราย ORR 73% และนอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง viral response และ hematological response ด้วย.

CASE DISCUSSION I

รศ.นพ.พีระพล วอง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยนเรศวร

ประวัติ

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี อาชีพครู ภูมิลำเนา จ.สุโขทัย มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคลำได้ก้อนที่ท้องน้อยด้านขวามา 3 เดือน มีไข้มา 1 เดือน น้ำหนักลด 6 กิโลกรัม ในช่วง 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกาย

ECOG performance status I no cervical and axillary lymphadenopathy no hepatosplenomegaly illed defined pelvic mass at right lower quadrant abdomen, 5 cm in size, not tender bilateral inquinal lymphadenopathy, 3-5 cm in size

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 12.6 g/dl, Hct 38%, MCV 84 fl, wbc 12,680 /mm3, N 89%, plt 576,000 /mm^3

LFT: albumin 3.9 g/dl, globulin 3.5 g/dl, TB 0.6 mg/dl, DB 0.4 mg/dl, AST 42 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 29 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 214 U/L (normal 35-110 U/L)

LDH: 813 U/L (normal 135-225 U/L)

Abdominal CT scan: matted lymph node at right external iliac, 3.3x4.6 cm in size, and bilateral inguinal lymphadenopathy

Right inguinal node biopsy: diffuse large B cell lymphoma

Bone marrow study: no lymphoma involvement

ประวัติการดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), low intermediate risk [age-adjusted International Prognostic Index (IPI) score (1/3)] ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ทุก 3 สัปดาห์ หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 4 พบว่า right external iliac node จาก CT scan ยุบลงประมาณครึ่งหนึ่ง (3.0x2.2 cm) จึงให้ R-CHOP ต่อไปอีก 4 ครั้ง รวม 8 ครั้ง โดยระหว่างให้การรักษา และหลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีการติดเชื้อฉวยโอกาสเกิดขึ้นหลายครั้งดังนี้

หลังให้ R-CHOP ครั้งแรก พบ oral thrush ได้รับการรักษาด้วย nystatin มี neutropenia (absolute neutrophil count 703 /mm^3) จึงให้ secondary prophylaxis ด้วย filgrastim ในการรักษาครั้งต่อๆ มา

หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 5 มีไข้ ไอ 3 สัปดาห์ พบ diffuse interstitial infiltration จาก chest film และ diffuse ground glass opacity กระจายในปอดทั้งสองข้างจาก chest CT scan ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy พบ vocal cord paralysis จาก candidiasis และ CMV pneumonitis จาก endobronchial biopsy ซึ่งพบ inflammatory cells with intranuclear inclusion ร่วมกับ positive CMV immunostaining ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย intravenous ganciclovir 2 สัปดาห์ CMV viral load จาก 8,460 copies/ml (3.93 log) ลดลงจนถึง undetectable ก่อนกลับบ้าน และได้รับ oral valganciclovir และ nystatin ต่อเนื่อง

หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 7 มี skin nodule ที่นิ้วกลางมือซ้าย ได้รับการทำ excisional biopsy ผลเป็น phaeohyphomycosis สามารถตัด lesion ออกได้หมด 2 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษา มีไข้ ไอ 3 สัปดาห์ พบ diffuse interstitial infiltration ร่วมกับ multiple patchy infiltration จาก chest film และ diffuse fine reticulonodular opacity ร่วมกับ scattered ground glass opacity กระจายทั่วปอด ขณะนั้นผู้ป่วยยังได้รับ valganciclovir และ nystatin ต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy และ bronchoalveolar lavage พบ cyst ของ Pneumocystis jirovecii จาก GMS และ Giemsa stain จึงได้รับการวินิจฉัย Pneumocystis pneumonia (PCP) และให้การรักษาด้วย cotrimoxazole

4 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีไข้ ไอ เหนื่อย 10 วัน พบ consolidation ที่ right lower lung ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy และ transbronchial biopsy พบ cluster of septate fungal hyphae with dichotomous branching จาก GMS stain ให้การวินิจฉัย invasive pulmonary aspergillosis ได้รับการรักษาด้วย amphotericin B และ voriconazole ต่อเนื่อง

6 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีถ่ายดำ esophagogastroduodenoscopy พบ multiple duodenal ulcer ผล duodenal biopsy พบ enlarged epithelial และ endothelial cells with eosinophilic intranuclear and intracytoplasmic inclusion ร่วมกับ positive CMV immunostaining ขณะนั้นแพทย์ได้หยุด valganciclovir ไปแล้ว จึงต้องกลับมาให้การรักษา CMV enteritis อีกครั้ง และตัดสินใจให้การรักษาภาวะ hypogammaglobulinemia ด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG) เนื่องจากสังเกตว่าระดับ serum globulin อยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก โดยมีผล LFT ดังนี้ LFT: albumin 2.8 g/dl, globulin 0.9 g/dl, TB 2.89 mg/dl, DB 1.93 mg/dl, AST 24 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 5 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 94 U/L (normal 35-110 U/L) เป็นที่น่าเสียดายว่าขณะนั้นไม่ได้ส่ง immunoglobulin (Ig) level เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะดังกล่าว แต่จากค่า globulin 900 mg/dl (0.9 g/dl) ซึ่งเป็นระดับของ Ig ทั้งหมด จึงมีความเป็นไปได้มากที่ระดับ IgG จะอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 600 mg/dl ซึ่งใช้ในการวินิจฉัย hypogammaglobulinemia

