

บทความพิเศษ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Nodal Peripheral T-cell

เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง และ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำและระบาดวิทยา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบไม่บ่อย จากการศึกษาของ International Lymphoma Classification Project¹ พบประมาณร้อยละ 12 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามในทวีปเอเชียจะพบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T-cell ได้บ่อยกว่าประเทศทางตะวันตกคือประมาณร้อยละ 15-20² สำหรับในประเทศไทย ข้อมูลจากชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทยซึ่งรวบรวมผู้ป่วย NHL 1,613 ราย ระหว่างปี ค.ศ. 2003-2006 พบอุบัติการณ์ของ T-cell NHL ร้อยละ 18 โดยพบเป็น peripheral T-cell lymphoma, unclassified (PTCL-U) มากที่สุดคือร้อยละ 59.8 รองลงมาเป็น extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type ร้อยละ 21.2, angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) ร้อยละ 10.6 และ anaplastic large cell lymphoma (ALCL) ร้อยละ 3.7 ค่ากลางของอายุ 46.1 ปี เป็นในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อยคิดเป็นอัตราส่วน 1.8 : 1³ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลซึ่งได้รวบรวมผู้ป่วย 1,983 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993-2002 โดยเป็น NHL 1,826 ราย พบว่า T-cell NHL (รวม precursor T lymphoblastic lymphoma; T-LBL) คิดเป็นร้อยละ 25 ของ NHL ทั้งหมด แต่ถ้าไม่นับรวม T-LBL จะคิดเป็นร้อยละ 20.8 และพบ PTCL มากที่สุดคือร้อยละ 52.6 พบในเพศชายมากกว่าหญิงเช่นเดียวกันเป็นอัตราส่วน 1.5 : 1⁴

T-cell NHL มีการพยากรณ์โรคทั้งอัตราการรอดชีวิตหรือ failure-free survival เลวกว่า B-cell NHL⁵ การศึกษาแบบย้อนหลังที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เปรียบเทียบผู้ป่วย aggressive NHL 181 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995-2000 เป็น T-NHL ร้อยละ 23 และ B-NHL ร้อยละ 77 พบว่า T-NHL มี complete remission (CR) น้อยกว่า (ร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 71), มี progressive disease มากกว่า (ร้อยละ 63 และ 39), มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อยกว่า (ร้อยละ 27 และ 48) และอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคที่ 5 ปีน้อยกว่า (ร้อยละ 21 และ 48) B-NHL อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่า T-cell phenotype

เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย aggressive NHL เช่นเดียวกับ International prognostic index (IPI)⁶ ทำให้มีการศึกษาหาวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างกว้างขวาง

ในบทความนี้จะกล่าวถึง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell ซึ่งได้แก่ AITL, ALK-positive ALCL, ALK-negative ALCL, และ peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS)

พยาธิสรีรวิทยาโดยสังเขป⁷⁻¹⁰

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)¹¹

พบร้อยละ 15-20 ของ peripheral T-cell lymphoma ชื่อเดิมคือ angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป ตับม้ามโต ร่วมกับไข้ น้ำหนักลด ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่า (1) มีเซลล์มะเร็งซึ่งเป็น T-lymphocyte ขนาดกลางซึ่งมี cytoplasm สีจางหรือใสอยู่ปะปนกับเซลล์ชนิดอื่น เช่น small reactive lymphocytes, eosinophils, plasma cells และ histiocytes (2) มีหลอดเลือด high endothelial venules มาหล่อเลี้ยงร่วมกับมี follicular dendritic cells (FDCs) อยู่รอบๆ จำนวนมาก และ (3) มีเซลล์ B immunoblasts ขนาดใหญ่ซึ่งมักติดเชื้อ EBV เพิ่มขึ้น เชื่อว่ามะเร็งชนิดนี้มีต้นกำเนิดมาจาก follicular helper T cells (TFH) ซึ่งถูกกระตุ้นจาก B-cells ซึ่งติดเชื้อ EBV เซลล์มะเร็งนี้จะหลั่ง chemokine สำคัญคือ CXCL13 ทำให้มีการเพิ่มปริมาณของ FDCs และดึงดูด B-cells เข้ามาและกระตุ้นให้เพิ่มปริมาณ ทำให้เกิดอาการในระบบต่างๆ ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน เช่น ผื่น ปวดข้อ polyclonal hypergammaglobulinemia และ autoimmune hemolytic anemia เป็นต้น การพยากรณ์โรคไม่ดี จาก GELA study พบอัตราการรอดชีวิตที่ 7 ปีเพียงร้อยละ 30¹² อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทยซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 22 รายพบว่าอัตราการอยู่รอดที่ 4 ปีถึงร้อยละ 56 ซึ่งสูงกว่า PTCL, NOS (ร้อยละ 33) แต่ยังไม่มียืนยันสำคัญทางสถิติ โดยค่า IPI มากกว่า 2 จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹³

