

## บทความพินิจ

# มะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-Hodgkin ชนิดรุนแรงในผู้สูงอายุ

## ไพรยา รุจิโรจน์จินดากุล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**บทคัดย่อ :** มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin (NHL) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยติดอันดับ 1 ใน 10 ของประเทศไทย และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยใหม่คือ 60-65 ปี การศึกษาจากฐานประชากร พบ NHL ชนิดรุนแรงสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และพบโรคนอกต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยอายุมากมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ส่วนเคมีบำบัดมาตรฐานสำหรับ NHL ชนิดรุนแรง คือ สูตรที่ประกอบด้วย CHOP (Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine และ prednisolone) และพบว่าผลการรักษาจะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ rituximab ร่วมกับ CHOP ดังนั้นถ้าให้การรักษากลุ่มนี้ได้อย่างเหมาะสม จะได้ผลการรักษาที่ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อย

**Key Words :** ● Elderly ● NHL ● Non-Hodgkin lymphoma ● Aggressive type ● Treatment

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2552;19:51-7.

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin (NHL) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยติดอันดับ 1 ใน 10 ของ ประเทศไทย<sup>1</sup> และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น<sup>2</sup> อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยใหม่คือ 60-65 ปี และประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยใหม่มีอายุมากกว่า 70 ปี<sup>3</sup> ปัจจุบันเมื่อประชากรมีอายุเฉลี่ยสูงขึ้น แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีความรู้ความเข้าใจถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้น เพื่อจะได้ตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

### ชนิดและลักษณะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาย้อนหลังที่เปรียบเทียบชนิดของ NHL ระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>4,5</sup> แต่พบว่าในกลุ่มผู้สูงอายุมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบกระจาย (Diffuse pattern) มากกว่าแบบกลุ่ม (Follicular pattern)<sup>4</sup>

เมื่อรวบรวมการศึกษาจากฐานประชากร (Population-based study) เพื่อลดอคติจากการเลือกผู้ป่วย (Selection bias) พบ NHL ชนิดรุนแรงสูงขึ้นในผู้สูงอายุ ในการศึกษาของ Danish population-based NHL registry พบชนิด diffuse centroblastic บ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ แต่พบชนิด follicular centroblastic/

centrocytic น้อยกว่ากลุ่มอายุน้อย<sup>6</sup> ส่วนการศึกษาของ non-Hodgkin Lymphoma Classification Project ที่แบ่งชนิดของ NHL ตาม Revised European American Classification (REAL) พบ anaplastic large cell lymphoma, Burkitt's lymphoma และ lymphoblastic lymphoma บ่อยในกลุ่มอายุต่ำกว่า 35 ปี แต่พบ small lymphocytic และ lymphoplasmacytic lymphoma สูงขึ้นในกลุ่มที่อายุมากกว่า 70 ปี ส่วน mantle cell lymphoma และ marginal zone lymphoma พบบ่อยในกลุ่มวัยกลางคน<sup>7</sup> ขณะที่ Maartense และคณะ จำแนกตาม REAL classification เช่นเดียวกัน แต่พบชนิด diffuse large B-cell และ small lymphocytic lymphoma เพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ซึ่งตรงข้ามกับชนิด follicular lymphoma ที่ลดลงในกลุ่มผู้สูงอายุ<sup>8</sup>

สำหรับโรคนอกต่อมน้ำเหลือง (Extranodal disease) นั้น จากการศึกษาของ Grogan และคณะ ไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยอายุมากและอายุน้อย<sup>5</sup> แต่จากการศึกษาของ d'Amore และคณะ พบโรคนอกต่อมน้ำเหลืองสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ กระเพาะอาหาร (ร้อยละ 21) และไขกระดูก (ร้อยละ 16)<sup>6</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาจาก non-Hodgkin Lymphoma Classification Project ที่พบโรคกระจายไปไขกระดูกบ่อยขึ้นในผู้สูงอายุ<sup>7</sup>

อย่างไรก็ตามนิยามของโรคเฉพาะนอกต่อมน้ำเหลือง (Primary extranodal lymphoma) ยังเป็นที่ถกเถียงกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคทั้งในและนอกต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติจากการ

ได้รับต้นฉบับ 4 ธันวาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 ธันวาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ไพรยา รุจิโรจน์จินดากุล หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110 E-mail: rupairay@yahoo.com

เลือก การศึกษาของ Krol และคณะ พบว่าถ้าใช้นิยามที่ไม่ชัดเจน จะพบโรคเฉพาะนอกต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 34 และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival, OS) ไม่ต่างกัน แต่การรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Disease-free survival, DFS) จะดีกว่าในผู้ป่วยที่มีโรคเฉพาะนอกต่อมน้ำเหลือง แต่เมื่อใช้นิยามที่เข้มงวด กลับพบโรคเฉพาะนอกต่อมน้ำเหลืองเพียงร้อยละ 20 และมี DFS ที่ดีกว่า แต่ OS สั้นกว่า<sup>9</sup>

### การพยากรณ์โรคในผู้สูงอายุ

มีทั้งข้อมูลที่สนับสนุนและคัดค้านเกี่ยวกับอายุและการพยากรณ์โรค จากการศึกษาของ Grogan และคณะ พบผู้ป่วยอายุมากจะมีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ (Complete response, CR) น้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย คือร้อยละ 65 กับ 76 ตามลำดับ แต่ OS และ DFS ไม่ต่างกัน<sup>5</sup> แต่จาก Danish population-based NHL registry พบ OS ที่ 7 ปี ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปี และผู้ที่มีอายุน้อย คือ ร้อยละ 35 และ 57 ตามลำดับ แม้ปรับด้วยการตายจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแล้ว ก็ยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 52 และ 66 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังพบการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีถ้าผู้สูงอายุมีปัจจัย ดังนี้ โรคกระจายไปที่ตับ มี B symptom, ลักษณะทางพยาธิเป็นแบบรุนแรง (High grade) และมี lactate dehydrogenase (LDH) ในซีรัมสูง<sup>6</sup>

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาใน International Prognostic Index (IPI) พบว่าอายุเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ซึ่ง IPI เป็นระบบที่นำมาใช้อย่างแพร่หลายในการพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรง ประกอบด้วย 5 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, LDH, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), ระยะของโรค, และรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ซึ่งแต่ละกลุ่มจะมีการตอบสนองต่อการรักษา และอัตราการรอดชีวิตต่างกัน<sup>10</sup>

### ตารางที่ 1 International Prognostic Index

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนปัจจัย	อัตราการตอบสนอง อย่างสมบูรณ์ (CR) (ร้อยละ)	การรอดชีวิตที่ 5 ปี (ร้อยละ)
ความเสี่ยงน้อย (Low)	0,1	87	72
ความเสี่ยงน้อย-ปานกลาง (Low-intermediate)	2	67	50
ความเสี่ยงปานกลาง-มาก (High-intermediate)	3	55	43
ความเสี่ยงมาก (High)	4, 5	44	26

### ตารางที่ 1

จากการศึกษาของ non-Hodgkin Lymphoma Classification Project พบว่าผู้ป่วยสูงอายุมี IPI ที่ปรับตามอายุสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ( $p < 0.01$ ) และอัตราการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (CR) ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น คือร้อยละ 68 ในกลุ่มที่อายุน้อยที่สุด และร้อยละ 45 ในกลุ่มอายุมากที่สุด ( $p < 0.0001$ ) นอกจากนี้ค่ากลางของการรอดชีวิตโดยไม่มีเหตุการณ์ (Event-free survival, EFS) และ OS ก็ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ( $p < 0.0001$ )<sup>7</sup>

จากฐานข้อมูลประชากรในประเทศเนเธอร์แลนด์ ได้แบ่งผู้ป่วย NHL เป็นสองกลุ่ม คือน้อยกว่า 70 ปี และตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป พบว่าเมื่อแบ่งตาม IPI เป็น 4 กลุ่มคือ เสี่ยงน้อย น้อย-ปานกลาง ปานกลาง-มาก และ มาก พบว่าค่ากลางของ OS ในผู้ป่วยอายุมาก คือ 43, 20, 7 และ 4 เดือนตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่มที่อายุน้อย คือ 144, 45, 19 และ 11 เดือนตามลำดับ<sup>11</sup> หรือเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 5 ช่วงอายุ คือ น้อยกว่า 60 ปี 60-64 ปี 65-69 ปี 70-74 ปี และตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป พบว่า OS ที่ 5 ปี ลดลงตามกลุ่มอายุที่เพิ่มขึ้น คือร้อยละ 60, 53, 48, 35 และ 32 ตามลำดับ<sup>8</sup>

### การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-Hodgkin ชนิดรุนแรง

ตั้งแต่ Fisher และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วย NHL ชนิดรุนแรง โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดรุ่นแรก คือ CHOP ที่ประกอบด้วย cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone กับเคมีบำบัดรุ่นหลัง 3 สูตร คือ

1. m-BACOD (Low-dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine และ dexamethasone)
2. ProMACE-CytaBOM (Prednisolone, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine, bleomycin, vincristine และ methotrexate)
3. MACOP-B (Methotrexate, doxorubicin, cyclophos-

phamide, vincristine, prednisolone และ bleomycin)

พบว่าอัตราการตอบสนองและการรอดชีวิตไม่ต่างกัน<sup>12</sup> CHOP จึงกลายเป็นเคมีบำบัดมาตรฐานสำหรับการรักษา NHL ชนิดรุนแรง ดังนั้นบทความนี้จึงรวบรวมเฉพาะการศึกษาแบบสุ่ม (Randomized control trial) ที่ทำการทดลองในผู้สูงอายุ และมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง CHOP กับการรักษาอื่น ดังแสดงในตารางที่ 2

โดยสามารถสรุปวัตถุประสงค์ของการศึกษาเป็น 4 แนวทางคือ

**1. เปรียบเทียบระหว่าง CHOP กับเคมีบำบัดสูตรอื่น**

การศึกษาของ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) ได้แสดงให้เห็นว่า เคมีบำบัดที่มี anthracyclines จะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น โดยเปรียบเทียบระหว่าง CVP (Cyclophosphamide, teniposide และ prednisolone) กับ CTVP (T คือ THP-doxorubicin) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 69 ปี พบว่าอัตราการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (CR) และ OS ที่ 5 ปี ในกลุ่ม CTVP สูงกว่ากลุ่ม CVP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่ม CTVP ก็มีผลข้างเคียงจากการรักษา คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และการติดเชื้อสูงขึ้นด้วย<sup>13</sup>

European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า

70 ปี พบว่า CHOP ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า VMP (Etoposide, mitoxantrone, prednimustine) ทั้งในแง่ของ CR และ OS ที่ 2 ปี ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้ CHOP จะมีผมร่วง รวมถึงผลข้างเคียงต่อระบบประสาทและระบบทางเดินอาหารสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษานี้ Tirelli และคณะ จึงสรุปว่า CHOP ยังเป็นการรักษาที่มาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NHL เกรดปานกลาง-สูงและอยู่ในระยะ 2-4<sup>14</sup>

**2. เปรียบเทียบ mitoxantrone กับ adriamycin ในสูตร CHOP**

ถึงแม้ว่าเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วย doxorubicin ให้ผลการรักษาที่ดี และถือเป็นการรักษามาตรฐาน แต่ก็ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อหัวใจ โดยพบว่าโอกาสที่จะเกิดหัวใจวายในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และได้รับ doxorubicin รวม 400 มก./ตร.ม. ประมาณร้อยละ 4.6<sup>15</sup> ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะใช้ยาอื่นในกลุ่ม anthracyclines ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า และที่มีการศึกษากันมาก คือ mitoxantrone ดังที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่ใช้ mitoxantrone แทน doxorubicin ในสูตร CHOP แสดงในตารางที่ 3

Magnus และคณะได้ทำ meta-analysis โดยรวบรวมการ

**ตารางที่ 2** การศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วย NHL สูงอายุที่เปรียบเทียบระหว่างเคมีบำบัดสูตรต่างๆ