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของผู้ป่วยที่น่าจะมี hypogammaglobulinemia จากการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด สังเกตจากค่า serum globulin ก่อน และหลังสิ้นสุดการรักษาซึ่งแตกต่างกันอย่างมาก (3.5 และ 0.9g/dl) โดยผู้ป่วยมีการติดเชื้อแทรกซ้อนหลายครั้ง อย่างไรก็ดีมีข้อสังเกตว่าเชื้อฉวยโอกาสที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ไม่ว่าจะเป็น CMV pneumonitis / enteritis, PCP หรือ candidiasis ล้วนเป็น intracellular pathogen ซึ่งต้องการระบบ cell-mediated immune respose (CMI) ในการกำจัดเชื้อ ขัดแย้งกับความบกพร่องของระบบhumoral-mediated immune response (HMI) จาก B cell deficiency ที่เกิดในตัวผู้ป่วย ซึ่งมีความสำคัญในกลไกการกำจัด extracellular pathogen โดยเฉพาะแบคทีเรีย การติดเชื้อดังกล่าวจึงเป็นตัวแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของ hypogammaglobulinemia และ B cell deficiency จาก rituximab กับระบบCMI

จากการศึกษาพบว่า humoral immunity จาก CMV-specific antibody สามารถควบคุมการแพร่กระจายของ CMV ในหนูทดลอง[1] รายงานในคนพบว่า IgG deficiency อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ CMV จากการพบ disseminated CMV ในผู้ป่วย common variable immunodeficiency ซึ่งมี hypogammaglobulinemia[2, 3] และการพบ CMV colitis ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ซึ่งมี hypogammaglobulinemia จากการใช้ rituximab[4] นอกจากนี้ยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าหากมีความบกพร่องของ T cell ร่วมกับ hypogammaglobulinemia ยิ่งทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV ง่ายขึ้น โดยมีรายงานการติดเชื้อ CMV รุนแรงในผู้ป่วย cardiac transplant ที่ได้รับ immunosuppressive therapy 5 ราย ซึ่งมีระดับ IgG ต่ำ (323 $\pm$ 18 mg/dl) เทียบกับ cardiac transplant อีก 15 ราย ที่ไม่มีการติดเชื้อ CMV และมีระดับ IgG ปกติ (639 $\pm$ 63 mg/dl) รายงานดังกล่าวประสบความสำเร็จในการใช้ IVIG ร่วมกับ antiviral therapy ในการรักษา[5]

Pneumocystis jirovecii เป็นเชื้อราที่สำคัญเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคเอดส์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ CD4+ lymphocyte ในการกำจัดเชื้อ โดยการเหนี่ยวนำ และกระตุ้น phagocytic cell โดยตรง หรือ กระตุ้น B cell ให้เปลี่ยนเป็น plasma cell ที่สร้าง Pneumocystis-specific antibody และทำให้เกิด antibody-mediated phagocytosis การค้นพบความสำคัญของ B cell ที่มีต่อการติดเชื้อ Pneumocystis เริ่มจากการสังเกตว่าหนูทดลองที่ไม่มี B cell มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ Pneumocystis ซึ่งแต่เดิมเชื่อว่าเกิดจากการขาด IgG ในหนูเหล่านั้น[6] จนกระทั่งมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า นอกจากหน้าที่ในการสร้าง Ig แล้ว B cell ยังมีความสำคัญในการกระตุ้น CD4+ T cell ให้เปลี่ยนเป็น effector และ memory CD4+ เพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ Pneumocystis ในปอดของหนูทดลอง[7, 8] การศึกษาในระยะต่อมามีการใช้ anti CD20 antibody ในหนูทดลอง ตามด้วยการติดเชื้อ Pneumocystis murina ผลการศึกษาพบว่าหนูทดลองเสี่ยงต่อการเกิด primary Pneumocystis infection มากขึ้น[9] ข้อมูลเหล่านี้บ่งบอกว่าการลดลงของ B cell อาจเหนี่ยวนำให้เกิด T cell dysfunction และเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ Pneumocystis มีรายงานการเกิด Pneumocystis infection ในผู้ป่วยที่ใช้ rituximab หลายรายงาน[10, 11]