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive¹⁴

ALCL เป็น T/null-cell lymphoma ซึ่งประกอบด้วย lymphoid cell ขนาดใหญ่ซึ่งมีซัยโตพลาสซึมมาก และมีนิวเคลียสลักษณะแตกต่างกันรวมถึงนิวเคลียสรูปคล้ายเกือกม้า ซึ่งเรียกว่า Hallmark cell เซลล์มะเร็งเหล่านี้ย้อมติด CD 30 พบว่าประมาณร้อยละ 55-85 ของ ALCL จะพบว่ามี การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมคู่ที่ 2 ซึ่งมี ALK (anaplastic lymphoma kinase) gene อยู่ที่พบบ่อยที่สุดคือระหว่างโครโมโซม 2 และ 5 [t(2;5)(p23;q35)] พบประมาณร้อยละ 80 ทำให้ ALK gene ไปอยู่ติดกับ NPM (nucleophosmin) gene บนโครโมโซม 5 และมีการสังเคราะห์ NPM-ALK fusion protein NPM นั้นมีส่วน oligomerization domain ซึ่งเมื่อมี dimerization จะทำให้ส่วนของโปรตีน ALK ซึ่งทำหน้าที่เป็น tyrosine kinase ถูกกระตุ้นอย่างมาก ทำให้มีการส่งต่อสัญญาณภายในเซลล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งในที่สุด ทั้งนี้มักพบร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมอื่นๆ มาช่วยส่งเสริมด้วย ปัจจุบันได้แยก ALCL, ALK positive และ ALK negative ออกจากกัน นอกจากเพราะมีพยาธิกำเนิดที่แตกต่างกันแล้ว ยังพบว่า ALCL, ALK-positive ยังมีการพยากรณ์โรคดีกว่าด้วย โดยพบ ALCL, ALK-positive ร้อยละ 6.6 และ ALCL, ALK-negative ร้อยละ 5.5 ของ peripheral T-cell lymphoma^{15,16} ลักษณะทางคลินิกทั้ง 2 โรคคล้ายคลึงกันคือผู้ป่วยมักจะอยู่ในระยะที่เป็นมากแล้วคือระยะที่ 3 หรือ 4 มีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองเช่น ที่ผิวหนัง, soft tissue และกระดูก รวมทั้งมี B symptoms แต่กลุ่ม ALK-positive ผู้ป่วยมักจะอายุน้อยกว่า ALK-negative (ค่ากลางของอายุ 34 ปี และ 58 ปีตามลำดับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีร้อยละ 86 และ 58 ตามลำดับ)¹⁶ และพบได้เพศชายบ่อยกว่าเพศหญิงเล็กน้อยทั้ง 2 กลุ่ม

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-negative¹⁷

มีลักษณะทางพยาธิวิทยา รวมทั้ง immunophenotype เหมือนกับ ALCL, ALK-positive ยกเว้นไม่มีการแสดงออกของ ALK นอกจากนี้การศึกษา genetic profiling รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมก็พบว่ามะเร็งใน 2 กลุ่มนี้มีความแตกต่างกัน ในขณะที่ ALCL, ALK-positive ไม่ว่าจะ เป็น NPM-ALK หรือ ALK-variant translocation มี genetic profiling เหมือนกัน¹⁸

ALCL, ALK-negative แตกต่างจาก PTCL, NOS ตรงที่โดยทั่วไปแล้ว (1) ไม่พบเซลล์มะเร็งขนาดเล็กถึงปานกลางซึ่งพบบ่อยใน PTCL, NOS (2) ติด CD30 สม่ำเสมอและชัดเจน และ (3) ขาด T-cell receptor proteins ซึ่งมักพบใน PTCL, NOS อีกโรคหนึ่งซึ่งต้องแยกโรคออกไปคือ classical Hodgkin's

lymphoma (cHL) ชนิดที่มีเซลล์มะเร็งอยู่มากโดยจะพบว่าใน ALCL, ALK-negative จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ (1) ไม่พบ PAX5 transcription factor ในนิวเคลียส (2) ไม่พบ EBV markers ได้แก่ EBER และ LMP1 (ซึ่งมักพบใน cHL) และ (3) พบ clonal T-cell receptor rearrangements พยาธิกำเนิดของ ALCL, ALK-negative ยังไม่ทราบแน่ชัด สำหรับการพยากรณ์โรคนั้นพบว่าแม้ว่าจะไม่ดีเท่ากับ ALCL, ALK-positive แต่ก็ดีกว่า PTCL, NOS กล่าวคืออัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 60, 49 และ 32 สำหรับ ALCL, ALK-positive, ALCL, ALK-negative และ PTCL, NOS ตามลำดับ¹⁶

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS)

ประกอบด้วย nodal และ extranodal mature T-cell lymphoma ซึ่งไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มที่เฉพาะเจาะจงได้ เป็น T-cell lymphoma ที่พบบ่อยมากที่สุด คือพบร้อยละ 25.9 ของ T-cell lymphoma ทั้งหมด¹⁵ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีต่อมน้ำเหลืองโตเป็นอาการเด่น และมักอยู่ในระยะที่เป็นมากร่วมกับมี B symptoms พบว่ามีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองเช่น ตับ ไชกระดูก ทางเดินอาหาร และผิวหนังได้บ่อย มีการดำเนินโรคที่รุนแรง อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 20-30 ซึ่งต่ำกว่า B-cell lymphoma^{7,19,20} ส่วนการศึกษาของชมรมโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งประเทศไทยจากผู้ป่วย 113 รายพบว่า มีอัตราการอยู่รอดที่ 3 ปีร้อยละ 34 โดย IPI และระดับ LDH สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ²¹ ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่ามีความหลากหลายมากตั้งแต่เซลล์มะเร็งซึ่งมีรูปร่างคล้ายกันจนถึงแตกต่างกันมาก ส่วนใหญ่พบว่าเซลล์มีขนาดปานกลางถึงใหญ่ นิวเคลียสลักษณะ irregular และเห็นนิวเคลียสโอลด์ฟิลด์ชัดเจน การย้อมพิเศษมักพบ aberrant T-cell phenotype เช่น CD5 หรือ CD7 ลดลง โดยทั่วไปพบชนิด CD4 มากกว่า CD8 พยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่เข้าใจทั้งหมด การตรวจทางพันธุกรรมส่วนใหญ่พบว่า มี complex karyotype และการศึกษา genetic profiling ก็พบว่า PTCL, NOS แตกต่างจาก AITL และ ALCL อย่างไรก็ตามพบว่ามีส่วนที่เหมือนกันได้เช่น CD30-PTCL, NOS บางรายมี TFH signature คล้ายกับ AITL หรือ CD30+ PTCL, NOS บางรายมี molecular signature คล้ายกับ ALCL, ALK-negative เป็นต้น^{22,23}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยต้องใช้การส่งตรวจทางพยาธิวิทยา รวมทั้ง immunophenotype เพื่อที่จะแยกออกจาก B-cell neoplasm บางรายอาจจำเป็นต้องใช้การตรวจ T-cell receptor gene rearrangement

หรือการตรวจในระดับพันธุกรรมอื่นๆ เพื่อยืนยันว่าเป็นมะเร็งที่ มีต้นกำเนิดจาก T-cell จริง

