

## บทบรรณาธิการ

# Management in acute myeloid leukemia in adult

จันทร์ภาภา ศรีสวัสดิ์

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Acute myeloid leukemia หรือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบได้บ่อย เกิดจากความผิดปกติระดับยีนทำให้เกิดการสร้างเซลล์ตัวอ่อน (blast) เพิ่มจำนวนในไขกระดูกจนการสร้างเซลล์ปกติในไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ ชีต เลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำ ติดเชื้อง่ายจาก neutrophil ลดลง การวินิจฉัย อาศัย ประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count, bone marrow examination, flow cytometry, immunophenotype, molecular study การตรวจต่างๆ เหล่านี้ช่วยวินิจฉัยโรค ให้การทำนายโรค รวมถึงการเลือกแผนการรักษา

การรักษา AML (non acute promyelocytic leukemia; APL) ยาที่มีประสิทธิภาพซึ่งใช้มากกว่า 60 ปี ได้แก่ cytarabine เริ่มนำเข้ามารักษา ผู้ป่วย AML โดย Ellison RR และคณะ ตั้งแต่ ค.ศ. 1960<sup>1</sup> หลังจากนั้น ค.ศ. 1970<sup>2,3</sup> มีการใช้ daunorubicin ร่วมด้วยเป็นสูตรเคมี 7+3 ที่ยังใช้อยู่ในปัจจุบัน ถ้าผู้ป่วยได้แต่ยาเคมีบำบัดที่โรคจะหายเป็นไปได้น้อย ซึ่งต่อมาได้มีการนำการปลูกถ่ายไขกระดูกมาใช้ในการรักษา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977 ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีโอกาสที่โรคจะสงบหรือหายได้<sup>4</sup> ปัจจุบันการรักษา AML มีหลักการที่สำคัญได้แก่

- Induction phase คือการให้ยาเคมีบำบัด หรือ targeted therapy ร่วมกันเพื่อให้โรคสงบ (remission)

- Postinduction phase การให้ยาหลังโรคสงบมีหลากหลายแล้วแต่ผู้ป่วยแต่ละคน ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด หรือ low-dose maintenance chemotherapy

Induction therapy ในผู้ป่วย AML ที่ไม่รวมถึง APL ในปัจจุบันยาหลัก ได้แก่ cytarabine ร่วมกับ anthracycline ผลการรักษาได้โรคสงบประมาณร้อยละ 55-90<sup>5,6</sup> บางสถาบันอาจเพิ่ม etoposide ร่วมกับ regimen 7+3 ในประเทศไทยจากการศึกษาของ Thai Acute Leukemia Working Group ในผู้ป่วยคนไทย ส่วนใหญ่ยาที่ให้เป็น regimen 7+3 ได้ผล complete remission ร้อยละ 60

ปัจจุบันเริ่มมีการพัฒนายาใหม่ๆ เกิดขึ้นได้แก่ กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อตำแหน่งยีนที่กลายพันธุ์ (specific gene mutation) ได้มีการนำยาเหล่านี้มาใช้ร่วมกับสูตร 7+3 สำหรับ specific mutation ที่พบในผู้ป่วยแต่ละคนตัวอย่างเช่น

- Midostaurin สำหรับผู้ป่วยที่มี *FLT3* mutation<sup>7</sup> ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ *FLT3* ยังมีการพัฒนาอีกหลายตัว

- Ivosidenib สำหรับผู้ป่วยที่มี *IDH1* mutation<sup>8</sup>

- Enasidenib สำหรับผู้ป่วยที่มี *IDH2* mutation<sup>9</sup> ยังมียาอื่นที่นำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์โดยออกฤทธิ์ยับยั้งตำแหน่งของเซลล์มะเร็งแตกต่างกัน การนำมาใช้กับผู้ป่วยก็แล้วแต่สถานะของผู้ป่วยแต่ละคน เช่น อายุ ความแข็งแรงเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายเช่น

- Gemtuzumab ozogamicin<sup>10</sup> เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CD33 (anti-CD33) ให้ร่วมกับ สูตร 7+3

- Hypomethylating agents ได้แก่ azacitidine<sup>11</sup> และ decitabine<sup>12</sup> ใช้เป็นยารักษาตัวเดียว หรือร่วมกับยาอื่นๆ เช่น cytarabine

- Venetoclax เป็นยาในกลุ่ม BCL-2 inhibitor ประโยชน์ส่วนใหญ่ในการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ มีการศึกษาใช้ร่วมกับ hypomethylating agents<sup>13,14</sup>

การรักษาเริ่มต้นเพื่อให้ได้ remission หลังจากนั้นจะเข้าสู่ postremission phase ซึ่งนอกจากการให้เคมีบำบัดการรักษาที่มิพบาททำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคคือการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากคนอื่น (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation) การจะรักษาด้วยวิธีนี้ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุผู้ป่วย สถานะพื้นฐานของร่างกายผู้ป่วย และการหาผู้บริจาคที่มีเนื้อเยื่อเข้ากัน อายุส่วนใหญ่ไม่ควรเกิน 60 ปี<sup>15</sup> ถึงแม้จะมีโอกาสที่จะหายจากโรคได้มากแต่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ graft versus host disease อาจพบถึงร้อยละ 20 เป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้เกิด mortality and morbidity

ในบทความพินิจาโดย นพ. วีรภัทร โอวัฒนพานิช ได้ทบทวนการรักษาใหม่ๆ ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ อย่างละเอียด ได้แก่ *FLT3* inhibitor รุ่นแรกได้แก่ sunitinib, sorafenib, midostaurin รุ่นที่สองได้แก่ quizartinib, crenolanib และ gilteritinib ได้ถูกพัฒนาให้ยับยั้งเฉพาะเจาะจงต่อ *FLT3* มากขึ้น นอกจากนี้ยังได้กล่าวถึงยาใหม่ๆ อีกหลายอย่าง เช่น *IDH1/IDH2* inhibitor, gemtuzumab ozogamicin (GO), venetoclax, glasdegib

ปัจจุบันวิทยาการที่พัฒนามากทำให้มีการคิดค้นการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ใหม่ๆ เกิดขึ้นอย่าง มากโดยเฉพาะในช่วง 5-10 ปีมานี้มีผลให้แพทย์ผู้รักษาต้องศึกษา ทาความรู้อันในการจะรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้อย่างสม่ำเสมอ

### เอกสารอ้างอิง

1. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Borbon M, Bernard J, et al. Arabinosyl cytosine: A useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood*. 1968;33:507-23.
2. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside and daunorubicin therapy in acute non-lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973;52:485-8.
3. Lichtman MA. A historical perspective on the development of the cytarabine (7 days) and daunorubicin (3 days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40<sup>th</sup> anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:119-30.
4. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1977;49:511.
5. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79:313.
6. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, et al. Acute myeloid leukemia (AML): Different treatment strategies versus a common standard arm-Combined prospective analysis by the German AML intergroup. *J Clin Oncol*. 2012;30:3604.
7. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374:2530-41.
8. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378:2386-98.
9. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130:722-31.
10. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:369-77.
11. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562-9.
12. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7-17.
13. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.
14. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7-17.
15. Popplewell LL, Forman SJ. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:277.