สำหรับ aspergillosis มีรายงานที่แสดงให้เห็นความเชื่อมโยงระหว่างการใช้ rituximab และการติดเชื้อ aspergillus[12,13] แต่บทบาทของ B cell ในการติดเชื้อดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด[12-14] ข้อมูลที่กล่าวมาทั้งหมดนี้สะท้อนให้เห็นว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้ง CMI และ HMI มีความเกี่ยวเนื่องซึ่งกันและกัน การแบ่งโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อที่เฉพาะเจาะจงแต่ละชนิดตามความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันแต่ละระบบไม่สามารถทำได้อย่างชัดเจน ยิ่งไปกว่านั้น การรักษาด้วยยาหลายชนิดอาจก่อให้เกิดความบกพร่องของภูมิคุ้มกันในหลายส่วนไปพร้อม ๆ กัน ในผู้ป่วยบางรายอาจมีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องจากพันธุกรรมบางอย่างอยู่ก่อนแล้วซึ่งไม่ได้รับการตรวจประเมินก่อนได้รับการรักษา สิ่งเหล่านี้เป็นสิ่งที่แพทย์ต้องคำนึงถึงขณะให้การรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

โดยหลักการกลไกการทำงานของ rituximab ไม่ควรรบกวนระดับของ Ig ที่มีอยู่แล้วในตัวผู้ป่วย เนื่องจาก antigen-specific IgG สร้างจาก plasma cell ซึ่งไม่มี surface CD20 แต่จากการศึกษาขนาดใหญ่สองการศึกษา พบว่าผู้ป่วย B cell lymphoma ที่ได้รับ rituximab มีสัดส่วนการเกิด hypogammaglobulinemia ที่สูงมาก การศึกษาแรกพบสัดส่วนของ hypogammaglobulinemia ถึงร้อยละ 23.7 จากผู้ป่วย 114 ราย[15] และพบถึงร้อยละ 38.5 จากผู้ป่วย 179 ราย ในอีกหนึ่งการศึกษา โดยการศึกษาหลังนี้พบผู้ป่วย symptomatic hypogammaglobulinemia ร้อยละ 6.6[16] การติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่มักเป็น sinopulmanary bacterial infection ที่ไม่มีภาวะ neutropenia ร่วมด้วย[17] สอดคล้องกับความสำคัญของระบบ HMI ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย และมีการเปรียบเทียบให้เห็นว่า การใช้ IVIG สามารถลดการติดเชื้อดังกล่าวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[16] อย่างไรก็ดีข้อมูลจาก randomized controlled trial ขนาดใหญ่ และ meta-analysis ไม่พบการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อที่รุนแรงภายหลังได้รับ rituximab ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis[18] เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งขัดแย้งกับรายงานในผู้ป่วยlymphoma[19] ที่พบการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับ maintenance therapy ด้วย rituximab ดังนั้นการเฝ้าระวังการติดเชื้อแบคทีเรีย (non-neutropenic bacterial infection) รวมทั้งการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ใช้ rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด จึงยังเป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยต้องพิจารณา

ผู้ป่วยรายนี้หลังได้รับ IVIG ทุกเดือนเป็นเวลา 1 ปี ร่วมกับ antimicrobial prophylaxis เป็นเวลา 2 ปี ปัจจุบันสามารถหยุดการรักษาทั้งหมดได้ lymphoma ของผู้ป่วยตอบสนองในระดับ complete remission มาเป็นเวลา 4 ปี หลังให้ R-CHOP ครั้งสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง

1. Wirtz N, Schader SI, Holtappels R, Simon CO, Lemmermann NA, Reddehase MJ,Podlech J. Polyclonal cytomegalovirus-specific antibodies not only prevent virus dissemination from the portal of entry but also inhibit focal virus spread within target tissues. Med Microbiol Immunol 2008;197(2):151-8.

2. Medlicott SA, Coderre S, Horne G, Panaccione R. Multimodal immunosuppressant therapy in steroid-refractory common variable immunodeficiency sprue: a case report complicating cytomegalovirus infection.Int J Surg Pathol2006;14(1):101-6.

3. Wada Y, Sato T, Kitajima H, Kubo M. Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course--a case of a boy with common variableimmunodeficiency. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi1995;18(2):247-55.

4. Vallet H, Houitte R, Azria A, Mariette X. Cytomegalovirus colitis and hypo-IgG after rituximab therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2011;38(5):965-6.

5. Sarmiento E, Fernàndez-Yáñez J, Muñoz P, Palomo J, Rodríguez-Molina JJ, Bermejo J, Catalan P, Bouza E, Fernández-Cruz E, Carbone J. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease.Int Immunopharmacol 2005;5(1):97-101.

6. Marcotte H, Levesque D, Delanay K, Bourgeault A, de la Durantaye R, Brochu S, Lavoie MC. Pneumocystis carinii infection in transgenic B cell-deficient mice. J Infect Dis 1996;173(4):1034-7.

7. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, Lines JL, Randall TD, Garvy BA. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to Pneumocystis lung infection. J Immunol 2006;176(10):6147-54.

8. Lund FE, Schuer K, Hollifield M, Randall TD, Garvy BA. Clearance of Pneumocystis carinii in mice is dependent on B cells but not on Pcarinii-specific antibody. J Immunol 2003;171(3):1423-30.

9. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to Pneumocystis pneumonia. Infect Immun 2015;83(5):2043-52.

10. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008;47(8):1256-7.

11. Deborska-Materkowska D, Kozinska-Przybyl O, Mikaszewska-Sokolewicz M, Durlik M. Fatal late-onset Pneumocystis pneumonia after rituximab: administration for posttransplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis—case report. Transplant Proc 2014;46(8):2908-11.

12. Gil L, Kozlowska-Skrzypczak M, Mol A, Poplawski D, Styczynski J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009;43(2):121-6.

13. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Klont RR, Donnelly JP, Verweij PE. Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. Ann Hematol 2006;85(9):621-3.

14. Nedel WL, Kontoyiannis DP, Pasqualotto AC. Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies. Rev Iberoam Micol 2009;26(3):175-83.

15. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, Longhurst HJ, Grigoriadou S, Buckland M, Kanfer E,Hanson S, Ibrahim MA, Grimbacher B, Chee R, Seneviratne SL. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. QJM 2014;107(10):821-8.

16. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD.Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13(2):106-11.

17. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. Ann Oncol 2006;17(9):1424-7.

18. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2009;68(1):25-32.

19. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma duringmaintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2009;50(3):357-65.

CASE DISCUSSION II

นพ.ทนงศักดิ์ สุวรรณเทน
นพ.สมชาย วงศ์ขันตี
สาขาวิชาโรคโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลขอนแก่น

Anaplastic large cell lymphoma (ALK positive) with huge right atrial mass and massive pericardial effusion; a case report

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 31 ปี ภูมิลำเนา อ.เมือง จ.ขอนแก่น อาชีพ ธุรกิจส่วนตัว

อาการสำคัญ: หายใจหอบเหนื่อยมากขึ้น 2 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 3 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยคลำก้อนได้ที่บริเวณขาหนีบด้านขวา ขนาดประมาณ 2 เซนติเมตร ไม่เจ็บ ไม่ปวด โดยที่ไม่มีไข้เรื้อรัง ไม่มีเหงื่อออกมากช่วงกลางคืน แต่มีน้ำหนักลดลงประมาณ 10 กิโลกรัม ภายในระยะเวลา 3 เดือน
1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล ก้อนที่ขาหนีบขวาโตขึ้นเป็น 5 เซนติเมตร และสังเกตพบว่าขาข้างขวาบวมโตมากขึ้นชัดเจน ไม่มีไข้ แต่มีอาการปวดมาก แพทย์ได้ตัดก้อนที่ขาหนีบไปตรวจ และได้รับการตรวจโดยวิธีอัลต้าซาวน์ แพทย์วินิจฉัยว่ามีโรคลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำที่ขาขวา ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด และให้นัดฟังผลชิ้นเนื้อ
2 วัน ผู้ป่วยมีอาการหายใจหอบเหนื่อย รู้สึกแน่นหน้าอก อาการมากขึ้นเมื่อนอนราบ มีอาการไอเล็กน้อย ไม่มีไข้ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ปัสสาวะและอุจจาระปกติ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง อาการเหนื่อยเพลียไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัว, ไม่เคยแพ้ยาหรืออาหาร, ปฏิเสธการดื่มสุราและสูบบุหรี่, ไม่มีรอยสัก, ไม่เคยรับเลือดมาก่อน ไม่มีประวัติใช้ยาต้ม, ยาสมุนไพรหรือยาเสพติด

ตรวจร่างกาย:

General appearance: A young Thai male, mild tachypnea, fully conscious, BW 101 kg, Ht 185 cm

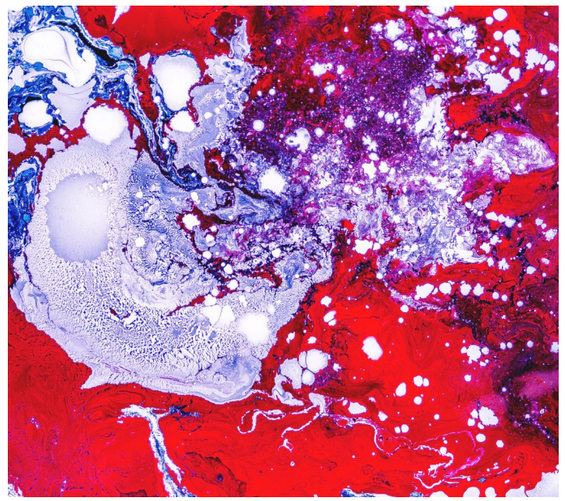
Vital signs: BT37.1oC, RR 22 /min, PR 100 /min, BP 130/80 mmHg, pulsus paradoxus <10 mmHg

HEENT: pink conjunctivae, anicteric sclerae, cervical and supraclavicular lymph node were not palpable, tonsils not enlarged, no oral thrush, no oral hairy leucoplakia

Heart: engorged jugular vein, no active precordium, PMI at 5th intercostal space mid-clavicular line, tachycardia, regular rhythm, audibleS1 S2, no murmur, no pericardial rub, no faint heart sound