การประเมินระยะโรค และการพยากรณ์โรค²⁴

การประเมินระยะโรคเหมือนกับในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive NHL ส่วนการพยากรณ์โรคนั้น การใช้ international prognostic index (IPI) ก็สามารถใช้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย PTCL, NOS¹⁵, ALCL, ALK-positive และ ALK-negative¹⁶ ตามความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตได้²⁵ อย่างไรก็ตาม ไม่นานมานี้ทาง Italian Intergroup for lymphoma ได้เสนอ prognostic index ใหม่สำหรับ PTCL-NOS โดยได้จากการรวบรวมผู้ป่วย 385 ราย ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, ค่า LDH สูง, performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 2, และการที่มีรอยโรคในไขกระดูก พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเมื่อมีปัจจัยเสี่ยง 0, 1, 2 และ 3 หรือ 4 ข้อ เท่ากับร้อยละ 62.3, 52.9, 32.9, และ 18.3 ตามลำดับ²⁶ ต่อมาก็มีการเสนอ clinical-pathologic prognostic score สำหรับ PTCL-NOS โดยนำ Ki-67 เกิน ร้อยละ 80 ซึ่งเป็น proliferation-associated antigen เพิ่มเข้ามาจากเดิม (อายุ, LDH และ performance status) ก็สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตเช่นกันโดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 มี 0 หรือ 1 ปัจจัยเสี่ยง มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 37 เดือน กลุ่มที่ 2 มี 2 ปัจจัยเสี่ยง มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 23 เดือนและกลุ่มที่ 3 มี 3 หรือ 4 ปัจจัยเสี่ยง มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 6 เดือน²⁷ สำหรับ AITL ยังมีข้อมูลไม่มากนักสำหรับการใช้ IPI ในการพยากรณ์โรค แต่จาก GELA study พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตได้แก่ เพศชาย, ภาวะซีด (Hemoglobin ต่ำกว่า 120 กรัมต่อเดซิลิตร) และการมีต่อมน้ำเหลืองใน mediastinum โต้²⁸

การรักษา^{24,29,30}

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานได้แก่ CHOP น้อยกว่า diffuse large B-cell lymphoma และมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่า ในปัจจุบันยังไม่มียาเคมีบำบัดซึ่งเป็นสูตรมาตรฐาน เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่มากนักจึงไม่มี prospective randomized study ขนาดใหญ่ซึ่งเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆ ดังนั้นแนวทางการรักษาตาม National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁹ จึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP

ตั้งแต่มีการศึกษาใหญ่ของ Intergroup (SWOG/ECOG) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง CHOP และสูตรยาใหม่อื่นๆ (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B) ในการรักษา intermediate หรือ high-grade NHL (โดยในขณะนั้นยังไม่มีการทำ immunophe-

notype) พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันโดย CHOP มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ทำให้ CHOP เป็นยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน³¹ และได้นำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วย PTCL ทั้งที่ไม่เคยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อยืนยันประสิทธิภาพเมื่อใช้ในผู้ป่วย PTCL โดยทั่วไปแล้วการใช้ CHOP ในผู้ป่วย T/NK-cell lymphomas ทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 30 ยกเว้น ALCL, ALK-positive และผู้ป่วยบางรายซึ่งมีอยู่ในระยะแรกๆ ซึ่งมีรอยโรคไม่มาก เช่นการศึกษาย้อนหลังจาก British Columbia ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของ nodal PTCL เท่ากับร้อยละ 35-43³² และเมื่อไม่นานมานี้ การศึกษาของ International T-Cell Lymphoma Project พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ของ PTCL นอกเหนือจาก ALCL, ALK-positive เช่น PTCL, NOS หรือ AITL ไม่ได้ประโยชน์จาก anthracycline-containing regimen¹⁵ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงน้อย (0-1 ข้อ) ยังได้ประโยชน์จาก CHOP โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีร้อยละ 49-53³³

โดยสรุปยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อาจไม่ใช่สูตรยาที่เหมาะสมสำหรับ nodal PTCL ยกเว้น ALCL, ALK-positive จึงได้มีการหาสูตรยาใหม่ๆ ซึ่งมีความแรงเพิ่มขึ้นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ เคยมีการศึกษาแบบย้อนหลังของ M.D. Anderson Cancer Center เปรียบเทียบการรักษา T-cell NHL ซึ่งส่วนใหญ่เป็น PTCL, NOS, ALCL และ AITL โดยใช้ intensive chemotherapy (Hyper-CHOP, Alternating triple therapy - ASHAP, M-BACOS and MINE, Hyper-CVAD) กับ CHOP พบว่าได้อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีไม่แตกต่างกันคือร้อยละ 62 และ 56 ตามลำดับและพบว่า ALCL, ALK-positive มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีสูงสุดคือร้อยละ 100³⁴ และเนื่องจากในขณะนั้นยังไม่มียาสูตรอื่นซึ่งดีกว่า CHOP ทำให้ข้อสรุปจากการประชุม Asian Oncology Summit 2009 คือการให้ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ก็ยังถือว่าสมเหตุสมผลในผู้ป่วย T-cell NHL³⁵

ยาเคมีบำบัดที่มี etoposide เป็นส่วนประกอบ

ได้มีการศึกษาหลายการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นประโยชน์ของการเพิ่ม etoposide เข้าไปในสูตรยาเคมีบำบัด อาทิเช่น

- การรักษาผู้ป่วย PTCL 20 รายในประเทศจีนโดยใช้ยาเคมีบำบัดสูตร EPOCH³⁶ พบว่ามีอัตราการตอบสนองถึงร้อยละ 85 และมี CR ร้อยละ 50

- การศึกษาในประเทศเยอรมัน ซึ่งได้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตร VACPE³⁷ ซึ่งก็คล้ายสูตร CHOP แต่เพิ่ม etoposide 120 mg/m² วันที่ 1-3, ให้ adriamycin 25 mg/m² ในวันที่ 1-3 และให้ prednisolone 60 mg/m² วันที่ 1-7 ในการรักษา PTCL 27 ราย

