

## บทความพิเศษ

# การรักษาใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

## (Novel Treatment in Acute Myeloid Leukemia)

วีรภัทร โอวัฒนาพานิช

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (Acute myeloid leukemia; AML) ได้รับการพัฒนามากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงหลังจากปี พ.ศ. 2560 มียาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้หลายชนิดด้วยกัน โดยอาศัยความรู้ทางด้านอนุพันธุศาสตร์มาใช้ในการผลิตยาที่ออกฤทธิ์ไปยังเป้าหมายที่ตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ต่างๆ ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์จากเดิมที่มีการรักษาหลักคือสูตรเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน 3+7 สำหรับผู้ป่วยที่อายุไม่มาก และทนต่อการรับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน 3+7 ได้ และยากลุ่ม hypomethylating agents หรือ cytarabine ขนาดต่ำสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการรับยาเคมีบำบัดขนาดสูงได้ สำหรับบทความนี้จะสรุปกลไกการทำงานและข้อมูลทางคลินิกของยาชนิดใหม่โดยเน้นเฉพาะยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FLT3 (FLT3 inhibitor)

*Fms*-like tyrosine kinase 3 (FLT3) เป็น receptor tyrosine kinases (RTKs) ที่พบบนผิวเซลล์ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ในผู้ป่วยเกือบทุกราย ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการมีชีวิตรอด การแบ่งตัวและการพัฒนาของเซลล์ของระบบเม็ดเลือดขาว หากมีการกลายพันธุ์ของยีน FLT3 จะทำให้เกิดสัญญาณการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ มีชีวิตรอดและแบ่งตัวมากขึ้นอย่างผิดปกติ การกลายพันธุ์ของยีน FLT3 เป็นการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ คิดเป็นร้อยละ 25-37 ของผู้ป่วยทั้งหมด<sup>2,3</sup> โดยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ internal tandem duplication (ITD) ที่ตำแหน่ง juxta-membrane domain (ร้อยละ 25) และการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง tyrosine kinase domain (TKD) (ร้อยละ 5)<sup>1</sup> การพบการกลายพันธุ์ของยีน FLT3 สามารถบ่งบอกถึงการพยากรณ์ของโรคที่แย่มากเฉพาะผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ ITD ที่มีสัดส่วนของการกลายพันธุ์ (allelic ratio) มากกว่า 0.5<sup>4</sup> จึงเป็นที่มาของการพัฒนายาที่ยับยั้งการทำงานของ FLT3 (FLT3 inhibitor)

ยากลุ่ม FLT3 inhibitor ที่มีในปัจจุบันแบ่งกลุ่มได้ตามลำดับการพัฒนา FLT3 inhibitor รุ่นแรกได้แก่ sunitinib, sorafenib และ midostaurin เป็นต้น ลักษณะเด่นของยารุ่นแรกจะไม่ได้ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งเฉพาะเจาะจงจากการยับยั้งเฉพาะ FLT3 เท่านั้นแต่เกิดจากผลยับยั้งต่อ RTKs ชนิดอื่นๆ ด้วย ดังนั้นอาจมีข้อเสียที่ทำให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการยับยั้ง RTKs ชนิดอื่น ยา FLT3 inhibitor รุ่นที่สองได้แก่ quizartinib, crenolanib และ gilteritinib ได้ถูกพัฒนาให้ยับยั้งเฉพาะเจาะจงต่อ FLT3 มากขึ้น ดังนั้นจึงทำให้ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น<sup>5</sup> นอกจากนี้ อาจแบ่งกลุ่มของ FLT3 inhibitor จากการจับของยากับ ATP binding site ของ TKD ได้เป็น 2 กลุ่มคือ ยาชนิดที่ 1 จะสามารถจับกับ TKD ได้ขณะที่เป็น active conformation ส่วนยาชนิดที่ 2 จะสามารถจับได้ขณะที่เป็น inactive conformation เท่านั้น ทำให้ยาไม่สามารถจับกับ TKD ได้เมื่อเกิดการกลายพันธุ์แบบ TKD ซึ่งมักจะทำให้ TKD อยู่ในรูปของ active conformation ดังนั้นยาชนิดที่ 1 จะสามารถใช้รักษาทั้งกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบ ITD และ TKD แต่ยาชนิดที่ 2 จะสามารถรักษาเฉพาะเมื่อมีการกลายพันธุ์แบบ ITD เท่านั้น ซึ่งยาชนิดที่ 1 ได้แก่ sunitinib, midostaurin, crenolanib และ gilteritinib ส่วนยาชนิดที่ 2 ได้แก่ sorafenib, quizartinib และ ponatinib<sup>6</sup> ปัจจุบันยา FLT3 inhibitor ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์แล้วคือ midostaurin และ gilteritinib