ผู้พิมพ์, ปี	สูตรเคมีบำบัด	จำนวนผู้ป่วย	CR (%)	OS (%)
Bastion, 1997 <sup>13</sup>	CTVP	321	47.0	26 (5 ปี)
	CVP	219	32.0***	19*
Tirelli, 1998 <sup>14</sup>	CHOP	60	45.0	65 (2 ปี)
	VMP	60	27.0†	30*
Meyer, 1995 <sup>37</sup>	CHOP	19	68.0	74
	Low dose chop	19	74.0†	51††
Pfreundschuh, 2004 <sup>24</sup>	CHOP-21	178	60.1	40.6 (5 ปี)
	CHOP-14	172	76.1	53.3**
	CHOEP-21	170	70.1	45.8
Coiffier, 2002 <sup>19</sup>	CHOEP-14	169	71.6	49.8
	CHOP	197	37.0	57 (2 ปี)
Pfreundschuh, 2008 <sup>25</sup>	R-CHOP	202	53.0	70
	6 x R-CHOP-14	306	78.0*	78.1* (3 ปี)
	8 x R-CHOP-14	304	76.0*	72.5*
	6 x CHOP-14	307	68.0	67.7
	8 x CHOP-14	305	72.0	66.0

† ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ; †† p = 0.05; \*p < 0.05; \*\*p < 0.001; \*\*\* p < 0.0001

ตารางที่ 3 การศึกษาแบบสุ่มที่เปรียบเทียบระหว่าง CHOP และ CNOP

ผู้พิมพ์, ปี	สูตรเคมีบำบัด	จำนวนผู้ป่วย	CR (%)	OS (%)
Pavlovsky, 1992 <sup>38</sup>	CHOP	44	70	53 (4 ปี)
	CNOP	45	51 <sup>†</sup>	50 <sup>†</sup>
Bezвода, 1995 <sup>39</sup>	CHOP	164	51	40 (5 ปี)
	CNOP	161	40 <sup>††</sup>	50 <sup>†</sup>
Sonneveld, 1995 <sup>40</sup>	CHOP	72	49	42 (3 ปี)
	CNOP	76	31*	26*
Bessel, 2003 <sup>41</sup>	CHOP	77	62	44 (3 ปี)
	CNOP	78	52 <sup>†</sup>	42 <sup>†</sup>
Osby, 2003 <sup>30</sup>	CHOP	205	60	51 (3 ปี)
	CNOP	203	63**	33**
Pangalis, 2003 <sup>42</sup>	CHOP	71	76	64 (5 ปี)
	CNOP	72	70 <sup>†</sup>	61 <sup>†</sup>

# ค่ามัธยฐาน; † ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ; ††  $p = 0.05$ ; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$

ศึกษาแบบสุ่มที่เปรียบเทียบระหว่าง doxorubicin 50 มก./ตร.ม. กับ mitoxantrone 10-12 มก./ตร.ม. ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NHL ชนิดรุนแรง พบมี 9 การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง CHOP และ CNOP ไม่มีการศึกษาใดที่ใช้ rituximab ร่วมด้วย เมื่อนำ odd ratio ของอัตราการหายขาดมาวิเคราะห์ร่วมกัน โดยใช้ fixed effects model พบว่า CNOP มีอัตราการหายขาดต่ำกว่า CHOP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน odd ratio ของอัตราการรอดชีวิตที่วิเคราะห์รวมโดยใช้ random effect model พบว่า CNOP ต่ำกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>16</sup>

### 3. การใช้แอนติบอดีต่อ CD20 ร่วมกับ CHOP

Rituximab เป็น chimeric anti-CD20 IgG1 monoclonal antibody ซึ่งเป็น human IgG1 แอนติบอดีและมีบริเวณที่จับกับ CD20 ที่มาจากพันธุวิศวกรรมในหนู ส่วน CD20 เป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ที่พบบนเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell ตัวแก่<sup>17</sup> ก่อนหน้านี้มีรายงานการใช้ rituximab อย่างเดียว ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่รุนแรง และจากการศึกษาในระยะที่ 2 พบว่าเมื่อใช้ร่วมกับ CHOP ให้ผลการตอบสนองมากกว่าร้อยละ 90<sup>18</sup> ดังนั้น GELA จึงได้ทำการศึกษาในผู้สูงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น diffuse large B-cell lymphoma โดยเปรียบเทียบ CHOP กับ R-CHOP (เพิ่ม rituximab 375 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำในวันแรกด้วย) พบว่า CR และ OS ที่ 2 ปี ในกลุ่ม R-CHOP สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>19</sup> เมื่อ Feugier และคณะ รายงานผลการศึกษาในระยะยาว พบว่า OS ที่ 5 ปี ยังคงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 58 ในกลุ่ม R-CHOP และร้อยละ 49 ในกลุ่ม CHOP ( $p < 0.0073$ )<sup>20</sup>

### การวิเคราะห์ความคุ้มค่าของ rituximab

ถึงแม้ว่า rituximab จะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น แต่เนื่องจากยา มีราคาแพง จึงได้มีการศึกษาเพื่อพิจารณาความคุ้มค่า โดยวิเคราะห์จากการศึกษา LNH 98-5 พบว่าจากการศึกษาในช่วง 5 ปี R-CHOP สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตประมาณ 1.04 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับ CHOP พบว่าในแต่ละปีที่เพิ่มการรอดชีวิตต้องใช้เงินเพิ่ม 19,297 เหรียญสหรัฐ ซึ่งพบว่าคุ้มค่างบเงินที่เสียไป<sup>21</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาของ Best และ Groot ยืนยันว่า rituximab คุ้มค่างบเงินที่จ่ายที่เพิ่มขึ้น<sup>22, 23</sup>

### 4. การเพิ่ม dose intensity

Pfreundschuh และคณะได้เปรียบเทียบระหว่าง CHOP ที่ให้ทุก 3 สัปดาห์ (CHOP-21) กับทุก 2 สัปดาห์ (CHOP-14) โดยร่วมหรือไม่ร่วมกับ etoposide พบว่าผู้ป่วยที่ได้ CHOP-14 ร่วมกับ G-CSF จะมีการรอดชีวิตโดยไม่มีเหตุการณ์ (event-free survival, EFS) และ OS ดีกว่า CHOP-21 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเกิดผลข้างเคียงไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ให้ etoposide ร่วมด้วยพบมีผลข้างเคียงสูงขึ้น<sup>24</sup>

เมื่อใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP-14 ในการศึกษา RICO VER-60 ในผู้ป่วย diffuse large B-cell lymphoma ที่สูงอายุ (61-80 ปี) จำนวน 1222 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ rituximab ร่วมด้วย มี CR และ EFS ที่ 3 ปี สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าหลังได้เคมีบำบัดครบ 4 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยมีการตอบสนองบางส่วน (Partial response) การให้ยา 6 ครั้ง ไม่แตกต่างจากการให้ 8 ครั้ง<sup>25</sup>

### การใช้สารกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)

Osby และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของ G-CSF ต่อจำนวนของ granulocyte ในผู้สูงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NHL ชนิดรุนแรงในระหว่างได้รับเคมีบำบัด พบว่า G-CSF ทำให้ granulocyte เพิ่มขึ้น<sup>26</sup> ในทางคลินิกพบว่า การให้ G-CSF จะทำให้ผู้ป่วยสูงอายุได้รับเคมีบำบัดที่ตรงเวลามากขึ้น<sup>27</sup> แต่จากการศึกษาแบบสุ่ม พบว่า G-CSF สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรงรวมถึงการติดเชื้อได้ แต่ไม่เพิ่มอัตราการตอบสนองหรือการรอดชีวิต และเพิ่มค่าใช้จ่ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>28-31</sup>

### การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

การให้เคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยเอง (Autologous stem cell transplantation, ASCT) ถือเป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย NHL ที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือมีการพยากรณ์โรคไม่ดี แต่มักทำในผู้ป่วยอายุน้อย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเมื่อการรักษาประคับประคองดีขึ้น ทำให้มีการศึกษาในผู้สูงอายุมากขึ้น Zallio และคณะ พบว่าสามารถ mobilization และเก็บเซลล์ต้นกำเนิดได้อย่างปลอดภัยและได้ปริมาณเพียงพอในผู้สูงอายุ<sup>32</sup> นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ASCT ปลอดภัยและให้ผลดีในผู้ป่วยสูงอายุ ถึงแม้ว่าจะด้อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อยก็ตาม<sup>33-36</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Kluhnaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. *Cancer in Thailand. Vol IV, 1998-2000, Bangkok; 2007.*
2. Howe H, Wingo P. *Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst 2001;93:824-42.*
3. Thieblemont C, Coiffier B. *Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 2007;25:1916-23.*
4. Carbone A, Volpe R, Ghoghini A, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly I. Pathologic features at presentation. Cancer 1990;66:1991-4.*
5. Grogan L, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN. *Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. Ann Oncol 1994;5 Suppl 2:47-51.*
6. d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group. Ann Oncol 1992;3:379-86.*
7. *Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1997;8:973-8.*
8. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. *Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. Cancer 2000;89:2667-76.*
9. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. Ann Oncol 2003;14:131-9.*
10. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329:987-94.*
11. Maartense E, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, et al. *Elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: population-based results in The Netherlands. Ann Oncol 1998;9:1219-27.*
12. 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 Engl J Med 1993;328:1002-6.*
13. Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al. *Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. J Clin Oncol 1997;15:2945-53.*
14. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. *CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998;16:27-34.*
15. VonHoff D, Layard M, Basa P, et al. *Risks factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710-7.*
16. Magnus B, Tomas A, Anders A, Eva O. *CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). Eur J Haematol 2008;80:477-82.*
17. Rao A, Schmadar K. *Monoclonal antibodies as targeted therapy in hematologic malignancies in older adults. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5:247-62.*
18. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. *Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. A multicenter phase II study. Blood 1998;92:1927-32.*
19. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235-42.*
20. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. *Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with*

- diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26.
21. Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005;103:1644-51.
  22. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health* 2005;8:462-70.
  23. Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands. *Eur J Haematol* 2005;74:194-202.
  24. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
  25. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
  26. Osby E, Bjorkholm M, Lundahl J, Forslid J. Granulocyte function in elderly patients receiving chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Effect of granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Intern Med* 2002;13:448.
  27. Peters FP, Fickers MM, Erdkamp FL, Wals J, Wils JA, Schouten HC. The effect of optimal treatment on elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: more patients treated with unaffected response rates. *Ann Hematol* 2001;80:406-10.
  28. Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, van Agthoven M, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2004;89:1109-17.
  29. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3041-50.
  30. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003;101:3840-8.
  31. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3974-9.
  32. Zallio F, Cuttica A, Caracciolo D, et al. Feasibility of peripheral blood progenitor cell mobilization and harvest to support chemotherapy intensification in elderly patients with poor prognosis: non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002;81:448-53.
  33. Gopal AK, Gooley TA, Golden JB, et al. Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:593-9.
  34. Jantunen E, Itala M, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly (>60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:367-72.
  35. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:715-20.
  36. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (>= 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008;93:1837-42.
  37. Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2386-93.
  38. Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, et al. Results of a randomized study of previously-untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Ann Oncol* 1992;3:205-9.
  39. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Novantrone International Study Group. Eur J Cancer* 1995;31A:903-11.
  40. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-9.
  41. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:258-67.
  42. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:635-44.

## Non-Hodgkin Lymphoma in the Elderly

**Pairaya Rujirojindakul**

*Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University. e-mail : rupairay@medicine.psu.ac.th*

---

**Abstract :** *Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the top-ten most common malignancies in Thailand and its trend has been increasing. Median age of newly-diagnosed patients is 60-65 years. Population-based studies show that aggressive histologies and extranodal involvement were found more frequently among elderly patients. In addition, this group of patients has poorer prognosis than younger patients. From randomized controlled trials, CHOP (Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisolone) remains the standard therapy for the patients with aggressive NHL. Results of treatment are significantly improved with adding rituximab to the CHOP regimen. Therefore, with the appropriate therapy, results of treatment in this group of patients could be comparable to the younger patients.*

**Key Words :** ● Elderly ● NHL ● Non-Hodgkin lymphoma ● Aggressive type ● Treatment

**J Hematol Transfus Med 2008;19:51-7.**