และ high-grade B cell NHL 55 ราย พบว่าได้ CR ร้อยละ 77 และ 84 ตามลำดับ ซึ่งถือว่าการตอบสนองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ยาเคมีบำบัดสูตร **CHOEP-21** เป็นการเพิ่ม etoposide เข้าไปในยาเคมีบำบัดสูตร CHOP โดยใช้ etoposide 100 mg/m² ในวันที่ 1 ถึงวันที่ 3 และให้ยาทุก 21 วัน ได้เคยมีการศึกษาโดย German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)³⁸ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด aggressive ทั้ง B-cell และ T-cell ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดี ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี เปรียบเทียบกับสูตรยา CHOP-14, CHOP-21 และ CHOEP-14 ในผู้ป่วยทั้งหมด 710 ราย พบว่า CHOEP-21 ได้ CR ร้อยละ 82.5 ในขณะที่ CHOP-21 ได้ CR ร้อยละ 79.4 และ event-free survival (EFS) ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 62.1 และ 57.6 ตามลำดับ ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญคือ leukopenia ซึ่งพบได้บ่อยกว่า CHOP regimen (ร้อยละ 73.6 และ 34.1 ตามลำดับ) ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่เป็น T-cell lymphoma ร้อยละ 13.7 ซึ่งพบว่าการเพิ่ม etoposide เข้าไปสามารถเพิ่ม EFS ที่ 3 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 71 และ 50, p = 0.01)³⁹ ส่วน dose-escalated CHOEP พบว่าไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือ EFS แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น⁴⁰

- ยาเคมีบำบัดสูตร **CHOP-EG** เป็นการเพิ่ม etoposide 100 mg/m² และ gemcitabine 600 mg/m² ในวันที่ 1 และให้ยาทุก 21 วัน ได้มีการศึกษา pilot study ในผู้ป่วย PTCL รายใหม่ 26 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 76.9 โดยเป็น CR ร้อยละ 57.7 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีร้อยละ 69.6 อย่างไรก็ตาม median EFS อยู่ที่ 215 วันเท่านั้น⁴¹

ยาอื่นๆ ที่อาจใช้ได้ ใน AITL

ในผู้ป่วย AITL บางราย อาจตอบสนองต่อการให้ corticosteroids หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ มีรายงานว่า cyclosporine มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยซึ่งกลับเป็นซ้ำหลังจากได้ corticosteroids หรือยาเคมีบำบัดหลายชนิด⁴² แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นแนะนำให้ใช้การรักษาแบบ PTCL อื่นๆ มากกว่า

การรักษาด้วยยาใหม่

- ยาเคมีบำบัดสูตร **CHOP ร่วมกับ alemtuzumab (CHOP-C)** ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody ต่อ CD52 โดยให้ alemtuzumab ขนาด 30 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังก่อนให้ CHOP 1 วัน มีการศึกษาในผู้ป่วย PTCL 24 ราย โดย 23 รายเป็น nodal PTCL พบว่าได้ CR ถึงร้อยละ 71 อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 53 และเมื่อติดตามไปเฉลี่ย 16 เดือน

มี 13 รายที่ยังปราศจากโรคอยู่ อย่างไรก็ตามมีปัญหาผลข้างเคียงเช่น neutropenia รุนแรงร้อยละ 34 จาก 176 cycles การติดเชื้อรุนแรงเช่น CMV reactivation ร้อยละ 9, การติดเชื้อ J-C virus และ pulmonary invasive aspergillosis เป็นต้น⁴³ อีกการศึกษาจากเกาหลีใต้ซึ่งใช้ alemtuzumab ขนาด 30 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำในวันแรก ก็พบว่าการตอบสนองใกล้เคียงกันคือได้อัตราการตอบสนองร้อยละ 80 เป็น CR ร้อยละ 65 และ event-free survival ที่ 1 ปีร้อยละ 43.3 แต่เนื่องจากพบผลข้างเคียงเรื่อง neutropenia รุนแรงและการติดเชื้อสูง ทำให้การศึกษานี้ต้องหยุดก่อนกำหนด⁴⁴

- ยาเคมีบำบัดซึ่งใช้ **gemcitabine** ร่วมกับ cisplatin และ methylprednisolone มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 16 ราย ซึ่งเป็น PTCL พบว่าได้อัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 69 โดยเป็น CR 3 ราย อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีร้อยละ 70 แต่ก็พบว่ามีผลข้างเคียงคือ neutropenia รุนแรงถึงร้อยละ 53.8⁴⁵

การรักษาโดยให้ high-dose therapy ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง^{46,47}

เนื่องจากการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดได้ผลไม่ดีนัก จึงมีการศึกษาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองเป็น first-line consolidation therapy มีการศึกษาแบบย้อนหลังหลายการศึกษาดังตารางที่ 1 พบว่าทำให้โรคสงบเป็นเวลานานได้ อย่างไรก็ตามก็ตามผลการรักษาขึ้นกับปัจจัยหลายประการเช่น ปัจจัยของผู้ป่วยเอง (อายุ, B symptoms, IPI, ความไวต่อยาเคมีบำบัด), การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่ CR1 หรือมากกว่า CR1 และชนิดของมะเร็ง ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองใน PTCL 28 รายและ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 86 ราย พบว่า ALCL ได้ผลการรักษาดีกว่า non-ALCL และ DLBCL โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 86, 47 และ 36 ตามลำดับ และถ้าพิจารณาในกลุ่ม ALCL พบว่า ALCL, ALK-positive มี event-free survival สูงกว่า ALCL, ALK-negative คือร้อยละ 100 และ 0 ตามลำดับ⁴⁸

ส่วนการศึกษาแบบไปข้างหน้า 3 การศึกษาพบว่ามีความโน้มทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ induction therapy ซึ่งทั้ง 3 การศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยซึ่งเป็น ALCL, ALK-positive เข้ามาในการศึกษา รายละเอียดดังนี้

- การศึกษาของ Gel-Tamo Study group ได้ให้ induction therapy ในผู้ป่วย high-risk nodal PTCL ที่มี gallium-scan ให้ผลบวกด้วย MegaCHOP 26 ราย ถ้าหลังจากได้ยาไปแล้ว 3 ครั้ง gallium-scan ให้ผลลบจะให้ยาอีก 1 ครั้งตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด แต่ถ้ายังมี gallium-scan ให้ผลบวกอยู่ จะ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาแบบย้อนหลังของการให้ high-dose therapy ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองในผู้ป่วย PTCL

ผู้ศึกษา	จำนวน	พยาธิวิทยา	สูตรยาเคมีบำบัดก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก	ผลการศึกษา
พินแลนด์ 2004 ⁴⁹	37	PTCL-NOS, ALCL, AITL 14,14 และ 0 ราย ตามลำดับ TCL ชนิดอื่น 9 ราย	เกือบทุกราย (36 ราย) ได้รับ สูตรยาที่มี anthracyclin	ในกลุ่ม ASCT ที่ CR1/PR1 18 รายพบว่าอัตราการรอดชีวิตและ PFS ที่ 5 ปีของเท่ากับร้อยละ 63 และ 64 ตามลำดับ โดยรวมทั้งหมดพบว่า ALCL มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่า non-ALCL (ร้อยละ 85 และ 35 ตามลำดับ)
GEL-TAMO-CR1 2007 ⁵⁰	74	PTCL-NOS, ALCL, AITL ร้อยละ 50, 31 และ 11 ตามลำดับ	ร้อยละ 72 ได้รับ CHOP	ASCT ที่ CR1 ทั้งหมด พบว่าที่ 5 ปี อัตราการรอดชีวิตและ PFS เท่ากับ - ร้อยละ 84 และ 80 สำหรับ ALCL - ร้อยละ 61 และ 55 สำหรับ non-ALCL
BSBMT/ABMTRR 2007 ⁵¹	64	PTCL-NOS, ALCL, AITL ร้อยละ 47, 31 และ 8 ตามลำดับ	หลากหลาย สูตร ร้อยละ 54 ได้รับ CHOP หรือ CHOP-like regimens	ASCT ที่ CR1 ร้อยละ 48, CR2 ร้อยละ 6, PR ร้อยละ 23 พบว่าอัตราการรอดชีวิตและ PFS ที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 53 และ 50 ตามลำดับ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยซึ่งได้รับ allogeneic SCT 18 รายโดยทำในผู้ป่วยอายุเฉลี่ยน้อยกว่า (28 ปี กับ 45 ปีในกลุ่ม ASCT) และส่วนใหญ่ได้รับการรักษาอื่นมาก่อนพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตและ PFS ที่ 3 ปี ร้อยละ 39 และ 33 ตามลำดับและมี non-relapsed mortality ถึงร้อยละ 39 (ร้อยละ 14 ใน ASCT)
EBMT 2008 ⁵²	146	AITL ร้อยละ 73 อยู่ใน ระยะที่ 4	ร้อยละ 83 ได้รับ สูตรยาที่มี anthracyclin	ASCT ที่ CR1 ร้อยละ 33.6, CR2 ร้อยละ 14.4, PR ร้อยละ 35.6 พบว่า PFS ที่ 4 ปีสำหรับผู้ป่วย ซึ่งได้ CR, chemo-sensitive และ chemo-refractory เท่ากับร้อยละ 56, 30 และ 23 ตามลำดับ

ASCT = Autologous stem cell transplantation; PFS = Progression-free survival; TCL = T-cell lymphoma

BSBMT = British Society of Bone Marrow Transplantation; ABMTRR = Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry

ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร IFE (ifosfamide 10 g/m², etoposide 150 mg/m²/12 h วันที่ 1-3) อีก 2 ครั้ง ถ้าได้อย่างอย่างน้อย PR จะได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่า 19 จาก 26 ราย ตอบสนองต่อการรักษา (12 รายได้ CR หลังจาก MegaCHOP) เมื่อติดตามไป 2 ปีหลังจากปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าอัตราการรอดชีวิต, PFS และ disease-free survival (DFS) เท่ากับ ร้อยละ 84, 56 และ 63 ตามลำดับ⁵³

- การศึกษาจากเยอรมัน ได้ให้ induction therapy ด้วย CHOP ถ้าผู้ป่วยตอบสนองจะตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วยทั้งหมด 83 รายเป็น PTCL, NOS 32 ราย, AITL 27 ราย, ALCL, ALK-negative 13 ราย และชนิดอื่น 11 ราย พบว่าผู้ป่วย

55 ราย (ร้อยละ 66) ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 66 (CR ร้อยละ 56) เมื่อติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 33 เดือน มีผู้ป่วย 43 รายซึ่งยังมีชีวิตอยู่ (ในจำนวนนี้มี 35 รายที่โรคสงบ) ที่ 3 ปีอัตราการรอดชีวิตของกลุ่มซึ่งได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเท่ากับร้อยละ 71 เปรียบเทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มซึ่งไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด⁵⁴

- การศึกษาของ Nordic lymphoma group ได้ให้ induction therapy ด้วย CHOEP-14 ถ้าผู้ป่วยตอบสนองจะตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด โดย 80 จาก 99 รายเป็น nodal PTCL พบว่าผู้ป่วย 58 จาก 77 รายซึ่งมีข้อมูลการได้เคมีบำบัดครบ 6 รอบได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด interim analysis เมื่อ

ติดตามไป 1 ปี พบว่า 30 จาก 39 รายซึ่งสามารถรวบรวมข้อมูล ได้ยังได้ CR อยู่ คาดว่าจะมีโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดราวร้อยละ 25 คงต้องรอข้อมูลระยะยาวต่อไป⁵⁵

- มีอีกการศึกษาแบบไปข้างหน้าซึ่งรวม ALCL, ALK-positive ไว้ด้วย โดยผู้ป่วย 62 รายซึ่งเป็น ALCL, ALK-positive 19 ราย หลังจากได้ induction chemotherapy แล้ว 46 รายได้รับการ ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าอัตราการรอดชีวิตและ DFS ที่ 12 ปีในผู้ป่วย ALCL, ALK-positive เป็นร้อยละ 62 และ 54 ส่วน ชนิดที่เหลือเท่ากับร้อยละ 21 และ 18 ตามลำดับ⁵⁶

อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาซึ่งผลการศึกษายังไม่พบประโยชน์ อย่างชัดเจนจากการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