Lungs: equal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: obese abdomen, soft, not point of tenderness, liver and spleen were not palpable, liver span 9 cm, splenic dullness negative



Groin: right inguinal lymph node enlargement 5 cm in diameter, firm consistency, not movable, no redness, not warm, not tender

Testes: no abnormal testicular mass

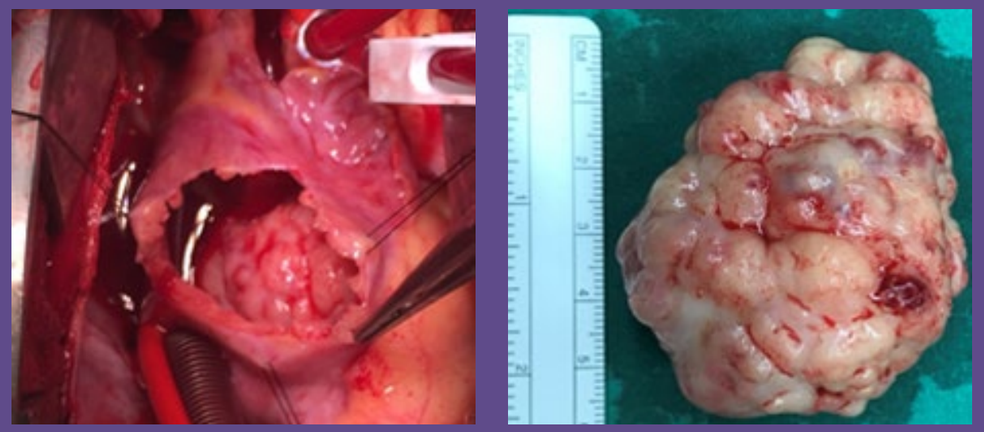
Ext: pitting edema entire right lower extremity, no superficial vein dilatation

Thighs and legs circumference: right thigh 57 cm, left thigh 48 cm, right leg 43 cm, left leg 39 cm

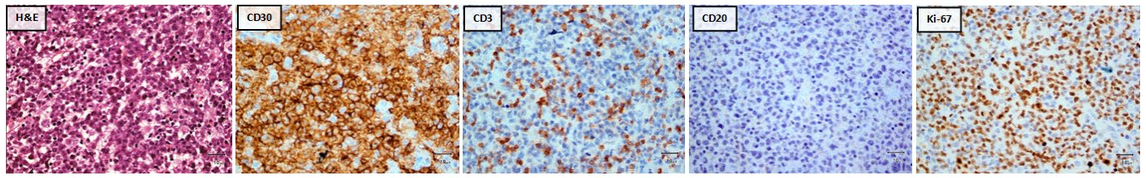
Neurological exam: intact

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

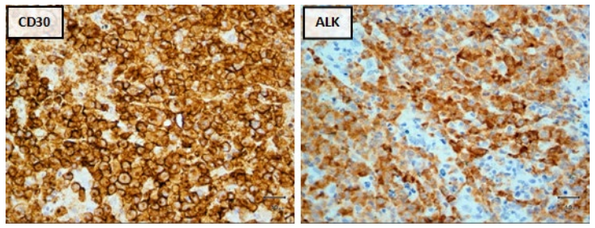
1. CBC: Hb 14.2 g/dL, Hct 42.7%, WBC 9,200 /µl (N 68.7%, L 20.3%, Mono 8.3%, Eo 2.3%, Baso 0.7%), Platelet 281,000 /µl, MCV 82.9 fl, RDW 13.1%, Normochromic normocytosis RBC
2. Blood chemistry: BUN 9 mg/dL, Cr 1.23 mg/dL, Na 143 mmol/L, K 3.38 mmol/L, Cl 103 mmol/L, HCO3 26.6 mmol/L, Calcium 8.5 mg/dL, Phosphorus 3.9 mg/dL, Magnesium 2.2 mg/dL, Uric acid 5.4 mg/dL, TP 7.3 g/dL, Alb 4.4 g/dL, Glob 2.9 g/dL, Chol 156 mg/dL,TB/DB 0.8/0.3, AST 17 U/L, ALT 26 U/L, ALP 72 U/L
3. LDH 258 U/L (240-480)
4. D-dimer 2.41 mg/L (0-0.5)
5. Coagulation: PT 13.1 sec (12.0-13.9), INR1.14, PTT 30.3 sec (26.7-37.5)
6. Serology: Anti-HIV non-reactive, HBsAg negative, Anti-HCV negative
7. Ultrasound doppler of lower extremities: acute deep venous thrombosis in right femoropopliteal vein
8. Chest X-Ray: borderline cardiomegaly, no pleural effusion, no pulmonary infiltration
9. Electrocardiography: sinus tachycardia with generalized low-voltage
10. Echocardiography: large pedunculated right atrial mass size 7 cm with tricuspid valve obstruction, large amount of pericardial effusion without cardiac tamponade, good LV systolic function, LVEF 65%, no RWMA, normal all valve structure
11. CT scan chest and whole abdomen (non-contrast study, due to contrast hypersensitivity):large amount of pericardial effusion about 3.1 cm in thickness, multiple intraabdominal lymphadenopathy from celiac, peripancreatic, aortocaval, paraaortic, along mesenteric roots region, both common iliac regions and both retrocrural region about 1-1.3 cm in short diameter, liver and spleen were unremarkable, partial right ureterohydronephrosis change
12. Intra-Operative finding: mild cardiomegaly, massive straw-color pericardial effusion 600 ml, right atrial mass with solid consistency and irregular surface, originated from coronary sinus, normal tricuspid valve
13. Pericardial fluid cytology: negative for malignancy (some small lymphocytes and histiocytes)
14. Pathology of right atrial mass: malignant round cell tumor, consistent with anaplastic large cell lymphoma, ALK positive, immunostaining shown AE1/AE3 negative, LCA positive, CD20 negative, CD3 positive, CD30 positive, CD99 positive, CD138 negative, Ki-67 positive 60% of tumor cells
15.Right groin lymph node biopsy: consistent with anaplastic large cell lymphoma, immunostaining shown LCA positive, CD30 positive, ALK positive, AE1/AE3 negative, CD3 negative, CD20 negative
16.Bone marrow biopsy: Hypocellular trilineage marrow, Cell:Fat ratio = 50:50, M:E = 3:1, no evidence of lymphoma involvement



