

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดที่มีแอนติเจน 59 กับการตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดร่วมกับภูมิคุ้มกันต่อ แอนติเจน 20 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจกิน

สิริจักร แต่งแคน, พบ.*
พลภัทร โจนันครินทร์, พบ.**
ธานินทร์ อินทรกำธรชัย, พบ.**

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ปัจจุบัน ได้มีการนำ rituximab มาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจกิน แต่กลไกที่มีต่อเซลล์มะเร็งยังไม่ชัดเจน หนึ่งในกลไกที่อาจจะเป็นไปได้คือผ่านทาง complement mediated cytotoxicity แต่เนื่องจากราคาของ rituximab ค่อนข้างแพง การนำมาใช้จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบว่าเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายมากน้อยเพียงไร **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณ CD59 ในเลือดว่ามีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจกินหรือไม่ **ผู้ป่วยและวิธีการ:** ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจกินทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ สิงหาคม พ.ศ.2544 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2545 โดยได้รับการตรวจร่างกาย การตรวจเลือด การตรวจภาพรังสี และการเจาะไขกระดูก ร่วมกับการตรวจระดับ CD59 ในเลือดโดยใช้ flow cytometry **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 47 ราย อายุเฉลี่ย 53 ± 14 ปี (พิสัย 20-77 ปี) ลักษณะจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ เป็น diffuse large B-cell, follicular small cleave และ small lymphocytic ร้อยละ 89.4, 8.5 และ 2.1 ตามลำดับ การพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาแบบเสี่ยงต่ำ, เสี่ยงต่ำปานกลาง, เสี่ยงสูงปานกลางและเสี่ยงสูง พบร้อยละ 8.5, 19.1, 29.8 และ 42.6 ตามลำดับ ส่วนใหญ่ร้อยละ 53.2 ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ร่วมกับ rituximab โดยผู้ป่วย 36 ราย ได้ complete responses และ 11 รายไม่ได้ complete response โดยที่ปริมาณเฉลี่ย CD59

* แพทย์ประจำ หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชธานี นครราชสีมา 30000

** หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจ์กินที่ได้ CR และไม่ได้ CR ร้อยละ 40.57 และ 55.3 ตามลำดับ และไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ($p=0.13$) สรุป: ปริมาณแอนติเจน CD59 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจ์กิน ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดร่วมกับ rituximab จึงยังไม่สามารถนำปริมาณ CD59 ไปพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วยได้

Abstract: The Association between White Blood Cell with CD 59 Expression upon Surface in Peripheral Blood and Therapeutic Response to Anti-CD20 Antibody in B-Cell Non-Hodgkin 's Lymphoma Sirikajorn Taengdaen, MD.*, Ponlapat Rojnuckarin, MD.** , Tanin Intragumtornchai, MD.**
*Medical staff, Medical Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima
**Division of Hematology, Department of Medicine, Chulalongkorn University

Nakhon Rach Med Bull 2004;28:27-35.

Background: Although Rituximab is effective treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma, the exact mechanism of its antitumor effect is unclear. One potential mechanism involves complement-mediated cytotoxicity. The usage of rituximab should be considerably selected because it is very expensive. **Objective:** To assess the association between expressions of CD59 on white blood cell surface in peripheral blood and outcome after chemotherapy in combination with rituximab treatment in B-cell non-Hodgkin lymphoma patients. **Patients & Methods:** Patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma who received treatment with rituximab plus chemotherapy at King Chulalongkorn Memorial Hospital from August 2001 to October 2002 who gave informed consent, were recruited to the study. The patients had received physical examination, blood test, radiographic examination, bone marrow study and the expression of CD59 on white blood cell surface in peripheral blood was determined by flow cytometry before rituximab treatment. Patients were classified as achieved complete responses (CR) or no complete response after complete treatment. **Result:** A total of 47 B-cell NHL patients were included in the study. The median age of the patients was $53 \pm SD$ years (range 20-77). The histologic subtypes were diffuse large B-cell, follicular small cleave, and small lymphocytic 89.4%, 8.5% and 2.1%, respectively. The frequencies of patients in low, low- intermediate, high- intermediate and high risk groups according to the international prognostic index were 8.5%, 19.1%, 29.8% and 42.6%, respectively. Twenty-five patients (53.2%) received rituximab plus CHOP. Thirty-six patients achieved complete responses (CR), 11 patients obtained no CR. Mean CD59 level were not significantly higher in non CR group than in CR group (55.3%, 40.57%) (p -value=0.13). **Conclusion:** Expression of CD59 on white blood cell surface in peripheral blood dose not predict clinical outcome after rituximab treatment in B-cell non- Hodgkin lymphoma.

ภูมิหลัง

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอน-ฮอดจ์กิน (B-cell non-Hodgkin's lymphoma: NHL) เป็นมะเร็งทางระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยไทย อุบัติการณ์เท่ากับ 2.4 ต่อประชากร 1 แสนคน⁽¹⁾ มาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การใช้ยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วย cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP chemotherapy)⁽²⁾ การรักษาผู้ป่วยเสี่ยงต่ำและกลุ่มเสี่ยงต่ำปานกลางตาม international prognostic index (IPI) ด้วย CHOP มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาว (long term survival) ที่ 5 ปี ร้อยละ 60-70 และ 40-50⁽³⁾ ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มเสี่ยงสูงปานกลางและเสี่ยงสูง พบอัตราการรอดชีวิตระยะยาว ร้อยละ 26 ซึ่งยังถือว่าเป็นปัญหาและต้องการวิธีการรักษาที่ดีขึ้น จึงได้มีการพยายามศึกษาหาสูตรการรักษาต่าง ๆ ที่ให้ผลดีกว่าสูตร CHOP

NHL มีแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่จำเพาะคือ Cluster of differentiation 20 (CD 20) ซึ่งจะพบบนผิวเซลล์ตั้งแต่ระยะเซลล์ตั้งต้น (precursor cell) จนเป็นเซลล์เต็มวัย (mature B-cell) โดยที่ CD20 พบได้มากกว่า ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย NHL⁽⁴⁾ หน้าที่ของ CD20 ต่อ B-cell ยังไม่ทราบชัดเจน แต่ CD20 เป็นเป้าหมายสำหรับการรักษาด้วยการสร้างภูมิคุ้มกันโรค (monoclonal antibody (mAb) immunotherapy)

ในปี พ.ศ.2540 ได้มีการพัฒนา chimeric anti-CD20 mAb หรือเรียกว่า rituximab และนำมาใช้รักษาผู้ป่วย NHL ชนิด low grade หรือ follicular B-cell ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าได้ผลดี^(5,6) โดยมีการตอบสนองแตกต่างกันไปตามจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (histology) ซึ่งกลไกที่ CD20 mAb กำจัดเซลล์มะเร็ง (anti B-cell effect) ยังไม่ทราบแน่ชัด มีการตั้งสมมุติฐานว่ากลไกอาจเกี่ยวกับ antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) และ complement-

mediated cytotoxicity มีความสำคัญ^(7,8) rituximab เป็น mAb ตัวแรกที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาผู้ป่วย NHL

สำหรับ CD59 เป็น glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored glycoprotein ที่ปรากฏอยู่บนทุกเซลล์ มีคุณสมบัติต่อต้านการแตกสลายของเซลล์ (cytolytic activity) ที่เกิดจาก complement⁽⁹⁾ ส่วน CD55 หรือ Decay-accelerating factor for complement มีคุณสมบัติลดการแตกสลายของเซลล์

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นถึงผลของ rituximab ในการกระตุ้นให้เกิดการแตกสลายของเซลล์ผ่าน complement ในผู้ป่วย NHL ชนิด follicular ซึ่งตรงข้ามกับคุณสมบัติของ CD59 และการยับยั้ง CD55 หรือ CD55 สามารถเพิ่มความไวของ rituximab ในการกระตุ้นให้เกิดการแตกสลายของเซลล์ผ่าน complement ได้⁽⁸⁾

เมื่อไม่นานนี้ McLaughlin และคณะ⁽¹⁰⁾ รายงานการใช้ rituximab (chimeric anti-CD20) 375 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ทางเส้นเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง นาน 4 สัปดาห์ในผู้ป่วย low grade lymphoma ที่มีโรคกลับซ้ำ 166 ราย พบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อโรค และระยะเวลาที่โรคกำเริบหลังการรักษาเฉลี่ยที่ 12 เดือน ซึ่งผลการรักษาใกล้เคียงกับ salvage chemotherapy แต่มีข้อดีคือ การกดไขกระดูก (myelosuppression) พบน้อยกว่าและไม่มีอาการข้างเคียงรุนแรงอื่น ๆ Maloney และคณะ⁽¹¹⁾ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย low grade B-cell NHL ที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab เท่ากับร้อยละ 40 โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยที่โรคกำเริบหลังรักษาเท่ากับ 10 เดือน Czuczman และคณะ⁽¹²⁾ รายงานการใช้ rituximab ร่วมกับ CHOP ในผู้ป่วย B-cell NHL พบว่าอัตราการตอบสนองเท่ากับ ร้อยละ 95 นอกจากนี้ Coiffier และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าการให้ rituximab ร่วมกับ CHOP ให้ผลการรักษาดีกว่าได้

CHOP อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น aggressive lymphoma ธานีทร อิงทรกำรรัช และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้รายงานผู้ป่วย 36 รายซึ่งมีความเสี่ยงสูงหรือสูงปานกลางตามเกณฑ์ IPI รักษาด้วย rituximab ร่วมกับ CHOP สลับกับ rituximab ร่วมกับ ESHAP (etoposide, solumedrol, high-dose ara-C, platinum) รวม 7 ครั้ง พบว่าอัตราการตอบสนองแบบ complete remis-sion (CR) ร้อยละ 69

ปัจจุบันจึงได้มีการนำ rituximab มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย B-cell NHL มากขึ้นในประเทศไทยแต่เนื่องจากราคาของ rituximab ค่อนข้างแพง การนำมาใช้จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบว่าเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายมากน้อยเพียงไร

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อดูว่าปริมาณ CD59 ในเลือดจะสามารถใช้ในการพยากรณ์ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ได้หรือไม่ โดยมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณ CD59 ในเลือดมากจะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย rituximab น้อยกว่าผู้ที่ตรวจพบปริมาณ CD59 น้อยกว่า

ผู้ป่วยและวิธีการ

เกณฑ์เข้าศึกษาของผู้ป่วย

ผู้ป่วย B-cell NHL ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ในหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ สิงหาคม พ.ศ.2544 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2545

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในการวินิจฉัยโรคและเตรียมพร้อมในการรักษา รวมถึง lactate dehydrogenase (LDH) การตรวจภาพรังสีและการเจาะตรวจไขกระดูก ส่วนในการดูการตอบสนองต่อการรักษาจะประเมิน

จาก การตรวจร่างกาย การตรวจเลือด การตรวจภาพรังสี และการเจาะไขกระดูกในรายที่มีรอยโรคในไขกระดูก

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone), ESHAP (etoposide, solumedrol, high-dose ara-C, platinum) หรือ fludarabine+cyclophosphamide โดยการเลือกสูตรขึ้นกับความเสถียรและชนิดของการดำเนินโรค

เทคนิคการตรวจหา CD59 ในเลือดตัวอย่าง

ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดก่อนการรักษา โดยเจาะใส่สารกันเลือดแข็งตัว EDTA และนำเลือดมาข้อม immunofluorescent ภายใน 2 ชั่วโมง โดยใช้ mAb จำนวน 2 หลอด โดยหลอดที่ 1 ใช้แอนติบอดีต่อ CD45 ซึ่งจะจำเพาะต่อแอนติเจนของเม็ดเลือดขาวทุกชนิด และ g1/g2 เพื่อใช้เป็นหลอดควบคุม หลอดที่ 2 ใช้แอนติบอดีต่อ CD45 และ CD59 โดยที่ CD45 จะติดฉลากฟลูออเรสเซินไซยาไนด์ (fluorescein isothiocyanate) ส่วน CD59 จะติดฉลากฟลูออเรสเซินไซลิัม (phyoerythrin) จากนั้นนำไปตรวจด้วยเครื่อง flow cytometer ได้ผลเป็นเปอร์เซ็นต์เม็ดเลือดขาวที่ให้ผลบวกกับ CD59 ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งหมด

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

บันทึกข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับ เพศ อายุ ลักษณะจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ International prognostic index การประเมินระยะของโรค (staging) การประเมินสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (performance status) การเจาะตรวจไขกระดูก ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ปริมาณ CD59 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวในเลือด การวิเคราะห์ทางสถิติสำหรับข้อมูลต่อเนื่องคือ student t-test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ Chi-square test

คำจำกัดความที่ใช้ในการศึกษา

International prognostic index (IPI) เป็นการประเมินหรือพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา โดยแบ่งได้เป็น เสี่ยงต่ำ (low risk), เสี่ยงต่ำปานกลาง (low intermediate risk), เสี่ยงสูงปานกลาง (high intermediate risk) และเสี่ยงสูง (high risk)

การประเมินระยะของโรค (staging) ของ Ann Arber⁽¹⁵⁾ เป็นการประเมินเพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม รวมทั้งเป็นเกณฑ์ในการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งประกอบด้วย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือด การตรวจจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ การตรวจไขกระดูกและตรวจภาพถ่ายรังสี

การประเมินสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (performance status) เป็นการประเมินสมรรถภาพของผู้ป่วยโดยใช้ของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁽¹⁶⁾

0 สามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ เท่าก่อนการป่วย โดยไม่มีข้อจำกัด

1 ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมาก แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ เช่น งานบ้าน งานในที่ทำงาน

2 เดินไปมาได้ช่วยเหลือตัวเองแต่ไม่สามารถทำงาน อยู่บนเตียงน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น

3 ดูแลช่วยเหลือตัวเองในกิจจำกัด ต้องอยู่บนเตียงมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น

4 สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย อยู่บนเตียงตลอดเวลา

การตอบสนองต่อการรักษา⁽⁹⁾ แบ่งเป็น

1. Complete Response (CR): หลังการรักษา ไม่ปรากฏอาการและอาการแสดงของ NHL และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางเอกซเรย์ที่เคยผิดปกติ ก่อนการรักษาอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2. Partial Response (PR): หลังการรักษามีการ

ลดลงของรอยโรคที่วัดได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และไม่มีรอยโรคใหม่ (new lesion)

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยทั้งหมด 47 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2544 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2545 เป็นเพศชาย 27 ราย (ร้อยละ 57.4) เพศหญิง 20 ราย (ร้อยละ 42.6) อายุเฉลี่ย 53±14 ปี (พิสัย 20-77 ปี) โดยมี IPI เป็นกลุ่มเสี่ยงสูง 20 ราย (ร้อยละ 42.6) กลุ่มเสี่ยงสูงปานกลาง 14 ราย (ร้อยละ 29.8) กลุ่มเสี่ยงต่ำปานกลาง 9 ราย (ร้อยละ 19.1) และกลุ่มเสี่ยงต่ำ 4 ราย (ร้อยละ 8.5)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ร้อยละ 53.2 ลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ร้อยละ 89.4 เป็น diffuse large B-cell (DLBC) ผลการรักษาได้ CR 36 ราย (ร้อยละ 76.6) ไม่ได้ CR 11 ราย (ร้อยละ 23.4) ดังตารางที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในอายุ, เพศ, IPI และชนิดการรักษา ดังตารางที่ 2

ปริมาณ CD59 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว

ปริมาณเฉลี่ยของ CD59 ในกลุ่มที่ CR พบร้อยละ 40.57 ในกลุ่มที่ไม่ได้ CR ร้อยละ 55.31 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.13$) ดังรูปที่ 1

วิจารณ์

Rituximab เป็น chimeric mAb ที่จำเพาะกับ B-cell antigen CD20 ซึ่งเป็น mAb ตัวแรกที่ใช้ในการรักษา B-cell NHL โดยกลไกการต่อต้านมะเร็งยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อกันว่าเกี่ยวกับการกระตุ้นให้เกิดการ

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

	จำนวน (ร้อยละ)
	N=47
เพศ ราย (ร้อยละ)	
ชาย	27 (57.4)
หญิง	20 (42.6)
อายุเฉลี่ย (ปี)	
ลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (ราย) (ร้อยละ)	
DLBC*	42 (89.4)
Follicular small cleave	4 (8.5)
Small lymphocyte	1 (2.1)
International prognostic index (ราย) (ร้อยละ)	
เสี่ยงสูง	20 (42.6)
เสี่ยงสูงปานกลาง	14 (29.8)
เสี่ยงต่ำปานกลาง	9 (19.1)
เสี่ยงต่ำ	4 (8.5)
ระดับ LDH (ราย) (ร้อยละ)	
ปกติ	14 (29.8)
มากกว่า 1 เท่า	33 (70.2)
การประเมินระยะของโรค (ราย) (ร้อยละ)	
1-2	10 (21.3)
3-4	37 (78.7)
การประเมินสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (ราย) (ร้อยละ)	
0-1	44 (93.6)
2-4	3 (6.4)
Bone marrow involvement (ราย) (ร้อยละ)	
ไม่มี	23 (48.9)
มี	24 (51.1)
การรักษาที่ได้รับ (ราย) (ร้อยละ)	
R† + CHOP‡	25 (53.2)
R + CHOP + ESHAP§	17 (36.2)
R + Fludarabine + Cyclophosphamide	4 (8.5)
R + ESHAP	1 (2.1)
ผลการรักษา (ราย) (ร้อยละ)	
CR	36 (76.6)
Non-CR	11 (23.4)

* DLBC: diffuse large B-cell,

† R: rituximab,

‡ CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone

§ ESHAP: etoposide, solumedrol, high-dose ara-C, platinum,

|| CR: complete remission

แตกสลายของเซลล์ผ่าน complement ซึ่ง rituximab จะจับกับ CD20 บนผิวของเซลล์แล้วเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทำให้มีการแตกของเซลล์ ปัจจุบันมีการใช้ rituximab ในผู้ป่วย B-cell NHL อย่างแพร่หลายทั้งในห้องทดลองและในผู้ป่วย B-cell NHL ที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

การลดระดับ CD20 บนผิวเซลล์จะให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง เช่น ในผู้ป่วย chronic lymphocytic leukemia (CLL)⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้การศึกษาใน CLL แสดงให้เห็นว่าถึงปริมาณของ CD59 จะสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย rituximab โดยปริมาณของ CD59 บนผิวเซลล์ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา⁽¹⁸⁾

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ CR และไม่ได้ CR ไม่มีความแตกต่างกันในลักษณะพื้นฐานทั่วไป และพบว่าปริมาณเฉลี่ยของ CD59 ในกลุ่มที่ได้ CR (ร้อยละ 40.6) น้อยกว่ากลุ่มไม่ได้ CR (ร้อยละ 55.3) แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งยังไม่สามารถนำปริมาณ CD59 ไปพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วย NHL ได้ โดยผลการตรวจ CD59 ยังไม่พบความแตกต่างอาจเนื่องมาจาก

1. การแสดง CD59 บนผิวของ tumor cell อาจไม่สัมพันธ์กับปริมาณ CD59 ในกระแสเลือด

2. มี complement inhibitor อื่น หรือตัวเซลล์มะเร็งอาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับปัจจัยบางอย่างที่ควบคุม complement-mediated cytotoxicity ที่ยังไม่สามารถอธิบายได้

3. กลไกการต้านมะเร็งของ rituximab มีหลายกลไก โดยที่เชื่อว่ามีส่วนในการต้านมะเร็งคือ ADCC และมีอีกหลายกลไกที่ยังไม่ทราบ

4. จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษายังไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่าง

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา

	ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง	p-value
เพศ ราย (ร้อยละ)			0.74
ชาย	20 (42.6)	7 (14.9)	
หญิง	16 (34.0)	4 (8.5)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	52±15	57±11	0.34
ลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (ราย) (ร้อยละ)			0.43
DLBC*	31 (66.0)	11 (23.4)	
Follicular small cleave	4 (8.5)	0	
Small lymphocyte	1 (2.1)	0	
International prognostic index (ราย) (ร้อยละ)			0.34
เสียงสูง	13 (27.7)	7 (14.9)	
เสียงสูงปานกลาง	12 (25.5)	2 (4.3)	
เสียงต่ำปานกลาง	7 (14.9)	2 (4.3)	
เสียงต่ำ	4 (8.5)	0	
ระดับ LDH (ราย) (ร้อยละ)			0.46
ปกติ	12 (29.8)	2 (4.3)	
มากกว่า 1 เท่า	24 (51.1)	9 (19.1)	
การประเมินระยะของโรค (ราย) (ร้อยละ)			0.09
1-2	10 (21.3)	0	
3-4	26 (55.3)	11 (23.4)	
การประเมินสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (ราย) (ร้อยละ)			1.0
0-1	44 (93.6)	11 (23.4)	
2-4	3 (6.4)	0	
Bone marrow involvement (ราย) (ร้อยละ)			0.49
ไม่มี	19 (40.4)	4 (8.5)	
มี	17 (36.2)	7 (14.9)	
การรักษาที่ได้รับ (ราย) (ร้อยละ)			0.82
R† + CHOP †	18 (38.3)	7 (14.9)	
R + CHOP + ESHAP §	14 (29.8)	3 (6.4)	
R + Fludarabine + Cyclophosphamide	3 (6.4)	1 (2.1)	
R + ESHAP	1 (2.1)	0	

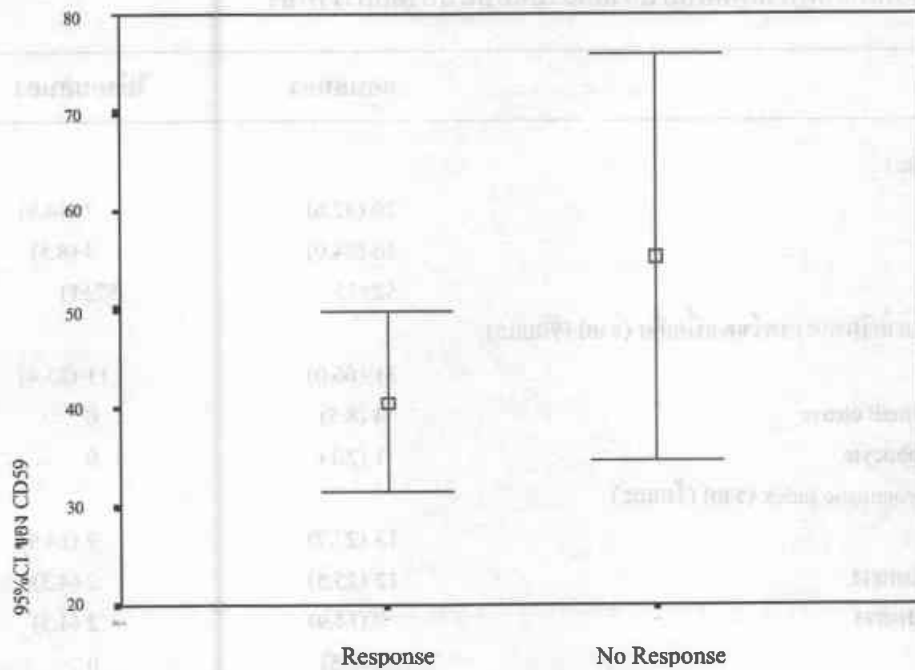
* DLBC: diffuse large B-cell,

† R: rituximab,

‡ CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone ,

§ ESHAP: etoposide, solomedrol, high-dose ara-C, platinum,

|| CR: complete remission



รูปที่ 1 แสดง 95% confidence interval ของ CD59 ระหว่างกลุ่มตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา CR

สรุป

ปริมาณแอนติเจน CD59 บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดร่วมกับ rituximab จึงยังไม่สามารถนำปริมาณ CD59 ไปพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วยได้

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคต ควรทำการศึกษาปริมาณ CD59 ในเซลล์มะเร็งโดยตรง และเพิ่มประชากรศึกษาให้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Intragumtornchai T, Wannakraijoj P, Chaimongkol B, Bhoopat L, Lekhakula A, Thamprasit T, et al. Non-Hodg-

kin's lymphomas in retrospective pathologic and clinical analysis of 1391 cases. *Cancer* 1996; 78: 1813-9.

2. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, 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.
3. The International non-Hodgkin's lymphoma Prognostic Factor project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 129: 987-93.
4. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63: 1424-33.

5. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.
6. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-74.
7. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C, Chambers KS, Hanna N. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 705-8.
8. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-8.
9. Frixos P. Cluster of differentiation. In: Richard G, Foerster J, Lukens J, Gree J, Rodger G, Paraskevas F, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1999; p 72-97.
10. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2825-33.
11. Maloney DG, Press OW. Newer treatments for non-Hodgkin's lymphoma: Monoclonal antibodies. *Oncology* 1998; 12: 63-76.
12. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, McLaughlin P, White CA, Saleh M, Gordon LI, et al. Treatment of patients with low -grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituzan, Rituximab) and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 767-71.
13. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, 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.
14. Intragumtornchai T, Rojnuchkarin P, Bunworasate P. Rituximab plus CHOP and ESHAP in patients with high-intermediate risk and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma (Abstract). *Hematol J* 2003; 4 (Suppl2): 93.
15. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
16. Ken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
17. Almasri NM, Duque RE, Iturraspe J, Everett E, Braylan RC. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1992; 40: 259-63.
18. Bannerji R, Pearson M, Flinn IW, Kitada S, Young D, Reed JC, et al. Cell surface complement inhibitors CD55 and CD59 may mediate chronic lymphocytic leukemia (CLL) resistance to rituximab therapy [abstract]. *Blood* 2000; 96: 164.