

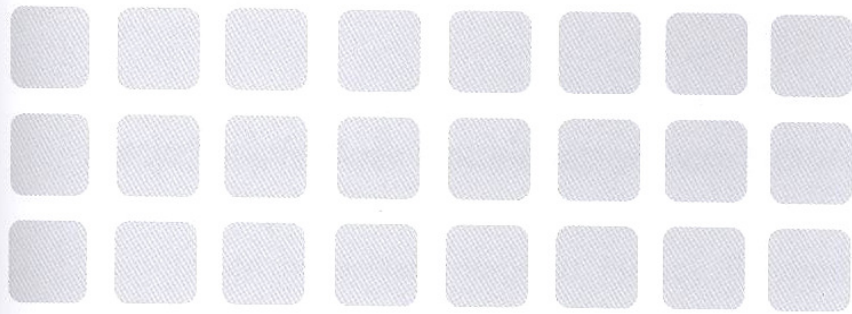
อายุรศาสตร์

2552

บรรณาธิการ
สุพรรณา เคารพภูวณิชราวณิช

New Trends in Internal Medicine
2009





ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งปอด (New Options of Therapy in Gastrointestinal and Lung Cancers)

ภัทรพิมพ์ สสพวิรวงศ์

บทนำ

ความก้าวหน้าที่สำคัญที่สุดในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งปอดสำหรับปี พ.ศ.2552 นี้ ได้แก่ การพัฒนานำยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะในระดับโมเลกุลของเซลล์มะเร็ง หรือ molecularly targeted therapy มาใช้ประโยชน์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออกมะเร็ง ซึ่งมีรายงานการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้นายากลุ่ม molecularly targeted therapy ทั้งที่ใช้เพียงอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ออกมาอย่างต่อเนื่อง และทำให้ผลการรักษาและการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งดีขึ้นมาก นอกจากนี้ยากลุ่ม molecularly targeted therapy ยังมีข้อดีในเรื่องของการลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะการทำลายเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ โดยยากลุ่มนี้จะมีผลข้างเคียงอื่นที่แตกต่างไปจากยาเคมีบำบัด

ยากลุ่มที่สามารถยับยั้ง angiogenesis (anti-angiogenesis)

ยากลุ่ม molecularly targeted therapy กลุ่มหนึ่งที่สำคัญในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งปอด ได้แก่ ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและการเจริญเติบโตของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนเนื้ออกมะเร็ง หรือยากลุ่ม anti-angiogenesis กระบวนการสร้างและการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดของเซลล์มะเร็งเรียกว่า tumor angiogenesis ซึ่งมีอิทธิพลต่อการเกิดและเติบโตของ

ก่อนเนื้องอกมะเร็ง การยับยั้งกระบวนการ angiogenesis นี้สามารถส่งผลสำคัญในการทำลายเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุล

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ angiogenesis และ signaling pathway ของ vascular endothelial cell

angiogenesis เป็นกระบวนการสร้างและเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดอย่างเป็นระบบ ซึ่งสำคัญต่อการพัฒนาของอวัยวะระบบต่าง ๆ ในร่างกาย แต่เมื่อเกิดก่อนเนื้องอกมะเร็งกระบวนการนี้ ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปส่งผลให้เส้นเลือดมีจำนวนมากขึ้น คดเคี้ยว (tortuous) และแตกสาขา (branching) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่ขึ้น รวมทั้งทำให้เสียคุณสมบัติในการซึมผ่านของสาร (impaired vascular permeability) receptor บนผิวของ vascular endothelial cell ที่เกี่ยวข้อง กับกระบวนการ angiogenesis ได้แก่

1. Tie receptor ประกอบไปด้วย receptor Tie1 และ Tie2 ซึ่งรวมตัวกับ ligand Ang1-4 และก่อให้เกิด down-stream event ได้แก่ survival, sprouting, stabilization และ permeability ของเส้นเลือด¹

2. vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) ซึ่งประกอบด้วย VEGFR1, VEGFR2, และ VEGFR3 โดยจะรวมตัวกับ ligand VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PGF ซึ่ง receptor ที่สำคัญที่สุดในกลุ่มนี้คือ VEGFR2 ส่วน ligand ที่สำคัญที่สุด ได้แก่ VEGF-A หรือ VEGF หลังจากที่เกิดการรวมตัวของ receptor และ ligand แล้วจะสามารถกระตุ้น down-stream signaling pathway ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญต่อเส้นเลือด คือ migration, growth, differentiation, survival และ permeability²

ในปัจจุบันมีความรู้ใหม่พบว่าเซลล์ในไขกระดูกอาจจะเป็นเซลล์ที่มีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของการเจริญเติบโตของระบบเส้นเลือดที่หล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็ง สมมุติฐานหนึ่งของทฤษฎีกลไกที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์ในไขกระดูกอาจเริ่มจากการมี signal ที่ก่อให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อ ซึ่งอาจเกิดจาก การผ่าตัด, radiofrequency ablation, ยาเคมีบำบัด เป็นต้น แล้วไปกระตุ้นการหลั่ง mediator ที่สำคัญคือ G-CSF, PIGF, SDF-1, VEGF ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในไขกระดูกแล้วก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกมะเร็ง ได้แก่ การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งอย่างรวดเร็ว, การกลับเป็นซ้ำของก้อนเนื้องอกมะเร็ง, การสร้าง pre-metastatic niche และการเปลี่ยนจาก micro- กลายเป็น macro-metastasis เป็นต้น ซึ่งความรู้พื้นฐานเหล่านี้ อาจนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกได้ต่อไป เช่น การพยายามขัดขวางการทำงานของ endothelial progenitor cell จากไขกระดูก เพื่อทำให้ผลการรักษาดีขึ้น โดยอาจศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ anti-G-CSF หรือ anti-SDF เพื่อ neutralization G-CSF/G-CSFR pathway, การใช้ CXCR4 antibody หรือการใช้ anti-aVB3 antibody, การรักษาด้วย anti-VEGF (ซึ่งประสิทธิผลของ antibody อาจแตกต่างจาก VEGFR-TKI ในแต่ละโรคมะเร็ง), การเปลี่ยนแปลงตารางเวลาของการให้ยา กลุ่ม anti-angiogenesis ร่วมกับเคมีบำบัดให้เหมาะสมยิ่งขึ้น, การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดน้อย ๆ อย่างต่อเนื่อง หรือ metronomic chemotherapy เป็นต้น

ยากลุ่มที่สามารถยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway (anti-EGFR)

ยากลุ่ม molecularly targeted therapy อีกกลุ่มหนึ่งที่มีความสำคัญในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งปอด ได้แก่ ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและการเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออกมะเร็งผ่านทาง signaling pathway ของ EGFR หรือยากลุ่ม anti-EGFR โดย EGFR เป็น receptor protein ที่มีอยู่บนผิวเซลล์มะเร็งและมีบทบาทในกระบวนการสร้างและเจริญเติบโต (growth and proliferation), invasion, metastasis และ angiogenesis ของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งการทำงานของ EGFR signaling pathway จึงมีความสำคัญในการยับยั้งการเติบโตของก้อนเนื้ออกมะเร็ง และในปัจจุบันยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ EGFR ประกอบไปด้วยยา 2 กลุ่ม ได้แก่ EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) และ monoclonal antibody ต่อ EGFR³

มะเร็ง ลำไส้ใหญ่

บทบาทของยากลุ่ม anti-angiogenesis ในการรักษามะเร็ง ลำไส้ใหญ่

bevacizumab เป็น monoclonal antibody ที่สามารถรวมตัวกับ VEGF แล้วยับยั้งการทำงานของ VEGFR ที่บริเวณ vascular endothelial cell ทำให้สามารถยับยั้งการสร้างและการเจริญเติบโตของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนเนื้ออกมะเร็ง เมื่อให้ bevacizumab ร่วมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็ง ลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย สามารถเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาได้ในกรณีต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. การรักษาเป็นยาสูตรแรก (first-line therapy)

พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่สามารถให้ร่วมกับ bevacizumab และช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการรักษา ได้แก่ IFL⁴, 5FU/LV, oxaliplatin-based⁵, FOLFIRI (BICC-C), XELIRI และพบว่า การตอบสนองต่อ bevacizumab ของผู้ป่วยไม่ขึ้นกับ KRAS status

2. การรักษาเป็นยาสูตรที่สอง (second-line therapy)

จากรายงาน E 3200 พบว่าการให้ bevacizumab ในขนาด 10 mg/kg ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX สามารถเพิ่ม survival ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ FOLFOX อย่างเดียว หรือ bevacizumab เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย metastatic colorectal cancer (CRC) ที่เคยล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 สูตร⁶

บทบาทของยากลุ่ม anti-EGFR ในการรักษามะเร็ง ลำไส้ใหญ่

1. การรักษาเป็นยาสูตรแรก (first-line therapy)

การศึกษา CRYSTAL พบว่าการให้ cetuximab ร่วมกับ FOLFIRI เป็นยาสูตรแรก ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม เพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ผู้ป่วยโดยการศึกษาี้ เปรียบเทียบระหว่างการให้ cetuximab ร่วมกับ FOLFIRI กับการให้ FOLFIRI เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มี EGFR-expressing จำนวนทั้งหมด 1,200 ราย พบว่า grade 3-4 toxicity ในกลุ่มที่ได้ cetuximab รวมด้วยสูงกว่า (ร้อยละ 78 เทียบกับ ร้อยละ 60) แต่ผู้ป่วยที่ได้ cetuximab รวมด้วยมี Progression-free survival สูงกว่า (8.9 เดือน เทียบกับ 8 เดือน,

p=0.0479) และมีอัตรา Progression-free survival ที่ 1 ปีสูงกว่าด้วย (ร้อยละ 34 เทียบกับ ร้อยละ 23) เมื่อพิจารณาเรื่องอัตราการตอบสนองพบว่าผู้ป่วยที่ได้ cetuximab ร่วมกับ FOLFIRI มีอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) สูงกว่า (ร้อยละ 46.9 เทียบกับ ร้อยละ 38.7) แต่ disease-control rate ไม่ต่างกัน (ร้อยละ 84.3 เทียบกับ ร้อยละ 85.5) และผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วยสามารถทำ surgery with curative intent สูงกว่า (ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 2.5) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มี K-Ras wild type ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มี K-Ras mutation⁷

สำหรับการให้ cetuximab ร่วมกับ FOLFOX-4 เป็นการรักษาสตูดแรกในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามนั้นได้มีรายงานจากการศึกษา OPUS ซึ่งเป็นการศึกษา randomized phase II ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม โดยให้ FOLFOX-4 เปรียบเทียบกับ cetuximab ร่วมกับ FOLFOX-4 ในผู้ป่วยจำนวนกลุ่มละ 168 ราย พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวมของกลุ่มที่ได้ cetuximab ร่วมด้วยดีกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 45.6 เทียบกับร้อยละ 35.7, p=0.064) และผู้ป่วยที่ได้ cetuximab ร่วมด้วย มีอัตราการทำ curative resection ของ metastases สูงกว่า (ร้อยละ 4.7 เทียบกับร้อยละ 2.4) แต่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในส่วนของการ progression-free survival⁸

การให้ molecular targeted therapeutic agent 2 ชนิด ร่วมกัน ได้แก่ cetuximab และ bevacizumab ในการรักษาเป็นยาสูตรแรกสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม ไม่ได้ประโยชน์ที่เพิ่มขึ้น โดยแพทย์จากประเทศเนเธอร์แลนด์ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม จำนวน 755 ราย ที่ได้รับ cetuximab ร่วมกับ capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab เปรียบเทียบกับการให้ capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab ร่วมกัน พบว่า grade 3-4 toxicity ที่สำคัญคือ diarrhea พบประมาณร้อยละ 20 และผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab เพิ่มเข้าไป มี skin toxicity ได้แก่ rash และ nail change มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับชัดเจน และยังมี Quality-of-life scores ต่ำกว่าด้วย ส่วน mortality พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ผลการศึกษาด้านของการรอดชีพกลับพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab เพิ่มเข้าไป ร่วมกับ capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab มี progression-free survival น้อยกว่า ได้แก่ 9.4 เดือน เมื่อเทียบกับ 10.7 เดือนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab (p=0.01) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ที่มี mutated KRAS gene มี progression-free survival ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ที่มี wild-type-KRAS หรือเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี mutated-KRAS ที่ไม่ได้รับ cetuximab⁹

นอกจากนี้การยืนยันถึงการไม่ได้ประโยชน์สำหรับการให้ molecularly targeted therapy ร่วมกันนั้นได้มีรายงานจากการศึกษา PACCE โดยศึกษาถึงการให้ panitumumab ซึ่งเป็น anti-EGFR antibody ร่วมกับยาเคมีบำบัด oxaliplatin-based ร่วมกับ bevacizumab เป็นการรักษารักษาแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ผู้ป่วยและยังมี toxicity เพิ่มขึ้นด้วย¹⁰ ส่วนผลการศึกษา PACCE ในผู้ป่วยที่ได้รับ panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด irinotecan-based และ bevacizumab เป็นการรักษารักษาแรกนั้น พบว่าผู้ป่วย

กลุ่มที่ได้ panitumumab ร่วมด้วยมีอัตราการตอบสนองโดยรวมสูงกว่า (ร้อยละ 43 เทียบกับ ร้อยละ 39) แต่มี Progression-free survival และ Overall survival ไม่แตกต่างกัน (Progression-free survival 10.1 เดือน เทียบกับ 11.7 เดือน, HR 1.21, 95% CI = 0.80-1.82; Overall survival 20.7 เดือน เทียบกับ 20.5 เดือน) และจาก KRAS analysis พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ panitumumab ร่วมกับ irinotecan-based chemotherapy และ bevacizumab นั้น ผู้ป่วยที่มี wild-type KRAS เท่านั้นที่มีอัตราการตอบสนองที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี mutant KRAS ซึ่งตรงกับรายงานอื่นก่อนหน้านี้ของ EGFR monoclonal antibody¹¹

2. การรักษาเป็นยาสูตรที่สอง (second-line therapy)

Monoclonal antibody ต่อ EGFR ทั้ง Cetuximab และ Panitumumab ได้รับการยอมรับให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัด¹² เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการรายงานการศึกษาจาก EPIC trial โดยศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่ล้มเหลวต่อ oxaliplatin-based therapy กลุ่มละ 650 ราย 2 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ cetuximab (400mg/m² ในสัปดาห์ที่ 1 จากนั้น 250 mg/m² ทุกสัปดาห์) ร่วมกับ irinotecan 350 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ กับการให้ irinotecan เพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan มีอัตราการตอบสนองดีกว่า (ร้อยละ 16.4 เทียบกับร้อยละ 4.2, p < 0.0001), disease control rate (CR + PR + SD) ดีกว่า (ร้อยละ 61.4 เทียบกับร้อยละ 45.8, p < 0.0001), median progression-free survival ดีกว่า (4 เดือน เทียบกับ 2.6 เดือน, p < 0.0001; HR 0.69, 95% CI = 0.61-0.77) แต่ median overall survival ไม่ต่างกัน (10.7 เดือนเทียบกับ 10 เดือน, p = 0.71) สำหรับเรื่องของ toxicity นั้นพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan มี grade 3-4 toxicity สูงกว่า (ร้อยละ 71.6 เทียบกับร้อยละ 56.8) โดย toxicity ที่สำคัญได้แก่ diarrhea, fatigue, และ acne-like rash แต่พบว่าผู้ป่วยที่มี acne-like rash มากกว่า มีความสัมพันธ์กับ median overall survival ที่ยาวนานกว่า ส่วนเรื่องของคุณภาพชีวิต พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ cetuximab + irinotecan มีการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิต ดีขึ้นมากกว่า¹³

มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma, HCC)

บทบาทของยากลุ่ม anti-angiogenesis ในการรักษา HCC

Sorafenib เป็น multikinase inhibitor ที่ยับยั้ง Raf, VEGFR และ PDGFR pathway จึงยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกผ่านทางกลไกการยับยั้ง signal transduction ของ Raf kinase pathway และสามารถยับยั้งกระบวนการ angiogenesis ของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งตับได้ในเวลาเดียวกัน จากรายงานการศึกษา SHARP ทำให้เป็นที่ทราบกันว่า Sorafenib สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพในผู้ป่วย HCC¹⁴ โดย การศึกษา SHARP รายงานผู้ป่วย advanced HCC ที่ได้รับ Sorafenib 400 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ placebo พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Sorafenib มีอัตราการรอดชีพยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่ม median survival จาก 7.9 เดือน เป็น 10.7 เดือน (HR = 0.69, p = 0.008) และ Sorafenib เพิ่ม overall survival ได้ ร้อยละ 44 ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญของ Sorafenib ได้แก่ diarrhea และ hand-foot skin reaction

มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC)

บทบาทของยากลุ่ม anti-angiogenesis ในการรักษามะเร็งปอด NSCLC

ก่อนหน้านี้เราได้ทราบถึงประโยชน์ของยากลุ่ม anti-angiogenesis เมื่อใช้เป็นการรักษาแรก ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย advanced NSCLC จากการศึกษา ECOG 4599 พบว่าเมื่อเพิ่ม bevacizumab ซึ่งเป็น anti-vascular endothelial growth factor receptor (VEGF) monoclonal antibody เข้าไปร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel/carboplatin ในผู้ป่วย advanced non-squamous NSCLC ที่ไม่มี brain metastasis จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นได้ประมาณ 2.3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵

ข้อมูลของยาในกลุ่ม anti-angiogenesis ที่เพิ่มเติมในปีนี้มีรายงานในการประชุม ASCO 2007 จาก AVAIL study ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ bevacizumab ขนาด 7.5 mg/kg, 15 mg/kg หรือ placebo เมื่อเพิ่มเข้าไปเป็น first-line therapy และให้ไปจนกระทั่งมี disease progression ในการรักษาผู้ป่วย advanced หรือ recurrent non-squamous NSCLC ที่ไม่มี brain metastasis ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin + gemcitabine จำนวนทั้งหมด 1,043 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย มี progression-free survival, response rate, และ response duration เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ข้อมูลในส่วนของ overall survival จากการศึกษาดังกล่าว ยังต้องติดตามกันต่อไป¹⁶

มีการศึกษาถึงการให้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วย non-squamous NSCLC ที่ไม่มี brain metastasis ระยะ IIIB/IV ที่สำคัญและเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ทำให้ bevacizumab ได้รับการรับรองให้ใช้ในข้อบ่งชี้ดังนี้

1. การศึกษา E4599 พบว่าการให้ bevacizumab 15 mg/kg ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร Paclitaxel / Carboplatin เพิ่ม overall survival ให้แก่ผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12.3 เดือน เทียบกับ 10.3 เดือน HR = 0.79 (0.67-0.92), p = 0.00315

2. การศึกษา AVAIL พบว่าการให้ ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin และ gemcitabine ร่วมกับ bevacizumab 7.5 mg/kg เพิ่ม Progression-free survival มากกว่า bevacizumab 15 mg/kg และมากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷

บทบาทของยากลุ่ม anti-EGFR TKI ในการรักษามะเร็งปอด NSCLC

1. การรักษาเป็นยาสูตรแรก (first-line therapy)

การศึกษาเกี่ยวกับ anti-EGFR TKI ร่วมกับยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาเป็นยาสูตรแรก ในผู้ป่วย unselected advanced NSCLC ที่ผ่านมามี ได้แก่ การศึกษา INTACT 1, INTACT 2, TALENT และ TRIBUTE¹⁸⁻²⁰ พบว่าทุกการศึกษาที่ผ่านมา การเพิ่ม anti-EGFR TKI เข้าไปร่วมกับ ยาเคมีบำบัดไม่ได้เพิ่มประโยชน์ที่เหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย anti-EGFR TKI ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นยาสูตรแรกในการรักษา advanced NSCLC

2. การรักษาเป็นยาสูตรที่สอง (second-line therapy)

ทางเลือกอื่นนอกจากยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาเป็นยาสูตรที่สองในผู้ป่วย advanced

NSCLC ได้แก่ การให้ EGFR TKI ไม่ว่าจะเป็น erlotinib เมื่อใช้เป็นยาสูตรที่สองในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่สองได้ หรือเมื่อใช้เป็นยาสูตรที่สาม (third-line therapy) ซึ่งให้ประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีพแก่ผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²¹ หรือ gefitinib ซึ่งมีแนวโน้มในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²²

การศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับ EGFR TKI สำหรับการรักษาเป็นยาสูตรที่สองในผู้ป่วย unselected NSCLC ที่ผ่านมา มีได้แก่ BR. 21, ISEL, INTEREST และ Japan V-15-32

□ การศึกษา BR.21 พบว่าผู้ป่วย advanced NSCLC ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัด platinum-based มาแล้ว 1-2 สูตร ที่ได้รับ erlotinib มี median survival ดีกว่า ผู้ป่วยที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.7 เดือน เทียบกับ 4.7 เดือน, HR 0.73, $p < 0.001$) และมีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ดีกว่าด้วย (ร้อยละ 31.2 เทียบกับ ร้อยละ 21.5)²¹

□ การศึกษา ISEL พบว่าผู้ป่วยที่ได้ gefitinib มีแนวโน้มของ median survival ดีกว่า ผู้ป่วยที่ได้ placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (5.6 เดือนเทียบกับ 5.1 เดือน, HR = 0.89 (0.77-1.02), $p = 0.087$ แต่โดย Cox analysis, $p = 0.030$) และมี อัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ร้อยละ 27 เทียบกับ ร้อยละ 21²²

□ การศึกษา INTEREST (Iressa non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against taxotere) เป็นการศึกษาที่ทำในทวีปยุโรปเป็นส่วนใหญ่ และมีผู้ป่วยบางส่วนจากทวีปอเมริกาเหนือและเอเชีย โดยมีผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชียร่วมด้วยประมาณ ร้อยละ 22 การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic NSCLC ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัด platinum-based มาแล้วอย่างน้อย 1 สูตรแต่ไม่เกิน 2 สูตร โดยเปรียบเทียบระหว่าง ยา docetaxel ซึ่งได้รับการยอมรับให้เป็นยาสูตรที่สองที่มาตรฐาน ในขนาด 75 mg/m² ต่อ cycle กับยา gefitinib 250 mg ต่อวัน การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,466 ราย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นั่นคือ gefitinib ให้ประสิทธิผลเทียบเท่ากับ docetaxel โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรที่สองได้แก่ gefitinib มี median overall survival 7.6 เดือน และอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ร้อยละ 32 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel มี median overall survival 8 เดือน และ อัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ร้อยละ 34 จาก subgroup analysis พบว่าปัจจัย prognostic factor เดียวที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel มี median overall survival ดีกว่า ได้แก่ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 2 สูตรก่อนหน้านี้ ในเรื่องของผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา gefitinib มีผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องของ cytopenia นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเรื่อง EGFR profile เช่น EGFR FISH พบว่าผู้ป่วยที่มีผล EGFR FISH เป็นบวก ตอบสนองต่อยา docetaxel และ gefitinib ได้ดีพอ ๆ กัน และผู้ป่วยที่ EGFR FISH เป็นบวก ตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่มี EGFR FISH เป็นลบในทั้ง 2 กลุ่มยา²³

□ การศึกษา Japan V-15-32 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยญี่ปุ่น advanced หรือ metastatic NSCLC จำนวน 489 ราย ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 สูตร แต่ไม่เกิน 2 สูตร โดยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาให้ยา docetaxel ในขนาด 60 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ กับการให้ยา

gefitinib 250 mg ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ gefitinib มีอัตราการตอบสนอง, time-to-treatment failure, และ quality of life ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ docetaxel และมี adverse event grade 3/4 น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณา subsequent therapy หลังจากที่ผู้ป่วยล้มเหลวต่อ study drug พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา docetaxel มีโอกาสได้รับ subsequent gefitinib ร้อยละ 53 และมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 26 ที่ไม่ได้รับการรักษาอื่นอีกนอกจากยา docetaxel ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา gefitinib มีโอกาสได้รับ subsequent docetaxel เพียงร้อยละ 36 และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 40 ที่ไม่ได้รับการรักษาอื่นอีก ดังนั้น subsequent therapy ดังกล่าว จึงอาจเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ study drug เป็น gefitinib ไม่ได้มีอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ก็เป็นไปได้²⁴

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาที่ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ molecularly targeted therapy เป็นการรักษาสถูตรที่สอง โดยมีการศึกษา randomized phase II เปรียบเทียบการให้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (docetaxel หรือ pemetrexed) หรือ ร่วมกับ erlotinib กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว เมื่อให้เป็นการรักษาสถูตรที่สอง ในผู้ป่วย advanced nonsquamous NSCLC 120 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับ erlotinib สามารถทนต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือ ได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด และพบภาวะเลือดออกรุนแรงจนถึงเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร้อยละ 5.1 ผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือ bevacizumab ร่วมกับ erlotinib มีแนวโน้มของ disease-free survival และ overall survival ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับ erlotinib มีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 57.4 ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 53.8) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 33.1²⁵

บทบาทของยากลุ่ม EGFR antibody ในการรักษามะเร็งปอด NSCLC

มีการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ถึงประโยชน์ของ cetuximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ EGFR ดังต่อไปนี้

□ การศึกษา S0342 เป็นการศึกษา Randomized Phase II โดยต้องการศึกษาเปรียบเทียบประโยชน์ของการให้ concurrent cetuximab กับ sequential cetuximab โดยทำการ randomization ในผู้ป่วยระยะ IIIIB/IV NSCLC โดยผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับ paclitaxel/carboplatin/cetuximab ร่วมกัน 4 cycles แล้วตามด้วย weekly cetuximab นาน 1 ปี เปรียบเทียบกับ paclitaxel/carboplatin 4 cycles แล้วตามด้วย weekly cetuximab นาน 1 ปี พบว่า Progression-free survival และ Overall survival ไม่แตกต่างกัน และจากการประเมินผลในผู้ป่วย EGFR FISH score พบว่าผู้ป่วยที่มี high EGFR FISH score มี Overall survival ดีกว่า low EGFR FISH score (16 เดือน เทียบกับ 8 เดือน, $p = 0.03$)²⁶

□ การศึกษา FLEX (First-line treatment for patients with EGFR-expressing advanced

NSCLC) ที่ศึกษาในผู้ป่วย stage IIIB/IV NSCLC จำนวน 1,100 รายที่มี EGFR positive จาก Immunohistochemistry ให้ได้รับ cisplatin/vinorelbine เปรียบเทียบกับ cisplatin/vinorelbine ร่วมกับ cetuximab เป็นการรักษาแรก โดยมี primary endpoint คือ Overall survival และ secondary endpoint คือ Progression-free survival, Response rate, disease control rate, Quality of life, และ safety พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับ cetuximab มี median overall survival ดีกว่า (11.3 เดือน เทียบกับ 10.1 เดือน, HR = 0.871, 95% CI 0.762-0.996, p = 0.044) และ อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ดีกว่า (ร้อยละ 47 เทียบกับ ร้อยละ 42) นอกจากนี้พบว่า Overall response rate (ร้อยละ 36 เทียบกับ ร้อยละ 29, p = 0.012) และ time-to-treatment failure ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับ cetuximab ก็ดีกว่าด้วย (4.2 เดือน เทียบกับ 3.6 เดือน, p = 0.015)²⁷

□ การศึกษา 099 ทำในผู้ป่วยระยะ IIIB/IV NSCLC จำนวน 600 ราย โดยให้ anti-EGFR antibody ได้แก่ cetuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin/paclitaxel เปรียบเทียบกับ carboplatin/paclitaxel เพียงอย่างเดียว พบว่า progression-free survival ซึ่งเป็น primary endpoint ไม่มีความแตกต่างกัน (4.24 เดือน เทียบกับ 4.40 เดือน, p = 0.2358)²⁸

□ Butts และคณะ ได้รายงานการใช้ cetuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด gemcitabine / platinum เป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย stage IIIB (malignant pleural effusion) หรือ stage IV NSCLC จำนวน 131 ราย เปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้คำนึงถึง EGFR status ผลการศึกษามีความใกล้เคียงกับรายงานก่อนหน้านี้ กล่าวคือ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วยมี response rate (ร้อยละ 28 เปรียบเทียบกับร้อยละ 18), progression-free survival (5.09 เดือน เปรียบเทียบกับ 4.21 เดือน), และ overall survival (11.99 เดือน เปรียบเทียบกับ 9.26 เดือน) ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่ก็มี drug-related infusion reaction มากกว่าด้วย (ร้อยละ 15.6 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 1.5)²⁹

□ Lynch และคณะได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วย advanced NSCLC จำนวน 676 ราย โดยเปรียบเทียบยาสูตรแรกที่ใช้รักษาระหว่างยาเคมีบำบัด (paclitaxel/docetaxel ร่วมกับ carboplatin) ร่วมกับ cetuximab กับการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วย มีอัตราการตอบสนองดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการรอดชีพนั้นไม่มีความแตกต่างกัน²⁸

ความสำคัญของ EGFR mutation และ EGFR signaling pathway ใน NSCLC

การประเมิน EGFR expression ในผู้ป่วย NSCLC ที่ได้รับ EGFR inhibitor นั้น ในปัจจุบันสามารถประเมิน EGFR expression โดยวิธีการต่าง ๆ ได้แก่

- การประเมิน EGFR gene copy number โดยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH)
- การประเมิน EGFR protein expression โดยวิธี immunohistochemical staining
- การประเมิน EGFR mutation และ K-RAS mutation

ประโยชน์ของ EGFR FISH ในการเป็น prognostic marker

จากการศึกษาทั้งจาก ISEL และ BR.21 ในผู้ป่วยที่ได้รับ EGFR-TKI เปรียบเทียบกับ placebo พบผลคล้ายคลึงกันว่าผู้ป่วยที่มี EGFR FISH positive ที่ได้รับ EGFR-TKI มีแนวโน้มของ Overall survival ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ส่วนผู้ป่วยที่ EGFR FISH negative พบว่า Overall survival ของผู้ป่วยที่ได้รับ EGFR-TKI ไม่แตกต่างกับ placebo

โดยจากการศึกษา ISEL พบว่าในผู้ป่วยกลุ่ม EGFR FISH positive ผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib มี proportion surviving ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (HR = 0.51; 0.36, 1.04, p = 0.07) แต่ในกลุ่ม EGFR FISH negative proportion surviving ไม่แตกต่างกัน (HR = 1.16; 0.81, 1.64, p = 0.42)

ส่วนการศึกษา BR.21 พบว่าในผู้ป่วยที่มี EGFR FISH positive ผู้ป่วยที่ได้รับ erlotinib มี proportion surviving ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo (HR = 0.44; 0.23, 0.82, p = 0.006) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี EGFR FISH negative ที่ได้รับ erlotinib มี proportion surviving ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (HR = 0.85; 0.40, 1.15, p = 0.50)

ประโยชน์ของ EGFR mutation ในการเป็น predictive marker ต่อการรักษาด้วย EGFR-TKI

การศึกษา non-randomized prospective trial ที่ผ่านมาโดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มี EGFR mutation หรือ EGFR FISH positive ให้ได้รับ EGFR-TKI สรุปได้ดังตารางต่อไปนี้

Author	ยา	endpoint	จำนวนผู้ป่วย	ORR	Exon 19	Exon 21	TTP	1YR OS
SLCG	erlotinib	TTP	40	82%	95%	67%	13.3	82%
WJTOG	gefitinib	>50% ORR	28	75%	86%	64%	NR	NR
ONCO-BELL	gefitinib	OR, TTP, OS	42	68%	FISH+		7.6	64%
Dana-Farber	gefitinib	OR, PFS, OS	31	55%	59%	78%	11.4	>12

ส่วน abstract จากการประชุม ASCO 2008 ที่รายงานการใช้ 1st line gefitinib ในผู้ป่วยที่มี EGFR mutation ของ Sequist et al. พบว่าผู้ป่วยมี median PFS 9.5 เดือน และ median survival 12.5 เดือน³⁰ และยังมีการศึกษาที่รายงานว่าผู้ป่วยที่มี activating mutation ที่ได้รับ gefitinib เป็นการรักษาแรก มี median OS ยาวนานถึง 23 เดือน³¹

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลต่าง ๆ ที่น่าสนใจสำหรับความสำคัญของ EGFR expression profile ในผู้ป่วย NSCLC ดังต่อไปนี้

- activating mutation ของ EGFR gene นั้นถึงแม้จะพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ก็ตาม แต่ผู้ป่วยที่มีประวัติสูบบุหรี่มากก็สามารถพบ EGFR mutation ได้มากกว่าร้อยละ 20
- โดยทั่วไปประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย NSCLC ที่มี EGFR mutation จะตอบสนอง

ต่อการรักษาด้วย EGFR-TKI ในขณะที่มีเพียงประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย ที่ไม่มี EGFR mutation ตอบสนองต่อ EGFR-TKI

□ การศึกษา I-CAMP ซึ่งเป็นการรวบรวมผู้ป่วยจากการศึกษาย่อย 7 การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วย NSCLC ที่มี EGFR mutation ที่ได้รับการรักษาด้วย gefitinib จำนวน 148 ราย พบว่าผู้ป่วยมี Overall response rate ร้อยละ 76.4, median progression-free survival ในผู้ป่วย 87 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย gefitinib เป็นการรักษาแรกเท่ากับ 10.7 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วย 61 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแรก มี Progression-free survival 6 เดือน ($p < 0.001$) และจากการศึกษา I-CAMP นี้พบว่า EGFR mutation เป็น prognostic marker ที่ดีกว่า EGFR copy number³² ซึ่งแตกต่างไปจากการศึกษาบางการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงว่า EGFR mutation เป็นเพียง predictive marker ไม่ใช่ prognostic marker และ EGFR gene copy number หรือ EGFR protein expression เป็น prognostic marker ที่ดีกว่า EGFR mutation

□ ผู้ป่วยที่มี EGFR mutation ในลักษณะที่ต่างกัน จะมีการตอบสนองต่อ gefitinib ได้ดีมาน้อยต่างกัน โดยเรียงลำดับชนิดของ EGFR mutation ที่ให้การตอบสนองดีต่อ gefitinib จากมากไปน้อย ได้แก่ exon 19 deletion, L858R, G719x และผู้ป่วยที่มี exon 20 insertion mutation มักจะไม่พบการตอบสนองต่อ EGFR-TKI

□ นอกจาก EGFR mutation แล้ว ปัจจุบันยังมี molecular marker อื่น ๆ ที่มีการรายงานว่า เป็น predictive marker ของการตอบสนองต่อการรักษาด้วย EGFR TKI อีกเช่น expression ของ ligand ต่าง ๆ ของ EGFR (เช่น TGF beta, amphiregulin), HER 2 mutation หรือ amplification, KRAS mutation, AKT phosphorylation, PTEN expression เป็นต้น

□ หลักฐานจากการศึกษาต่าง ๆ หลายการศึกษายืนยันว่าผู้ป่วยที่มี KRAS mutation จะไม่ตอบสนองต่อ EGFR-TKI ดังนั้น K-RAS mutation จึงเป็น negative predictive factor ต่อการรักษาด้วย EGFR-TKI

□ ปัญหาหนึ่งสำหรับการรักษาผู้ป่วย NSCLC ด้วย EGFR-TKI ในปัจจุบัน ได้แก่ การเกิด acquired resistance ต่อ EGFR-TKI ซึ่งมักจะเกิดภายในเวลา 6-12 เดือน หลังจากการรักษา โดยมักเกิดจากการที่มี secondary mutation ที่ exon 20 ของ EGFR gene (T790 M หรือ threonine to methionine ที่ codon 790) (ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี acquired resistance) นอกจากนี้ secondary mutation อื่นที่พบได้ แต่น้อยกว่า T790M ได้แก่ D761Y, L747S

□ กลไกอื่นที่เป็นสาเหตุของ acquired resistance ต่อการรักษาด้วย EGFR-TKI ได้แก่ amplification ของ MET oncogene โดยจะทำให้เกิดการ activation ของ HER 3 signaling pathway, IGFIR activation เป็นต้น

□ ยา EGFR-TKI กลุ่มใหม่ ๆ ที่อยู่ระหว่างการศึกษาเพื่อที่จะเอาชนะ acquired resistance ต่อ EGFR-TKI มีตัวอย่างเช่น BIBW2992, PF00299804, XL647 เป็นต้น

□ นอกจากนี้การใช้ยา molecularly targeted therapy กลุ่มอื่น ๆ เช่น MET inhibitor, HSP90 inhibitor, mTOR inhibitor, IGFIR inhibitor ร่วมกับ EGFR TKI ก็เป็นแนวทางการศึกษาที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งในอนาคต สำหรับการรักษามะเร็งปอดชนิด NSCLC

สรุป

Molecularly targeted therapy หรือ การรักษาด้วยยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะในระดับโมเลกุลของเซลล์มะเร็ง นับเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญที่สุดในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งปอดในปัจจุบัน โดยมีรายงานการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ยากลุ่มนี้เพียงอย่างเดียว หรือ ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ อย่างต่อเนื่อง และส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งมีผลการรักษาและการรอดชีพดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Martin V, Liu D, Fueyo J, Gomez-Manzano C. Tie2: a journey from normal angiogenesis to cancer and beyond. *Histol Histopathol* 2008;23(6):773-80.
2. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358(19):2039-49.
3. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358(11):1160-74.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
5. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5910-7. Epub 2008 Nov 17
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
7. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl; abstr 2).
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Volovat C, Nippgen J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl; abstr 4000).
9. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-72.
10. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin (Ox)/bevacizumab (bev) +/- panitumumab (pmab) for first-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC) from a randomized, controlled trial (PACCE). Meeting: 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium; Abs. 273.
11. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. Interim results from PACCE: Irinotecan (Iri)/bevacizumab (bev) ± panitumumab (pmab) as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). Meeting: 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium; Abs. 273.
12. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive

- care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
13. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9. Epub 2008 Apr 7.
 14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
 15. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;254:22-31.
 16. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):LBA 7514.
 17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 2. [Epub ahead of print]
 18. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22(5):777-84.
 19. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22(5):785-94.
 20. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5892-9.
 21. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
 22. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-37.
 23. Douillard JY, Kim E, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, et al. Gefitinib (iressa) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007;2(8):s305; (Abs.PRS-02).
 24. Niho S, Ichinose Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Results of a randomized Phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus

- docetaxel in Japanese patients with non-small-cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2007;25(18S); LBA 7509.
25. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4743-50. Epub 2007 Oct 1.
 26. Herbst RS, Chansky K, Kelly K, Atkins JN, Davies AM, Dakhil SR, et al. A phase II randomized selection trial evaluating concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final report of SWOG 0342. *J Clin Oncol* 2007;25(18S);Abs. 7545.
 27. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl; abstr 3).
 28. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Robert H, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (erbitux[®]) in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): s340 (Abs.B3-03).
 29. Butts A, et al. Gemcitabine/platinum alone or in combination with cetuximab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007, 25(18S); LBA 7539.
 30. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-9.
 31. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, Chang YC, Hu FC, Tsai MC, et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naïve non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-53.
 32. Morita S, Hirashima T, Hagiwara K, Hida T, Sunaga N, Sugio K, et al. Gefitinib combined survival analysis of the mutation positives from the prospective phase II trials (I-CAMP). *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl; abstr 8101).