ยา midostaurin ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ผู้ใหญ่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยและมีการกลายพันธุ์ของยีน FLT3 (แบบ ITD หรือ TKD) โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน 3+7 และยาเคมีบำบัดสูตร cytarabine ขนาดสูงอ้างอิงจากการศึกษา RATIFY ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม double-blind, placebo-controlled phase III trial โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้และไม่ได้อายา midostaurin ขนาด 50 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 8-21 ของแต่ละรอบของยาเคมีบำบัด induction และ consolidation ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา

midostaurin มีอัตราการสงบของโรค (complete remission rate) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา midostaurin แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ยา midostaurin มีอัตราการรอดชีวิตโดยที่โรคสงบ (event free survival) ที่ดีกว่า [hazard ratio (HR), 0.78;  $p = .002$ ] และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 0.78;  $p = .009$ ) นอกจากนี้ยานี้ยังได้ผลดีทั้งในทุกลักษณะของผู้ป่วยได้แก่ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ TKD และการกลายพันธุ์แบบ ITD ทั้งสัดส่วน ITD มากและน้อย<sup>7</sup>

ยา gilteritinib ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ติดต่อยาสูตรแรกหรือกลับเป็นซ้ำที่มีการกลายพันธุ์ของยีน FLT3 โดยอ้างอิงจากการศึกษา ADMIRAL ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะ 3 (phase 3) ในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ติดต่อยาสูตรแรกหรือกลับเป็นซ้ำที่พบการกลายพันธุ์ของยีน FLT3 ซึ่งมีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 247 ราย โดยผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ gilteritinib ขนาด 120 มก.ต่อวัน แบบรับประทาน ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วย salvage chemotherapy อื่นๆ ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา gilteritinib มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (อัตราการสงบของโรคร้อยละ 21.1 เทียบกับร้อยละ 10.5 ตามลำดับ;  $p = .0106$ ) และมีอัตราการสงบของโรคโดยรวมที่สูงกว่า (9.3 เดือน เทียบกับ 5.6 เดือนตามลำดับ; HR for death = .64;  $p < .001$ ) โดยได้ผลดีทั้งในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์แบบ ITD และ TKD<sup>8</sup>

#### ยายับยั้งการทำงานของ IDH1 และ IDH2 (IDH1/IDH2 inhibitor)

Isocitrate dehydrogenase (IDH) เป็นเอนไซม์ที่สำคัญใน citric acid cycle โดยทำหน้าที่เปลี่ยน isocitrate เป็น  $\alpha$ -ketoglutarate หากมีการกลายพันธุ์ของยีน IDH ทำให้มีการเปลี่ยน  $\alpha$ -ketoglutarate ไปเป็น 2-hydroxyglutarate (2-HG) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ cellular differentiation และทำให้มีโปรตีน histone และ DNA methylation เพิ่มขึ้น<sup>9,10</sup> สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ มีข้อมูลว่าพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 ประมาณร้อยละ 7-14 และยีน IDH2 ร้อยละ 8-19<sup>11</sup> ขณะนี้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ IDH ที่ได้รับการอนุมัติแล้ว ได้แก่ยา enasidenib และยา ivosidenib

