

# บทวนความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งปอดของปี 2550 รวบรวมข้อมูลจากการประชุม

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007
- 12<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer (WCLC)
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2007

เรียบเรียงโดย ผศ. พญ.ภัทรทิพย์ สรรพวิรวงศ์  
หน่วยมะเร็งวิทยา  
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์  
รหัส 3-23-000-9755/0803

## วัตถุประสงค์

1. ทราบการเปลี่ยนแปลงของการแบ่งระยะโรคแบบใหม่สำหรับผู้ป่วย non-small cell lung cancer (NSCLC)
2. ทราบวิธีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วย advanced NSCLC
3. ทราบวิธีการรักษาด้วย molecularly targeted therapy สำหรับผู้ป่วย advanced NSCLC
4. ทราบข้อมูลใหม่จากการศึกษาทางคลินิกในรอบปี 2550 สำหรับการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC
5. ทราบความก้าวหน้าในการรักษาผู้ป่วย small cell lung cancer

ในรอบปีที่ผ่านมาได้มีความก้าวหน้าในการกำหนดระยะของโรค และการรักษามะเร็งปอดเป็นอย่างมาก ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ให้แก่แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยและผู้สนใจทั่วไป จึงขอรวบรวมข้อมูลจากการประชุมที่สำคัญ ได้แก่ การประชุม ASCO 2007, 12<sup>th</sup> WCLC, และ ESMO 2007 โดยเฉพาะข้อมูลจากการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งปอดมานำเสนอไว้ดังต่อไปนี้

## Update on International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging project

IASLC ได้เสนอการแบ่งระยะโรคของผู้ป่วย non-small cell lung cancer (NSCLC) ใหม่ โดยสรุปการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ได้ตั้งตารางข้างล่างนี้ และได้เสนอต่อ UICC/AJCC ไปแล้ว ซึ่งการเปลี่ยนแปลงระยะโรสดังกล่าว มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย NSCLC มากกว่าการแบ่งระยะโรคแบบเดิม และจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น จึงน่าจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นกว่าการรักษาตามแต่ละ stage แบบเดิม<sup>1</sup>

## Update on systemic therapy in advanced NSCLC

### 1. First-line therapy

จากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตรวมถึง meta-analysis ต่าง ๆ

ทำให้เราได้ทราบข้อมูลพื้นฐานในการรักษาด้วยยา สำหรับ first-line therapy ใน advanced NSCLC ซึ่งมักจะรวมถึงผู้ป่วยระยะ IIIB ที่มี malignant pleural effusion หรือผู้ป่วยระยะ IV พอสรุปได้ดังนี้

- สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ได้แก่ platinum-based chemotherapy โดยพบว่าการให้ยา cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นอีก 1 ชนิด ตัวใดตัวหนึ่ง ได้แก่ paclitaxel, docetaxel, gemcitabine หรือ vinorelbine ให้ประสิทธิผลในการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกัน<sup>2,3</sup>

- ความแตกต่างระหว่าง cisplatin และ carboplatin ใน first-line therapy

จากรายงาน meta-analysis ไม่นานมานี้เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในกลุ่ม platinum ระหว่าง cisplatin และ carboplatin ในการรักษาผู้ป่วย advanced non-small cell lung cancer พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin-based chemotherapy เป็นการรักษาแรก มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ carboplatin-based เล็กน้อย<sup>4</sup> แต่ก็มี toxicity ที่ต่างกัน ในทางปฏิบัติที่แนะนำคือ ถ้า toxicity ที่กังวล ได้แก่เรื่อง nephrotoxicity และ IV fluid volume เป็นสำคัญ ก็อาจเลือกใช้ carboplatin แต่ถ้าต้องการลด toxicity เรื่อง cytopenia มากกว่าก็อาจเลือกใช้ cisplatin

ตารางแสดง IASLC staging for NSCLC

รายละเอียด	Stage เดิม	Stage ใหม่
Tumors ≤ 2 cm	T1	T1a
Tumors > 2 cm - 3 cm	T1	T1b
Tumors > 3 cm - 5 cm	T2	T2a
Tumors > 5 cm - 7 cm	T2	T2b
Tumors > 7 cm	T2	T3
Tumors with additional nodule(s) in the same lobe	T4	T3
Tumors with additional nodule(s) in another ipsilateral lobe	M1	T4
Pleural dissemination (malignant pleural or pericardial effusions, pleural nodules)	T4	M1a
Additional nodules in the contralateral lung	M1	M1a
Distant metastases (outside the lung/pleura)	M1	M1b
T2aN1 tumors (≤ 5 cm)	IIB	IIA
T2bN0 tumors (> 5 to 7 cm)	IB	IIA
T4N0 and T4N1 tumors	IIIB	IIIA

- ผลการศึกษาจาก meta-analysis พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิดร่วมกัน (triplet chemotherapy) ไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลในการรักษา เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด (doublet chemotherapy)<sup>5</sup>

- การให้ epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced NSCLC ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ ซึ่งมีข้อมูลยืนยันจากการศึกษา INTACT 1, INTACT 2, TALENT และ TRIBUTE<sup>6-8</sup>

สำหรับข้อมูลใหม่ที่มีรายงานในปีี้ จากการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา first-line ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่น่าสนใจมีดังต่อไปนี้

**1.1 Chemotherapy**

ในการประชุม WCLC 2007 ได้มีการรายงานผลจาก 2 การศึกษาใหญ่ของยา pemetrexed ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม multi-folate inhibitor และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Thymidilate synthase (TS) เมื่อใช้เป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced NSCLC โดยในปัจจุบันนั้น pemetrexed ได้รับการยอมรับว่าเป็นยามาตรฐานชนิดหนึ่งสำหรับ second-line therapy ใน advanced NSCLC<sup>9</sup> การศึกษาที่รายงานข้อมูลของ pemetrexed สำหรับ first-line therapy มีดังนี้

- Gronberg และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบ

ระหว่างการใช้ carboplatin + pemetrexed กับการให้ carboplatin + gemcitabine เมื่อให้เป็นการรักษาแรกในผู้ป่วย advanced NSCLC 446 ราย พบว่าประสิทธิผลในการรักษาในเรื่องอัตราการตอบสนอง และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ carboplatin + pemetrexed มี toxicity โดยเฉพาะในเรื่องของ bone marrow suppression น้อยกว่า<sup>10</sup>

- ส่วน Scagliotti และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการใช้ cisplatin + pemetrexed กับการให้ cisplatin + gemcitabine ในผู้ป่วย advanced NSCLC 1,725 ราย พบว่ามีผลการศึกษาคลายคลึงกัน กล่าวคือ ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 สูตรดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกัน และพบว่ากลุ่มที่ได้ cisplatin + pemetrexed มี cytopenia น้อยกว่า และยังพบว่าผู้ป่วยที่มี histology เป็นแบบ adenocarcinoma และ large cell carcinoma เมื่อได้รับ cisplatin + pemetrexed นั้นมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าผู้ป่วย cell type ดังกล่าวที่ได้รับ cisplatin + gemcitabine<sup>11</sup>

นอกจากนี้ยังมีรายงานของการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยที่เป็น non-squamous histology มี overall survival ดีกว่า squamous type เมื่อได้รับ pemetrexed ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เป็น squamous cell carcinoma มักจะ overexpress เอนไซม์ TS ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม non-squamous มักจะมี low-expression ของเอนไซม์ TS<sup>12</sup>

อีกการศึกษาหนึ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับ first-line chemotherapy ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้ immediate docetaxel เปรียบเทียบกับการให้ docetaxel at progression รายงานโดย Schiller และคณะ ซึ่งทำการ randomize ผู้ป่วย advanced NSCLC ที่ได้รับ gemcitabine + carboplatin เป็น first-line therapy รวม 4 cycles ให้ได้รับ immediate docetaxel (มากที่สุด 6 cycles) เปรียบเทียบกับการให้ delayed docetaxel เมื่อมี disease progression นั้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ immediate docetaxel มี progression-free survival ดีกว่าให้เมื่อเกิด disease progression แต่อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน<sup>13</sup>

### 1.2 anti-EGFR antibody

ในอดีตได้มีรายงานของการเปรียบเทียบการให้ cetuximab ซึ่งเป็น anti-EGFR monoclonal antibody ร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin + vinorelbine เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวเพียงอย่างเดียว เป็น first-line treatment ในผู้ป่วย EGFR-expressing NSCLC จำนวน 86 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วยมี response rate และ time-to-progression ดีกว่า และไม่โตมี toxicity เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>14</sup>

ในการประชุม ASCO 2007 Butts และคณะ ได้รายงานการใช้ cetuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด gemcitabine + platinum ในผู้ป่วย untreated stage IIIB (malignant pleural effusion) หรือ stage IV NSCLC โดยไม่ได้คำนึงถึง EGFR status จำนวน 131 ราย ผลการศึกษามีความใกล้เคียงกับรายงานก่อนหน้านี้ กล่าวคือ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วยมี response rate (28% vs 18%), progression-free survival (5.09 เดือน vs 4.21 เดือน) และ overall survival (11.99 เดือน vs 9.26 เดือน) ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่ก็มี drug-related infusion reaction มากกว่าด้วย (15.6% vs 1.5%)<sup>15</sup>

ส่วนในการประชุม WCLC 2007 Lynch และคณะ ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วย advanced NSCLC จำนวน 676 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ first-line therapy ด้วยยาเคมีบำบัด (paclitaxel/docetaxel + carboplatin) ร่วมกับ cetuximab กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cetuximab ร่วมด้วยมีอัตราการตอบสนองดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ข้อมูลเรื่องอัตราการรอดชีวิตนั้นจะได้มีรายงานต่อไปในการประชุม ASCO 2008<sup>16</sup>

นอกจากนี้การศึกษาที่สำคัญสำหรับ cetuximab ใน advanced NSCLC อีกการศึกษาหนึ่งคือ FLEX (First-line treatment for patients with EGFR-expressing advanced NSCLC) ที่กำลังจะมีการรายงานผลการศึกษาออกมาในเร็ว ๆ นี้ ก็จะทำให้เราได้ทราบถึงประโยชน์ของการใช้ anti-EGFR antibody

ในการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC กันได้มากขึ้น

### 1.3 Anti-angiogenesis

ก่อนหน้านี้เราได้ทราบถึงประโยชน์ของยาในกลุ่ม anti-angiogenesis เมื่อใช้เป็นการรักษาแรกร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย advanced NSCLC จากการศึกษา ECOG 4599 ซึ่งพบว่าเมื่อเพิ่ม 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 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>17</sup>

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 โดย NSCLC ที่ไม่มี brain metastasis ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin + gemcitabine จำนวนทั้งหมด 1,043 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วยมี progression-free survival, response rate และ response duration เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ข้อมูลในส่วนของ overall survival จากการศึกษาดังกล่าวยังต้องติดตามกันต่อไป<sup>18</sup>

## 2. Second-line therapy

ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่โรคมีการลุกลามมากขึ้น หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกไปแล้วนั้น แพทย์ผู้รักษามีทางเลือกในการให้ยา second-line therapy ได้แก่ ยาเคมีบำบัด หรือ molecularly targeted therapy ซึ่งข้อมูลที่น่าสนใจในรอบปีนี้ สำหรับ second-line therapy มีดังนี้

### 2.1 Chemotherapy

เดิมทีเรามียาเคมีบำบัดที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นมาตรฐานสำหรับ second-line therapy ใน advanced NSCLC ได้แก่ docetaxel หรือ pemetrexed<sup>9</sup> และจากการรายงานเพิ่มเติมถึงประโยชน์ของยา pemetrexed ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ พบว่าผลข้างเคียงน้อยกว่า docetaxel เมื่อใช้เป็น second-line treatment อีกด้วย<sup>19</sup>

ส่วนยาเคมีบำบัดใหม่ชนิดอื่น ๆ ที่มีการทดสอบเปรียบเทียบ กับ docetaxel สำหรับ second-line chemotherapy มีเช่น topotecan ซึ่งพบว่าประสิทธิผลด้อยกว่า docetaxel, vinflunine พบว่าประสิทธิผลใกล้เคียงกัน แต่ toxicity มากกว่า และ ixabepilone ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพคล้ายคลึงกับ docetaxel และไม่มี cross-

resistance และมีการศึกษาในระยะ 2 ที่น่าสนใจด้วย เป็นต้น

ส่วนการศึกษาการให้ second-line combination chemotherapy พบว่าแม้อัตราการตอบสนองจะดีขึ้น แต่อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกัน และผลข้างเคียงยังสูงขึ้นด้วย<sup>20-22</sup>

**2.2 anti-EGFR**

ทางเลือกอื่นนอกจากยาเคมีบำบัดสำหรับ second-line treatment ได้แก่ การให้ EGFR-TKI ไม่ว่าจะเป็น erlotinib เมื่อใช้เป็น second-line therapy ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 ได้ หรือเมื่อใช้เป็น third-line therapy ซึ่งให้ประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup> หรือ gefitinib ซึ่งมีแนวโน้มในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>24</sup>

ข้อมูลจากการศึกษาในส่วนของ second-line therapy สำหรับ advanced NSCLC ที่สำคัญในปีนี้มีการรายงานผลของการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยาเคมีบำบัด docetaxel ที่จัดเป็น second-line chemotherapy ที่มาตรฐานกับ EGFR-TKI ได้แก่ gefitinib ที่สำคัญ 2 การศึกษาดังต่อไปนี้

**2.2.1 การศึกษา Japan V-15-32**

เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยญี่ปุ่นจำนวน 489 รายที่เป็น advanced หรือ metastatic NSCLC ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 สูตร แต่ไม่เกิน 2 สูตร โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา docetaxel ในขนาด 60 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์กับการให้ยา gefitinib 250 mg/วัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ gefitinib มีอัตราการตอบสนอง, time-to-treatment failure และ quality of life ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ docetaxel และมี adverse event grade 3/4 น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณา subsequent therapy หลังจกที่ผู้ป่วยล้มเหลวต่อ study drug พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา docetaxel มีโอกาสได้รับ subsequent gefitinib 53% และมีผู้ป่วยเพียง 26% ที่ไม่ได้รับการรักษาอื่นอีกนอกจากยา docetaxel ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา gefitinib มีโอกาสได้รับ subsequent docetaxel เพียง 36% และมีผู้ป่วยถึงอีก 40% ที่ไม่ได้รับการรักษาอื่นอีก ดังนั้น subsequent therapy ดังกล่าวจึงอาจเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ study drug เป็น gefitinib ไม่ได้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าก็เป็นได้<sup>25</sup>

**2.2.2 การศึกษา INTEREST (Iressa non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against taxotere)**

เป็นการศึกษาที่ทำในทวีปยุโรปเป็นส่วนใหญ่ และมีผู้ป่วยบางส่วนจากทวีปอเมริกาเหนือ และมีผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชียร่วมด้วยประมาณ 22% ศึกษาในผู้ป่วย locally advanced หรือ metastatic NSCLC ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัด platinum-based มาแล้วอย่างน้อย 1 สูตร แต่ไม่เกิน 2 สูตร โดยเปรียบเทียบ

ระหว่างยา docetaxel ขนาด 75 mg/m<sup>2</sup> ต่อ cycle กับยา gefitinib 250 mg/วัน การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,466 ราย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา gefitinib มีผลข้างเคียงน้อยกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องของ 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 กลุ่มยา<sup>26</sup>

**2.3 Chemotherapy ร่วมกับ molecularly targeted therapy**

มีการศึกษา randomized phase II เปรียบเทียบการให้ bevacizumab ร่วมกับ chemotherapy (docetaxel หรือ pemetrexed) หรือร่วมกับ erlotinib กับการให้ chemotherapy เพียงอย่างเดียว เมื่อให้เป็น second-line therapy ในผู้ป่วย 120 รายที่เป็น advanced non-squamous NSCLC พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + erlotinib สามารถทนต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy เพียงอย่างเดียว หรือได้รับ bevacizumab + chemotherapy และพบภาวะเลือดออกรุนแรงจนถึงเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab 5.1% ผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + chemotherapy หรือ bevacizumab + erlotinib มีแนวโน้มของ disease-free survival และ overall survival ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab + erlotinib มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับ 57.4% ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab + chemotherapy (53.8%) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy เพียงอย่างเดียวมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับ 33.1%<sup>27</sup>

**Update on small cell lung cancer therapy**

ความก้าวหน้าในส่วนของการรักษา small cell lung cancer (SCLC) ที่น่าสนใจสำหรับปีนี้ ได้แก่

- ผลจากการศึกษา EORTC 08993-22993 โดย Slotman และคณะ ในเรื่องของการให้ prophylactic cranial irradiation (PCI) ในผู้ป่วย extensive SCLC ซึ่งรายงานผลของการให้ PCI 20-30 Gy ในผู้ป่วย extensive SCLC ที่โรคไม่ลุกลามมากขึ้นหลังจาก chemotherapy 4-6 cycles เปรียบเทียบกับ observation พบว่า PCI สามารถลด symptomatic brain metastasis ที่ 1 ปี ได้ 25.4% (14.6% vs 40.4%; HR 0.27, p < 0.001) และเพิ่ม failure-free survival และ overall survival ที่ 1 ปี (HR 0.68, p = 0.003)<sup>28</sup>
- Thalidomide ใน small-cell lung cancer มีรายงานการศึกษาจากประเทศอังกฤษ ซึ่งทดสอบ

ประสิทธิผลของ thalidomide ซึ่งเป็น anti-angiogenic agent โดยศึกษาในผู้ป่วย extensive หรือ limited SCLC ที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับ etoposide + carboplatin

แล้วเปรียบเทียบการเพิ่มยา thalidomide กับการให้ placebo พบว่าไม่ได้ประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต<sup>29</sup>

## References

1. International association for the study of lung cancer international staging committee. J Thorac Oncol 2007;2(8):593-612, 686-714.
2. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346(2):92-8.
3. Kelly K, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19(13):3210-8.
4. Ardizzoni A, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;847-57.
5. Delbaldo C, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA 2004;292(4):470-84.
6. Giaccone G, 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; 777-84.
7. Herbst RS, 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.
8. Herbst RS, 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.
9. Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22(9):1589-97.
10. Gronberg BH, et al. A phase III study by the Norwegian lung cancer group: pemetrexed + carboplatin vs. gemcitabine + carboplatin as first-line chemotherapy in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2(8):s317 (Abs.A3-04).
11. Scagliotti G, et al. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2007;2(8):s306 (Abs.PRS-03).
12. Peterson P, et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2007;2(8):s851 (Abs.P2-328).
13. