

## ย่อวารสาร

# Eprenetapopt plus azacitidine after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for TP53-mutant acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes

Mishra A, Tamari R, DeZern AE, Byrne MT, Gooptu M, Deeg HJ, Sallman D, Gallacher P, Wennborg A, Hickman PK, Attar EC, Fernandez HF. J Clin Oncol. 2022;40:3985-93.

### บทนำ

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (Acute Myeloid leukemia, AML) และ myelodysplastic syndromes (MDS) เป็นโรคที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม สามารถพบการกลายพันธุ์ของยีน TP53 ได้มากถึงร้อยละ 20 และพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษามาก่อน (Therapy-related diseases) มากถึงร้อยละ 40 ซึ่งสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่แย่ แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (Allogeneic hematopoietic stem cell transplant, HCT) แล้วก็ตาม โดยพบว่าผู้ป่วยมีระยะรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival, OS) น้อยกว่า 1 ปี จึงทำให้เกิดการคิดค้นยาใหม่ๆ สำหรับเป็น maintenance therapy หลัง HCT เพื่อลดโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรค

ยา Eprenetapopt (APR-246) เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม small molecule p53 reactivator ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็นสาร 2-methylenequinuclidine-3-one ออกฤทธิ์ reactivate mutant p53 ให้กลับมาทำงานอีกครั้ง ส่งผลให้เซลล์มะเร็งเกิดภาวะ oxidative stress และเหนี่ยวนำให้เกิดการแตกสลายของเซลล์ จากการศึกษาช่วง preclinical study พบว่าการใช้ยา eprenetapopt ร่วมกับ azacitidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม hypomethylating agent (HMA) ออกฤทธิ์ส่งเสริมกันได้ดีในการรักษาโรคมะเร็งชนิดมัยอีลอยด์ นำไปสู่การศึกษาใน phase 2 ในผู้ป่วย mutated TP53 AML หรือ MDS แรกวินิจฉัย พบว่ามีผลการรักษาที่ดีและปลอดภัย

ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่มาในการศึกษาการใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน สำหรับเป็น maintenance therapy หลัง HCT ในผู้ป่วย mutated TP53 AML หรือ MDS โดยคาดว่าจะช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้น

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษา phase 2, multicenter, open-label เพื่อประเมินประสิทธิภาพ (Efficacy) และความปลอดภัย (Safety) ของการใช้ยา eprenetapopt ร่วมกับ azacitidine สำหรับเป็น maintenance therapy หลัง HCT โดยผู้ป่วย AML หรือ MDS ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน TP53 จะได้รับยา eprenetapopt ขนาด 3.7 กรัม หดยาทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1-4 และยา azacitidine ขนาด 36 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ฉีดใต้ผิวหนัง วันที่ 1-5 ทุก 28 วัน จำนวนสูงสุด 12 รอบ หรือจนกว่าโรคจะกลับเป็นซ้ำ (เซลล์มัยอีลอยด์ตัวอ่อน (Blast) มากกว่าร้อยละ 5 หรือมีความผิดปกติทาง cytogenetics เดิมกลับมาใหม่)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Relapse free survival, RFS) และ safety outcomes วัตถุประสงค์รองของการศึกษา ได้แก่ OS, อัตราการเสียชีวิตโดยไม่เกี่ยวกับโรค (nonrelapse mortality, NRM) อุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของโรค (Cumulative Incidence of Relapse, CIR) อุบัติการณ์ของภาวะ acute และ chronic graft-versus-host disease (GVHD) และ variant allele frequency (VAF) ของยีน TP53 วิเคราะห์ด้วยเทคนิค next-generation sequencing (NGS) โดยใช้ MyMRD® Gene Panel Assay (Invivoscribe, Inc., San Diego, CA, USA)

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วย transplant-eligible TP53-mutated AML หรือ MDS ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ไม่เคยได้รับการทำ allogeneic HCT มาก่อน มี Karnofsky performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 70 กรณี AML ต้องมี blast น้อยกว่าร้อยละ 5 สำหรับกรณี MDS ต้องมี blast น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ร่วมกับมี morphologic และ cytogenetic remission และไม่มี extramedullary

disease อยู่ในช่วงวันที่ 30 ถึง 100 วันหลัง HCT จำนวน absolute neutrophil มากกว่าหรือเท่ากับ 500 เซลล์/ไมโครลิตร และเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20,000/ไมโครลิตร สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ GVHD ต้องได้รับการรักษาด้วย steroid ขนาดไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และไม่มีการเพิ่มขนาดยากดภูมิอื่นๆ ในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษา

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือทารก (Umbilical cord blood donor) มีภาวะติดเชื้อที่ยังควบคุมไม่ได้ รับประทาน HMA ยาเคมีบำบัด หรือยาวิฉัยอื่นๆ ในช่วง 14 วันก่อนเข้าการศึกษา และได้รับยาวิฉัยสำหรับรักษาภาวะ acute GVHD หลัง HCT

### ผลการศึกษา

ช่วงระยะเวลาทำการศึกษาดังตั้งแต่วันที่ 13 กันยายน ค.ศ. 2019 ถึง 9 กันยายน ค.ศ. 2020 โดยวิเคราะห์ข้อมูล ณ วันที่ 27 สิงหาคม ค.ศ. 2021 พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 84 ราย ถูกคัดกรองเข้าสู่วิจัยก่อน HCT โดยมีผู้ป่วยจำนวน 55 รายได้ HCT และผู้ป่วยเพียง 33 รายที่ได้รับ maintenance therapy เนื่องจากผู้ป่วย 22 รายถูกคัดออกภายหลังเนื่องจากโรคกลับเป็นซ้ำจำนวน 2 ราย มีผลข้างเคียงหลังปลูกถ่าย (Transplant-related toxicities) จำนวน 11 ราย และแพทย์คัดออกภายหลังอีก 9 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วย AML 14 รายและผู้ป่วย MDS 19 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 65 ปี (ช่วงอายุ 40-74 ปี) มีความผิดปกติของโครโมโซมชนิด high-risk cytogenetics ร้อยละ 73 ได้รับ HMA ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งก่อน HCT ประมาณ 4 ใน 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ร้อยละ 64 มีผลการตอบสนองระดับ complete remission (CR) with or without incomplete hematologic recovery (CRi) 2 ใน 3 ของผู้ป่วยได้รับ reduced intensity conditioning (RIC) regimen และ ร้อยละ 55 ใช้เซลล์ผู้บริจาคชนิด matched-unrelated donor ระยะเวลาห่างจาก HCT จนกระทั่งได้รับยาครั้งแรกเฉลี่ย 68 วัน (41 ถึง 130 วัน) ผู้ป่วยในการศึกษาได้รับยา eprenetapopt โดยเฉลี่ยจำนวน 7 รอบ และผู้ป่วยร้อยละ 39 (12 จาก 33 ราย) ได้รับการรักษาจนครบ 12 รอบ (Table 1)

### ผลลัพธ์ในแง่ประสิทธิภาพของการรักษา

หลังจากติดตามการรักษาเฉลี่ยที่ 14.5 เดือน พบว่า ผู้ป่วยมี RFS เฉลี่ย 12.5 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 หรือ 95%CI, 9.6 เดือน ถึง not estimable; NE) และ RFS ที่ 1 ปี ร้อยละ 59.9 (95%CI, ร้อยละ 41-74.4) และเมื่อติดตามการรักษา

เฉลี่ยที่ 17 เดือน พบว่า ผู้ป่วยมี OS เฉลี่ย 20.6 เดือน (95%CI, 14.2 เดือน ถึง NE) และ OS ที่ 1 ปี ร้อยละ 78.8 (95%CI, ร้อยละ 60.6-89.3) CIR ที่ 1 ปี ร้อยละ 38.3 (95%CI, ร้อยละ 23.7-57.6) ระยะเวลาเฉลี่ยที่โรคกลับเป็นซ้ำ 9.9 เดือนสำหรับผู้ป่วย MDS (95%CI, 5.7 เดือน ถึง NE) และ NE สำหรับผู้ป่วย AML (95%CI, 7.7 เดือน ถึง NE) (Figure 1 และ Table 2) จากการวิเคราะห์ด้วย NGS พบว่า ปริมาณ VAF ของ TP53 mutation ก่อนการรักษาไม่มีผลต่อ RFS หรือ OS แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ maintenance therapy น้อยกว่า 12 รอบและโรคกลับเป็นซ้ำมีปริมาณ VAF ของ TP53 mutation เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาและเป็น clone ของ TP53 mutation เดิม

### ผลลัพธ์ในแง่ความปลอดภัยของการรักษา

สำหรับผลข้างเคียงด้านโลหิตวิทยาพบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ และภาวะซีดที่มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 3 ร้อยละ 36, 27 และ 27 ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วยที่เกิด serious febrile neutropenia ร้อยละ 6 (2 จาก 33 ราย)

สำหรับผลข้างเคียงนอกเหนือจากด้านโลหิตวิทยา พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่เกิดอาการปวดท้องอย่างรุนแรง นอกนั้นเป็นผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงน้อยกว่าระดับ 3 ทั้งหมด จากการศึกษา ก่อนหน้านี้ที่พบผลข้างเคียงด้านระบบประสาทจากยา eprenetapopt พบว่า จากการศึกษาที่มีอาการที่คาดว่า เป็น CNS-related effect ได้แก่ คลื่นไส้ ร้อยละ 61 อาเจียน ร้อยละ 46 เวียนศีรษะ ร้อยละ 39 ลม ร้อยละ 33 ปวดศีรษะ ร้อยละ 21 การเคลื่อนไหวผิดปกติ (Dyskinesia) ร้อยละ 18 และเดินเซ ร้อยละ 12 โดยทั้งหมดมีความรุนแรงน้อยกว่าระดับ 3 และไม่พบว่าการเสียชีวิตจากการใช้ยา eprenetapopt มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ต้องหยุดยา eprenetapopt เนื่องจากเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 4 และภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจระดับ 3

NRM ที่ 30 วันและ 60 วันเท่ากับร้อยละ 0 และร้อยละ 6 (2 จาก 33 ราย) ตามลำดับ โดยมีอัตราการเกิดภาวะ acute graft-versus-host disease (GVHD) และ chronic GVHD เท่ากับ ร้อยละ 12 (4 จาก 33 ราย) และร้อยละ 33 (11 จาก 33 ราย)

### อภิปราย

จากหลายการศึกษาแบบย้อนหลังในอดีตในผู้ป่วย TP53-mutated AML และ/หรือ MDS ที่มีหรือไม่มี complex cytogenetics ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยไม่ได้

รับ maintenance therapy พบว่า มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงมากถึงร้อยละ 50 และมีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมสั้นเพียง 7-12 เดือน จากผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษา พบว่าการให้ eprenetapopt และ azacitidine หลัง HCT สามารถลดโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคและทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น โดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ผู้ป่วยได้รับยาเฉลี่ย 7 รอบ โดยที่ 1/3 ของผู้ป่วยสามารถรับยาจนครบ 12 รอบ ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีตที่มีการใช้ azacitidine monotherapy สำหรับเป็น maintenance therapy พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ยาเฉลี่ยเพียง 4 รอบ แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยในการใช้ยา combination ชนิดนี้ได้ดี

อย่างไรก็ดีถึงแม้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับ maintenance therapy ที่ประกอบด้วยยามุ่งเป้าที่จำเพาะแล้วก็ยังพบการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงไม่น้อย จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาหายาใหม่ๆ ในอนาคต เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

**นพ.ธนฤต ปิยะเจริญกิจ**

**สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์**

**คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล**



สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย  
มีทุนสนับสนุนการทำวิจัย การเข้าร่วมประชุมวิชาการ  
และทุนส่งเสริมการเรียนรู้ต่างๆ แก่สมาชิกของสมาคมฯ  
ทั้งนี้สมาชิกสามารถดูรายละเอียดได้ที่เว็บไซต์  
ของสมาคมโลหิตวิทยา: [www.tsh.or.th](http://www.tsh.or.th)