- การศึกษาแบบย้อนหลังของ GELA ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 330 รายซึ่งได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด หลังจากได้ CR หลังจาก induction ด้วยยาเคมีบำบัดสูตร ACBVP โดยเป็น aggressive B- NHL 249 ราย (ร้อยละ 75) และ aggressive T-NHL 52 ราย (ร้อยละ 15 โดยเป็น ALCL 23 ราย) และ non-classified NHL 29 ราย ร้อยละ 66 มี age-adjusted IPI 2-3 เมื่อนำมา match กับกลุ่ม control ซึ่งให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่าง เดียวพบว่า พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ได้ดีขึ้นในกลุ่ม non-ALCL PTCL (อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีร้อยละ 49 เปรียบเทียบกับร้อยละ 44 ในกลุ่มที่ได้เฉพาะยาเคมีบำบัด) แต่ได้ผลดีขึ้นในกลุ่ม B-cell NHL ที่มี aaIPI 2-3⁵⁷

- การศึกษาของ GELCAB ได้ให้ induction therapy ด้วย high-dose CHOP (ใช้ cyclophosphamide 2,000 mg/m²/day, adriamycin 90 mg/m²/day) 3 cycles สลับกับ ESHAP 3 cycles ในผู้ป่วย PTCL อายุอ่อน (ค่ากลางของอายุ 47 ปี) 41 ราย โดยเป็น nodal PTCL 33 ราย ถ้าผู้ป่วยตอบสนองจะ ตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าในกลุ่มที่ได้การรักษา ตามแผน มี 24 ราย ที่ตอบสนองต่อการรักษา (CR 20 ราย) ใน จำนวนนี้มี 17 รายซึ่งสามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ ปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ที่ ได้หรือไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด โดยรวมพบว่าอัตรา การรอดชีวิตและ PFS ที่ 4 ปีเท่ากับร้อยละ 39 และ 30 ตามลำดับ⁵⁸

- การศึกษาจากเยอรมัน (DSHNHL) ได้ให้ induction therapy ในผู้ป่วยอายุอ่อนกว่า 61 ปีซึ่งเป็น aggressive B-cell NHL และ T-cell NHL ด้วย megaCHOEP 4-6 รอบ ตามด้วยการปลูก ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าร้อยละ 66.7 ของผู้ป่วย T-cell NHL ได้รับการรักษาครบตามแผน เปรียบเทียบกับร้อยละ 84.4 ของ ผู้ป่วย B-cell NHL ที่ 3 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิต, EFS และ การเป็นมากขึ้น (progression) ของผู้ป่วย T-cell NHL (ร้อยละ

44.5, 25.9 และ 27.3) แยกว่า B-cell NHL (ร้อยละ 63.4, 60.1 และ 16.3) อย่างมีนัยสำคัญ⁵⁹

โดยสรุปการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เป็น first-line แม้ยังไม่ถือว่าเป็นมาตรฐานในการรักษาเนื่องจากยังไม่ได้มี การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับทำให้ยาเคมีบำบัดและต้องรอ ผลการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว แต่ก็มีการศึกษานับสนุนทั้ง แบบไปข้างหน้าและย้อนหลังว่าทำให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยเฉพาะ ในผู้ป่วยซึ่งได้ CR ดังนั้นจึงเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยซึ่งตอบ สสนองต่อ induction therapy ยกเว้นผู้ป่วย ALCL, ALK-positive ซึ่งโดยทั่วไปไม่แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่แรก เนื่องจากมีโอกาสหายขาดได้จากยาเคมีบำบัด และสามารถทำการ ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ได้เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ³⁵

แนวทางการรักษาตาม NCCN guideline²⁹ : แนะนำให้เข้า ร่วมการศึกษาวิจัย หรือตามแผนภูมิที่ 1

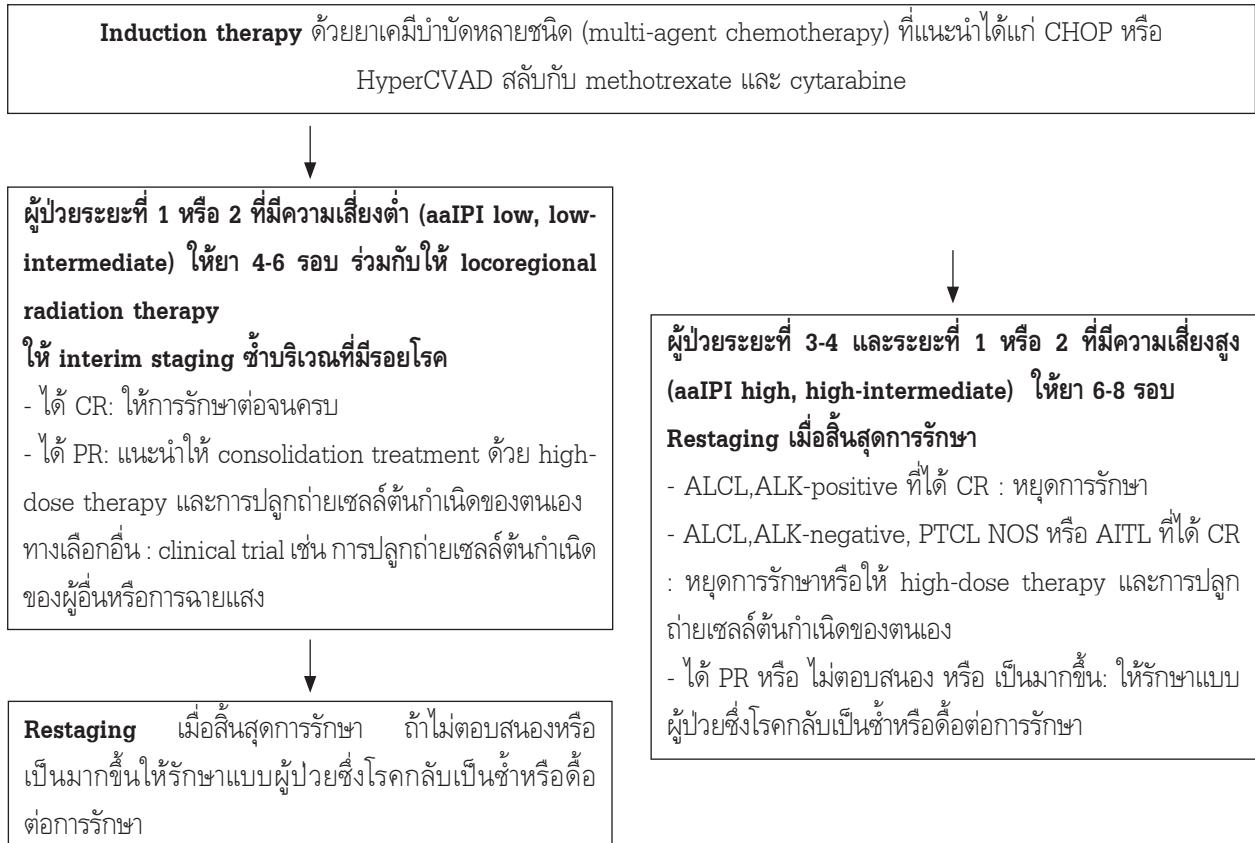
ผู้ป่วยซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำหรือคือต่อกรรักษา

การรักษาโดยให้ high-dose therapy ร่วมกับการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดของตนเองหรือผู้อื่น

ผลการศึกษา Parma trial ทำให้การให้ high-dose therapy และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองเป็นมาตรฐานในการ รักษา chemotherapy-sensitive NHL โดยทำให้อัตราการรอด ชีวิตและ EFS เพิ่มขึ้น⁶⁰ ซึ่งก็มีหลายการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า second-line consolidation therapy ด้วยการให้ high-dose therapy ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองใน T-cell NHL ได้ผลพอกกับ B-cell NHL โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 30-50⁶¹⁻⁶⁵ และเริ่มมีการศึกษาการปลูกถ่ายเซลล์ ต้นกำเนิดของผู้อื่นเพิ่มขึ้น

- มีการศึกษาในระยะที่ 2 ของ reduced intensity conditioning (RIC) ตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของผู้อื่นในผู้ป่วย PTCL ซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำหรือคือต่อกรรักษา 17 รายพบว่าอัตราการรอด และอัตรา progression-free survival ที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 81 และ 64 ตามลำดับ โดยมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาเพียง ร้อยละ 6 และพบว่าทำให้ donor lymphocyte infusion สามารถ ทำให้มีการตอบสนองเพิ่มขึ้นหลังจากปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแล้ว⁶⁶

- การศึกษาแบบย้อนหลังจากฝรั่งเศส (SFGM-TC) ในผู้ป่วย aggressive T-cell lymphoma 77 ราย เป็น nodal PTCL 65 ราย โดยส่วนใหญ่ใช้ myeloablative regimen พบว่าได้ผลการ รักษาใกล้เคียงกันคืออัตราการรอดชีวิตและ EFS ที่ 5 ปีเท่ากับ ร้อยละ 57 และ 53 แต่มีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูงกว่า คือร้อยละ 30⁶⁷



แผนภูมิที่ 1

การรักษาด้วยยาใหม่

- Gemcitabine มีการศึกษาการใช้ขนาด 1,200 mg/m² วันที่ 1, 8 และ 15 ให้ซ้ำทุก 28 วัน จำนวน 3 รอบในผู้ป่วย PTCL, NOS ซึ่งเป็นซ้ำ 8 รายและ advanced-stage mycosis fungoides 5 ราย พบว่าในผู้ป่วย PTCL, NOS มีการตอบสนอง 5 รายโดยเป็น CR 1 ราย และมีผลข้างเคียงไม่มาก⁶⁸ อีกรายการศึกษาใช้ขนาดเดียวกันใน T-cell lymphoma ซึ่งต้องต่อการรักษา 10 ราย ใน 3 รายซึ่งเป็น nodal PTCL มี 2 รายที่ตอบสนอง (1 ราย ALCL ได้ CR นาน 20 เดือนและอีกรายเป็น PTCL, NOS ได้ PR)⁶⁹
- Denileukin diftitox เป็น diphtheria toxin จับกับ interleukin-2 ใต้รับรองให้ใช้ใน cutaneous T-cell lymphomas รวมทั้ง mycosis fungoides มีรายงานใช้ในผู้ป่วย 1 รายเป็น PTCL ซึ่งต้องต่อรักษาหลายชนิดพบว่าได้ผล⁷⁰
- Alemtuzumab ขนาด 30 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ สูงสุด 12 สัปดาห์พบว่าได้อัตราการตอบสนองร้อยละ 36 (5 จาก 14 ราย) แต่ก็พบว่าผลข้างเคียงในระบบโลหิตวิทยาและการติดเชื้อแทรกซ้อนสูง เช่นพบ CMV reactivation ร้อยละ 43, pulmonary aspergillosis ร้อยละ 14 และ EBV-related hemophagocytosis ร้อยละ 14⁷¹

- Pralatrexate เป็นอนุพันธ์ของ folate ซึ่งยับยั้งการทำงานของ dihydrofolate reductase มีการศึกษาใน B และ T-cell lymphomas ซึ่งต้องต่อการรักษา 48 ราย พบว่ามีร้อยละ 17 ซึ่งได้ CR โดยในกลุ่มซึ่งเป็น T-cell lymphoma มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 54 ในขณะที่ B-cell lymphoma มีเพียงร้อยละ 10 ซึ่งตอบสนอง⁷²

นอกจากนี้ยังมียาเคมีบำบัดรวมทั้ง molecular targeted therapy อีกหลายชนิดที่ยังอยู่ในขั้นศึกษาวิจัย ซึ่งขอไม่นำเสนอในบทความนี้

โดยสรุปในผู้ป่วยซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำหรือต้องต่อรักษา ถ้าผู้ป่วยสามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ ให้อาเคมีบำบัดชนิด second-line แล้วทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดถ้าผู้ป่วยได้ CR หรือ PR ซึ่งอาจทำได้ทั้งใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเองหรือผู้อื่น ในกรณีที่ไม่สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ แนะนำให้เข้ารับการรักษายาใหม่ หรือเข้าร่วมโครงการวิจัย

สรุป

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด nodal peripheral T-cell แม้จะพบได้ไม่บ่อย แต่เนื่องจากการรักษาในปัจจุบัน ยังไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีชีวิตยืนยาวได้ ดังนั้นจึงต้องอาศัยข้อมูล

การศึกษาวินิจฉัยใหม่ๆ มาช่วยในการรักษาผู้ป่วย และถ้าเป็นไปได้ควรให้ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการศึกษาวินิจฉัย การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในขณะนี้ยังไม่มียุทธศาสตร์มาตรฐานที่ทำให้ผลการรักษาดีมาก ยกเว้นใน ALCL, ALK-positive ซึ่งยังมีโอกาสหายขาดจากยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อยู่ ดังนั้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ตั้งแต่ครั้งแรกที่ผู้ป่วยตอบสนองจากยาเคมีบำบัด จึงเป็นทางเลือกซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการรักษาแต่ละวิธีจึงมีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma: the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18.
2. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 1998;9:717-20.
3. Lekhakula A. Peripheral T-cell lymphoma. Oral presentation at the 36th mid-year Congress of the Thai Society of Hematology "Hematologic disorders : How do I treat?", 2009.
4. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 Cases of Malignant Lymphoma in Thailand According to the World Health Organization Classification. *Hum Pathol* 2004;35:224-30.
5. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, et al. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:4514-20.
6. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrajroj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:52-5.
7. Savage KJ. Aggressive Peripheral T-cell Lymphomas (Specified and Unspecified Types). *Hematology* 2005;267-77 .
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008:312-6.
9. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:1255-64.
10. de Leval L and Gaulard P. Pathobiology and molecular profiling of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology* 2008:272-9.
11. Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications. *Curr Opin Hematol* 2007;14:348-53.
12. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biological and pathological features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008;111:4463-70.
13. Sirijerachai C, Chansung K, Rujirojindakul P, et al. Clinical features and treatment outcomes of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: an analysis from the Thai Lymphoma Study Group (TLSG). *J Hematol Transf Med* 2008;18 (suppl.). Abstract#141.
14. Amin HM and Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:2259-67.
15. International T-Cell Lymphoma Project. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:1-10.
16. Savage KJ, Harris NL, Vose 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;111:5496-504.
17. Falini B and Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World Health Organization classification and perspectives for targeted therapy. *Haematologica* 2009;94:897-900.
18. Salaverria I, Bea S, Lopez-Guillermo A, et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol* 2008;140:516-26.
19. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998;92:76-82.
20. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U) : a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-9.
21. Lekhakula A, Rujirojindakul P, Siritanaratkul N, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: an analysis of 113 cases from the Thai Lymphoma Study Group. *J Hematol Transf Med* 2008;18 (suppl.). Abstract#146.
22. Picaluga PP, Agostinelli C, Califano A, et al. Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets. *J Clin Invest.* 2007;117:823-34.
23. de Leval L, Rickman D, Thielen C, et al. The gene expression profile of nodal T-cell lymphomas identifies a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and Follicular Helper T Cells (TFH), and between CD30+ Peripheral T-cell lymphoma and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL) [abstract]. *Blood* 2006:108. Abstract #289.
24. Savage KJ. Prognosis and primary therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Hematology* 2008:280-8.
25. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC, et al. Peripheral T-cell lymphomas: Clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American Lymphoma Classification: *Leukemia Lymphoma.* 2003;44:241-9.

26. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-9.
27. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24:2472-9.
28. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008;111:4463-70.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas V.1.2010. from www.nccn.org
30. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. *Hematology*. 2006;1:331-7.
31. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 328:1002-6.
32. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15(10):1467-75.
33. Vose JM, The International PTCL Project. International Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathologic Review Project: Poor Outcome by Prognostic Indices and Lack of Efficacy with Anthracyclines. *Blood* 2005;106(11): Abstract 811.
34. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic Factors and Treatment of Patients with T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 2005;103: 2091-8.
35. Kwong YL, Anderson BO, Advani R, et al. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10:1093-101.
36. Peng YL, Huang HQ, Lin XB, et al. Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen. *Ai Zheng* 2004;23:943-6.
37. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high-grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1996;24:121-9.
38. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, 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;104:626-33.
39. Schmitz N, Ziepert M, Nickelsen M, et al. T-cell lymphomas in studies of the German High-grade NHL study group (DSHNHL) [abstract]. *Ann Oncol* 2008;9(Supp 4):94a.
40. Pfreundschuh M, Zwick C, Zeynalova S, et al. Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2008;19:545-52.
41. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58:35-9.
42. Advani R, Horwitz S, Harandi A, et al. Treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD) with cyclosporine. [abstract]. *Blood* 2003;102:626.
43. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007;110:2316-23.
44. Kim JG, Sohn SK, Chae Ys, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60:129-34.
45. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007;92:271-2.
46. Shustov AR, Savage KJ. Does high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation have a role in the primary treatment of peripheral T-cell lymphomas? *Hematology* 2008;39-41.
47. Horwitz SM. Novel therapies and role of transplant in the treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology* 2008:289-96.
48. Jagasia MH, Morgan D, Goodman S, et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high-dose chemotherapy and stem cell transplant. *Leuk Lymph* 2004;45:2261-7.
49. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:405-10.
50. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007;18:652-7.
51. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:443-50.
52. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of outcome-Lymphoma Working Party of the European

- Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26:218-24
53. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007;79(1):32-8.
 54. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2008; 27:106-13.
 55. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen G, et al. Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) as 1st line treatment in peripheral T-cell lymphomas (PTCL) - A phase II study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood* 2006;108 (11):Abstract.
 56. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533-8.
 57. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 2004;15:1790-7.
 58. Mercada S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:958-63.
 59. Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2009;20:1977-84.
 60. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
 61. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:711-6.
 62. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3766-70.
 63. Kahl C, Leithauser M, Wolff D, et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. *Ann Hematol* 2002;81:646-50.
 64. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006;134:202-7.
 65. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol* 2003;14:1768-75.
 66. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004;22:2172-6.
 67. le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in T-cell lymphomas: A French national survey from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25(18 suppl):8095.
 68. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998;9:1351-3.
 69. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol* 2001;113:185-7.
 70. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, et al. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with Denileukin Diftox (ONTAK®). *Leuk Lymph.* 2002;43:121-6.
 71. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103:2920-4.
 72. O'Conner OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:4357-64.