ยา enasidenib เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ IDH2 ที่กลายพันธุ์ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ติดต่อยาสูตรแรกหรือกลับเป็นซ้ำผู้ใหญ่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 โดยมีการศึกษา phase 1/2

พบว่าผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ติดต่อยาสูตรแรกหรือกลับเป็นซ้ำ ที่ได้รับยา enasidenib ขนาด 100 มก.ต่อวัน มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม (overall response rate) ร้อยละ 30.8, อัตราการสงบของโรคร้อยละ 18 และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 11.3 เดือน ซึ่งถือว่าดีกว่าข้อมูลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร salvage therapy ใดๆก็ตามระยะเวลาของการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างสั้นคือเฉลี่ยเพียง 5.7 เดือนเท่านั้น<sup>12</sup>

ยา ivosidenib เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ IDH1 ซึ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ติดต่อยาสูตรแรกหรือกลับเป็นซ้ำที่พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 โดยการศึกษา ระยะ 1 (phase 1) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ivosidenib ขนาด 500 มก.ต่อวัน มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมร้อยละ 41.6 อัตราการโรคงบร้อยละ 21.6 และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 8.8 เดือน และมีการตอบสนองค่อนข้างสั้นเช่นเดียวกับ enasidenib คือประมาณ 6.5เดือน<sup>13</sup> นอกจากนี้ยา ivosidenib ยังได้รับอนุมัติให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 รวมถึงผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปีหรือมีโรคร่วมที่ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาที่รุนแรงได้ โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองต่อการรักษาประมาณร้อยละ 42.9<sup>13</sup>

การรักษาด้วยยา enasidenib และยา ivosidenib มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย แต่ผลข้างเคียงที่เป็นลักษณะเฉพาะของยาในกลุ่มนี้คืออาจทำให้เกิด differentiation syndrome ได้ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาคือช่วยทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเกิด differentiation มากขึ้น โดยรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวประมาณร้อยละ 12<sup>12,13</sup> สำหรับแนวทางการรักษาภาวะแทรกซ้อนนี้คล้ายคลึงกับการรักษา differentiation syndrome ที่เกิดจากยา all-trans retinoic acid (ATRA)

#### ยา CPX-351

ผลการศึกษาศลสถาบันเกี่ยวกับผลลัพธ์การรักษาเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในผู้สูงอายุไทยพบว่าผู้ป่วยที่สามารถรับยาเคมีบำบัดชนิดสูตรมาตรฐาน 3+7 จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง<sup>14</sup> ยา CPX-351 เป็นยาที่ประกอบด้วย cytarabine และ daunorubicin ในสัดส่วน 5:1 โดยเตรียมในรูปแบบของ liposome-encapsulation โดยเชื่อว่าด้วยสัดส่วนดังกล่าวจะทำให้มีการดูดซึมเข้าเซลล์มะเร็งดียิ่งขึ้นทำให้ประสิทธิภาพต่อการรักษาสูงขึ้น โดยมีการศึกษาแบบ

กลุ่มระยะ 2 (phase 2) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยที่มีอายุ 60-75 ปี โดยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 และการรักษาด้วย CPX-351 โดยให้ในขนาด 100 มก./ตรม. ให้ทางเส้นเลือดดำในวันที่ 1, 3 และ 5 ของการรักษา ผลการศึกษาพบว่าอัตราการโรคสงบสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยา CPX-351 (ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 51.2 ตามลำดับ;  $p = .07$ ) นอกจากนี้สิ่งที่น่าสนใจคือผลการตอบสนองดีเมื่อได้ยารับ CPX-351 ในกลุ่มประชากรที่มี adverse cytogenetic (ร้อยละ 77.3 เทียบกับร้อยละ 38.5 ตามลำดับ;  $p = .03$ ) และ secondary AML (ร้อยละ 57.6 เทียบกับร้อยละ 31.6 ตามลำดับ;  $p = .06$ ) ส่วนอัตราการรอดชีวิตโดยรวมดีขึ้นเฉพาะในกลุ่มที่เป็น secondary AML (ค่าเฉลี่ย 12.1 เดือน เทียบกับ 6.1 เดือน ตามลำดับ,  $p = .01$ )<sup>15</sup> จึงเป็นที่มาของการศึกษาต่อมาซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะ 3 (phase 3) โดยศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วย secondary AML เท่านั้นคือ therapy-related AML และ AML with myelodysplasia-related change (AML-MRC) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CPX-351 มีอัตราการโรคสงบสูงกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 (ร้อยละ 47.7 เทียบกับร้อยละ 33.3 ตามลำดับ;  $p = .016$ ) รวมถึงอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยที่สูงกว่าเช่นเดียวกัน (9.56 เดือน เทียบกับ 5.95 เดือน ตามลำดับ;  $p = .003$ )<sup>16</sup> ขณะนี้ยา CPX-351 ได้รับความอนุมัติใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

### ยา gemtuzumab ozogamicin (GO)

ยา GO เป็นยาที่อาศัยหลักการของแอนติบอดีไปจับกับแอนติเจนเป้าหมายที่เป็น CD33 ที่พบบ่อยในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ร่วมกับนำสาร calicheamicin ไปทำลายเซลล์เป้าหมายด้วย เดิมยาชนิดนี้ได้รับการอนุมัติในการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงมากได้แก่ sinusoidal obstruction syndrome (SOS) และทำให้พบอัตราการเสียชีวิตระยะต้นสูง ยานี้จึงถูกถอนออกจากการจำหน่ายในช่วงปี พ.ศ. 2553

อย่างไรก็ตามภายหลังได้มีการศึกษาหลายการศึกษาตามมาโดยพยายามลดขนาดของยาหรือแบ่งการให้ยาในขนาดต่ำลงเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา พบว่าผลการรักษาดี โดยมีการศึกษา ALFA-0701 ที่ทำให้ยา GO ได้รับความอนุมัติให้ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่มี CD33 ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยอีกครั้ง ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะ 3 (phase 3) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุ 50-70 ปี ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับยา GO 3 มก./ตรม. ใน

วันที่ 14 และ 7 ของการรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้ยา GO สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยานี้เล็กน้อย (ร้อยละ 81 เทียบกับร้อยละ 75 ตามลำดับ  $p = .25$ ) และอัตราการรอดชีวิตโดยที่โรคสงบที่ 2 ปียาวนานกว่าเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 50.3 เทียบกับร้อยละ 22.7 ตามลำดับ  $p = .0003$ ) โดยผลดีของการรักษาชัดเจนขึ้นโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น favorable และ intermediate risk cytogenetic อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้ GO มักพบผลข้างเคียงเรื่องเกล็ดเลือดต่ำและภาวะเป็นพิษต่อตับที่สูงกว่า<sup>17</sup>

นอกจากนี้ยา GO ยังได้รับการอนุมัติโดยใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ต่ออายุสูตรแรกหรือกลับมาเป็นซ้ำที่มีการแสดงออกของ CD33 อีกด้วย โดยอ้างอิงจากการศึกษา MyloFrance-1 เป็นการศึกษา phase 2 ผู้ป่วยจะได้รับยา GO 3 มก./ตรม. ในวันที่ 14 และ 7 ของการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการโรคสงบร้อยละ 33 และมีระยะเวลาของการตอบสนองเฉลี่ย 11.6 เดือน<sup>18</sup> อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังผลข้างเคียง SOS หากผู้ป่วยต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหลังจากได้รับยา GO มาก่อน

### ยา venetoclax

B cell lymphoma-2 (BCL-2) เป็นโปรตีนที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการควบคุม apoptotic pathway ในไมโทคอนเดรียโดย BCL-2 ทำหน้าที่ข่มโปรตีน pro-apoptotic ไว้ ทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์มีชีวิตรอดเพิ่มมากขึ้น ยา venetoclax เป็น potent small molecule BCL-2 inhibitor ซึ่งเมื่อจับกับ BCL-2 จะทำให้โปรตีน pro-apoptotic ถูกปลดปล่อยออกมาไปสู่การตายของเซลล์มะเร็งในที่สุด<sup>19</sup>

ยา venetoclax ได้นำมาศึกษาเบื้องต้นในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ต่ออายุสูตรแรกหรือกลับมาเป็นซ้ำ ซึ่งพบว่ามียาอัตราการโรคสงบประมาณร้อยละ 19 และผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยเพียงแค่ 4.6 เดือนเท่านั้น<sup>20</sup> จึงเป็นที่มาของการศึกษาโดยนำยา venetoclax มาใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นคือ hypomethylating agents หรือยา cytarabine ขนาดต่ำเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา

มีการศึกษาในระยะ 1 ปี (phase Ib) เพื่อดูผลของการรักษาเมื่อนำยา venetoclax มาใช้ร่วมกับ hypomethylating agents (azacytidine หรือ decitabine) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่ อายุมากกว่าเท่ากับ 65 ปี และไม่สามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 ได้ โดยให้ยา venetoclax ขนาด 400, 800 หรือ

1,200 มก. ร่วมกับ decitabine 20 มก./ตรม. ทางหลอดเลือดดำ วันละครึ่งเป็นเวลา 5 วัน หรือให้ร่วมกับ azacytidine 75 มก./ตรม. ทุกวันเป็นเวลา 7 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 67 ระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาเฉลี่ย 11.3 เดือน และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 17.5 เดือน<sup>21</sup> เมื่อเทียบกับผลการศึกษาในอดีตที่พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้มักต่ำกว่า 12 เดือน<sup>22,23</sup> โดยผลการรักษาไม่แตกต่างกันในแต่ละขนาดยา venetoclax ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ยา venetoclax ในขนาด 400 มก. ร่วมกับ hypomethylating agents ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในระยะที่ 1/2 (phase I/II) โดยการใช้ยา venetoclax ร่วมกับยา cytarabine ขนาดต่ำ ใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ อายุมากกว่า 60 ปีและไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 ได้ โดยให้ cytarabine ขนาด 20 มก./ตรม. ร่วมกับยา venetoclax 600 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง พบว่ามีอัตราโรคสงบร้อยละ 54 และระยะเวลาการตอบสนองเฉลี่ยนาน 8.1 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 10.1 เดือน<sup>24</sup> จึงเป็นที่มาของการอนุมัติการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นเดียวกัน

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยา venetoclax พบผลข้างเคียงที่สำคัญคือ tumor lysis syndrome (TLS) แต่พบผลข้างเคียงนี้พบน้อยมากในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ซึ่งอาจเป็นผลจากมาตรการป้องกันการเกิด TLS ที่เตรียมพร้อมไว้เป็นอย่างดี เช่น การปรับขนาดยาขึ้นทีละน้อย การให้สารน้ำและยาลดกรดยูริกเป็นต้น ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ยา venetoclax ร่วมกับ hypomethylating agents หรือ cytarabine ขนาดต่ำ คือการกดการทำงานของไขกระดูกโดยเฉพาะนิวโทรฟิลที่ต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น

### ยา glasdegib

ยา glasdegib เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ Hedgehog pathway โดย glasdegib จะไปจับและยับยั้ง smoothed ซึ่งเป็นโปรตีน transmembrane ที่เกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณใน Hedgehog pathway โดยปกติแล้วการนำสัญญาณของ Hedgehog จะทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ embryogenesis แต่ในผู้ใหญ่หากมีการกระตุ้นสัญญาณผิดปกติก็จะนำไปสู่การพัฒนาและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์<sup>25</sup> การศึกษาที่นำไปสู่การอนุมัติการใช้ยานี้คือ BRIGHT AML 1003 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะ 2 (phase II) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง

เม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยที่อายุมากกว่าเท่ากับ 75 ปี หรือมีโรคร่วมที่ทำให้ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 ได้ โดยให้ cytarabine ขนาด 20 มก. 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 10 วันทุก 28 วัน โดยกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยยา glasdegib รับประทานในขนาดวันละ 100 มก. ร่วมด้วยผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา glasdegib มีอัตราการสงบของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้ cytarabine เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 2.3 ตามลำดับ  $p = .0142$ ) รวมถึงมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยสูงกว่า (12.2 เดือน เทียบกับ 4.8 เดือน ตามลำดับ  $p = .0008$ )<sup>26</sup>

### แนวทางการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์มากมาย โดยมุ่งเน้นไปที่การให้ยาที่ได้รับการอนุมัติใหม่ๆ ในระยะอื่นๆ ของการรักษา เช่น การนำ gilteritinib มาใช้ในแง่ maintenance treatment ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก หรือนำยาที่ได้รับการอนุมัติแล้วมาใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ เช่นการนำ enasidenib มาใช้ร่วมกับ azacytidine ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการนำยาชนิดใหม่ที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษารุ่น APR-246 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นให้ TP53 ที่กลายพันธุ์กลับมาทำงานได้ทำให้เกิด apoptosis ของเซลล์ หรือการนำ immune-based therapies มาใช้ในการรักษา ได้แก่ antibody drug conjugates, T-cell based therapies, bi-specific antibodies, CAR-T, immune checkpoint based approach และ vaccine therapy เป็นต้น<sup>27</sup>

### สรุป

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในปัจจุบันมุ่งเป้าถึงกลายพันธุ์ของยีนที่พบ รวมถึงการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยแต่ละราย การให้ยาเคมีบำบัดมาตรฐาน เพื่อให้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น และผลข้างเคียงจากการรักษาที่น้อยลง ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ

### เอกสารอ้างอิง

1. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532-42.
2. Network CGAR. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059-74.
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka

- P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:2209-21.
4. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedeu J, Ribera JM, Tomo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood.* 2013;121:2734-8.
  5. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: current status and future directions. *Mol Cancer Ther.* 2017;16:991-1001.
  6. Ke Y-Y, Singh VK, Coumar MS, Hsu YC, Wang W-C, Song J-S, et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep.* 2015;5:11702.
  7. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-64.
  8. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381:1728-40.
  9. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, Collier HA, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting  $\alpha$ -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17:225-34.
  10. Yang H, Ye D, Guan K-L, Xiong Y. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5562-71.
  11. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373:1136-52.
  12. 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;130:722-31.
  13. 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.
  14. Owattanapanich W, Utchariyaprasit E, Tantiworawit A, Rattarit-tamrong E, Niparuck P, Puavilai T, et al. Improved survival of elderly-fit patients with acute myeloid leukemia requiring intensive therapy: 3-year multicenter analysis from TALWG. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:e509-e14.
  15. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovic TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5: 1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood.* 2014;123:3239-46.
  16. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36:2684.
  17. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379:1508-16.
  18. Taksin A, Legrand O, Raffoux E, De Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia.* 2007;21:66-71.
  19. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2014;4:362-75.
  20. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6:1106-17.
  21. 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.
  22. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:2670.
  23. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17:852.
  24. Strickland SA, Chyla B, Popovic R, Bhatena A, Dail M, Sun Y, et al. Cytogenetic and Molecular Drivers of Outcome with Venetoclax-Based Combination Therapies in Treatment-Naïve Elderly Patients with AML. *Cytogenetics.* 2018;2:17.
  25. Aberger F, Hutterer E, Sternberg C, del Burgo PJ, Hartmann TN. Acute myeloid leukemia-strategies and challenges for targeting oncogenic Hedgehog/GLI signaling. *Cell Commun Signal.* 2017;15:8.
  26. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33:379-89.
  27. Phikulsod P, Owattanapanich W, Bill M, Rotchanapanya W, Hansen MC, Hokland M, et al. The Development of Personalized Medicine: Acute Myeloid Leukemia as a Model. *Siriraj Med J.* 2019;71:414-25.