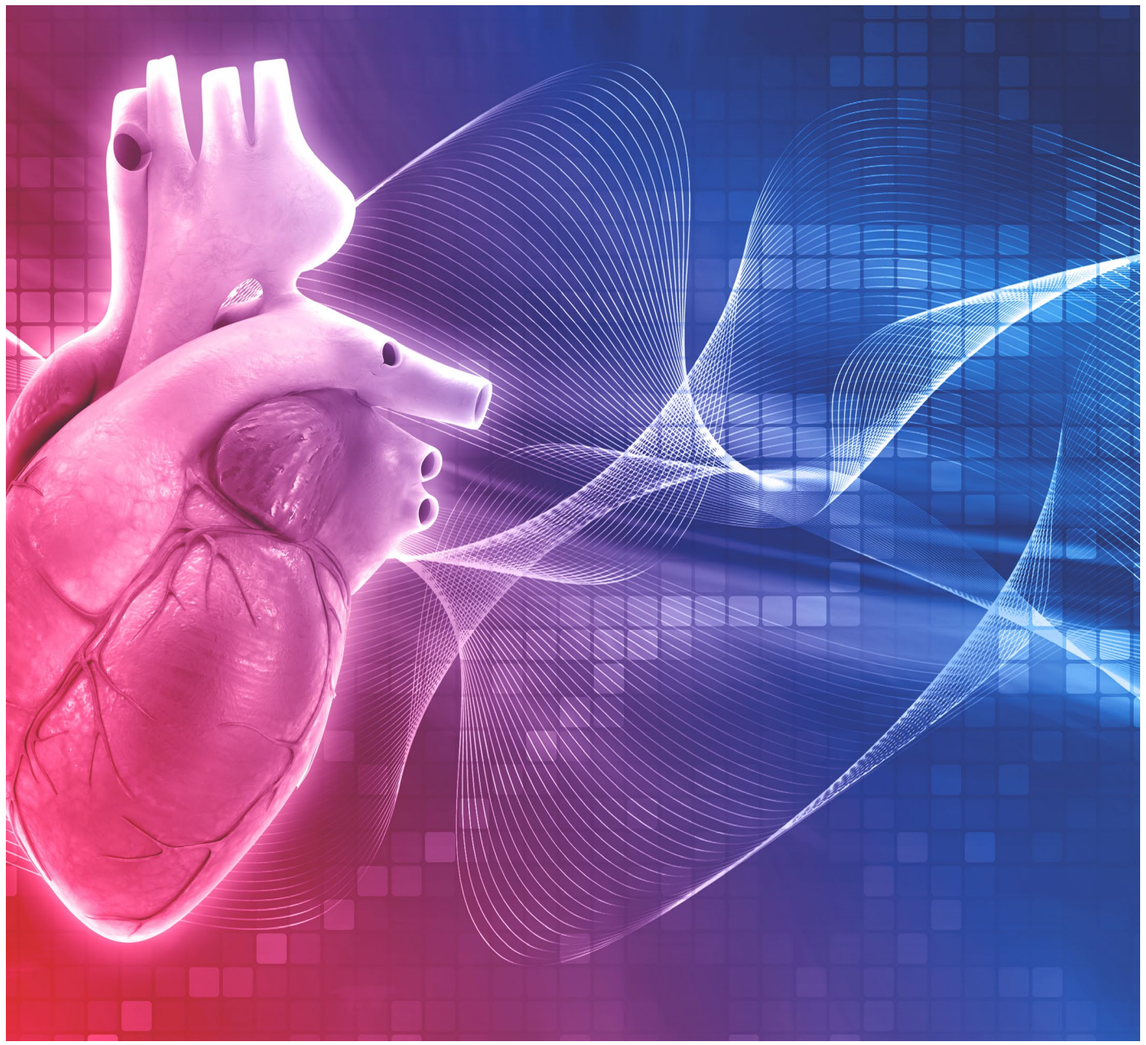
Picture1: Right atrial mass, solid consistency with irregular surface, size 6x5 cm in diameter
(รูปภาพโดย พญ.รักฝัน สวัสดิ์พาณิชย์ ศัลยแพทย์ทรวงอก โรงพยาบาลขอนแก่น)



Picture 2: Right atrial mass (H&E), positive immunostaining for CD30, negative for CD3 & CD20, Ki-67 positive 60% (รูปภาพโดย นพ.พงศ์ศิลป์ ทองเหลา พยาธิแพทย์โรงพยาบาลขอนแก่น)



Picture3: Right groin node biopsy, positive immunostaining for CD30 and ALK(รูปภาพโดย นพ.พงศ์ศิลป์ ทองเหลา พยาธิแพทย์โรงพยาบาลขอนแก่น)



วิจารณ์:

ผู้ป่วยชายอายุ 31 ปี เดิมสุขภาพแข็งแรงดี มาโรงพยาบาลด้วยอาการแสดงคือพบก้อนที่ขาหนีบด้านขวาโตขึ้นเรื่อยๆ มา 3 เดือน ร่วมกับมีน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ (Constitutional symptoms) จากการตรวจร่างกายผู้ป่วยรายนี้ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติที่บริเวณอื่น ไม่มีก้อนที่อัณฑะ ไม่มีตับม้ามโต ไม่มีภาวะซีด ไม่มีไข้ ซึ่งต่อมาผู้ป่วยเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันในเส้นเลือดดำขาขวา และผู้ป่วยทรุดลงจากอาการหอบเหนื่อยที่เป็นเหตุมาจากมีน้ำปริมาณมากในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (Massive pericardial effusion) โดยยังไม่เกิดภาวะบีบรัดหัวใจ (Cardiac tamponade) จากอาการและอาการแสดงทั้งหมดบ่งชี้ถึงโรคกลุ่มมะเร็ง (Malignancy) มากกว่าโรคกลุ่มการติดเชื้อเรื้อรัง (Chronic infection) เช่น วัณโรค หรือกลุ่มโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue disease) เช่น โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง ส่วนกลุ่มโรคมะเร็งที่กล่าวถึงนั้น โรคมีลักษณะอยู่ในระยะสุดท้าย (Advanced stage) เนื่องจากมีการลุกลามไปยังหัวใจ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้คิดถึงโรคมะเร็งก้อนของอวัยวะ (Solid malignancy) เช่น Germ cell tumor น้อยกว่าโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา (Hematologic malignancy) คือ Non-Hodgkin's lymphoma เนื่องจากเมื่อได้ทำการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติ คือ เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอกและช่องท้องพบว่า ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองที่โตผิดปกติกระจายอยู่ในช่องท้อง และยังตรวจพบก้อนเนื้อในหัวใจห้องบนขวา (Right atrial mass) จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงทางหน้าอก (Transthoracic echocardiography) ซึ่งจากการตัดต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบขวาและการผ่าตัดหัวใจจึงทำให้ได้การวินิจฉัยสุดท้ายเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง จากการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่หัวใจ (Cardiac lymphoma) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในอดีตพบว่า โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เฉพาะในหัวใจ (Primary cardiac lymphoma) พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เกิดโรคนอกต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (Extranodal lymphoma) แต่ในทางตรงข้ามหากเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ตำแหน่งอื่นแล้วมีการลุกลามมายังหัวใจภายหลัง (Secondary cardiac lymphoma) พบได้มากกว่า คือ ร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 30[1,2] ส่วนใหญ่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็น Non-Hodgkin's lymphoma ชนิด B-cell โดยมักอยู่ในระยะท้ายของตัวโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง[3] ส่วนส่วนโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) พบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 15 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell และพบว่ามี Anaplastic lymphoma kinase (ALK) เป็นบวกเพียงประมาณครึ่งหนึ่งซึ่งการพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ALCL, ALK-positive ที่มีรอยโรคในหัวใจเหมือนผู้ป่วยในรายงานนี้จึงพบได้น้อยมาก[4]

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่หัวใจยังทำได้ยาก การตรวจโดยวิธีตัดชิ้นเนื้อบางส่วนจากกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial biopsy) หรือการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (Pericardial fluid cytology) นั้นให้ค่าความไวในการวินิจฉัย (Sensitivity) เพียงร้อยละ 50 และร้อยละ 67 ตามลำดับจึงจำเป็นต้องใช้การตรวจที่มีค่าความไวสูงขึ้น ได้แก่ การตรวจหัวใจโดยวิธีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Cardiac MRI) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงทางหลอดอาหาร (Transesophageal echocardiography) ซึ่งให้ความไวสูงถึงร้อยละ 92 และร้อยละ 97 ตามลำดับ[5,6] ซึ่งซึ่งผู้ป่วยในรายงานนี้ตรวจพบก้อนในหัวใจห้องบนขวาและน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงทางหน้าอก แม้ว่าการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจจะไม่พบเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่สามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ALCL, ALK-positive ได้จากผลพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบด้านขวา และจากผลพยาธิวิทยาของก้อนในหัวใจห้องบนขวา ซึ่งพบเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่ที่ให้ผลบวกต่อการย้อม immunostaining CD30 และ ALK แทรกอยู่อย่างหนาแน่นในชิ้นเนื้อดังกล่าว ดังนั้นการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยรายนี้คือ Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, stage IV (cardiac involvement) และมีค่า Age-adjusted international prognostic index (aaIPI) เท่ากับ 1 คะแนนซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Low-intermediate risk ซึ่งมีอัตราการรักษาแล้วโรคสงบ (Complete remission rate) ร้อยละ 78 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) เท่ากับร้อยละ 69[7] ผู้ป่วยในรายงานนี้มีความเร่งด่วนในการผ่าตัดเพื่อนำก้อนในหัวใจห้องบนขวาออกด้วยการผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องปอด และหัวใจเทียม (Cardiopulmonary bypass) เนื่องจากในอดีตมีรายงานการเสียชีวิตจาก Neoplastic pulmonary embolism ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีก้อนในหัวใจห้องบนขวา 2 ราย[8, 9] การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ALCL, ALK-positive ในปัจจุบันคือการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่เป็น anthracycline-based chemotherapy ได้แก่ CHOP regimen, CHOEP regimen และ dose-adjusted EPOCH regimen โดยผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับการรักษาต่อด้วยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดตนเอง (Upfront autologous stem cell transplantation) หากโรคสงบ (complete remission) ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าว[10-14] ซึ่งผู้ป่วยในรายงานนี้ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีสูตร CHOEP ร่วมกับการให้ Granulocyte colony-stimulating factor ทั้งสิ้น 6 รอบ โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษาที่รุนแรง เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลันจาก Tumor lysis syndrome หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด ผลจากการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตรวจเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan of neck, chest and whole abdomen) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงทางหน้าอกพบว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคสงบส่วนเรื่องภาวะลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันในเส้นเลือดดำ (Acute deep venous thrombosis) ที่ขาข้างขวาของผู้ป่วยนั้นคิดถึงสาเหตุจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Cancer-associated venous thromboembolism) มากกว่าสาเหตุจากต่อมน้ำเหลืองที่โคนขาหนีบกดเบียดเส้นเลือดดำ ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วยยาฉีดละลายลิ่มเลือดใต้ผิวหนังกลุ่มเฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low-molecular weight heparin) คือยา Enoxaparin ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละสองครั้ง ใช้ยาต่อเนื่องจนกระทั่งรักษาหายขาดจากโรคมะเร็งหรือเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน เพื่อลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำซ้ำหลังหยุดการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด[15, 16]

เอกสารอ้างอิง:

1. Curtsinger CR, Wilson MJ, Yoneda K. Primary cardiac lymphoma. Cancer. 1989;64(2):521-5.

2. Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. Am J Surg Pathol. 2007;31(9):1344-50.

3. Lim ZY, Grace R, Salisbury JR, Creamer D, Jayaprakasam A, Ho AY, et al. Cardiac presentation of ALK positive anaplastic large cell lymphoma. Eur J Haematol. 2005;75(6):511-4.

4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111(12):5496-504.

5. Ceresoli GL, Ferreri AJ, Bucci E, Ripa C, Ponzoni M, Villa E. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management. Cancer. 1997;80(8):1497-506.

6. Faganello G, Belham M, Thaman R, Blundell J, Eller T, Wilde P. A case of primary cardiac lymphoma: analysis of the role of echocardiography in early diagnosis. Echocardiography. 2007;24(8):889-92.

7. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-94.

8. Bestetti RB, Soares FA, Soares EG, Oliveira JS. Primary lymphoma of the right atrium with fatal neoplastic pulmonary embolism. Am Heart J. 1992;124(4):1088-90.

9. Skalidis EI, Parthenakis FI, Zacharis EA, Datseris GE, Vardas PE. Pulmonary tumor embolism from primary cardiac B-cell lymphoma. Chest. 1999;116(5):1489-90.

10. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Roschewski M, Lai C, Steinberg SM, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Haematologica. 2016;101(1):e27-9.

11. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood. 1999;93(11):3913-21.

12. Peng YL, Huang HQ, Lin XB, Xia ZJ, Li YH, Wang W, et al. [Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen]. Ai Zheng. 2004;23(8):943-6.

13. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104(3):626-33.

14. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol. 2004;15(10):1467-75.

15. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):677-86.

16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-53.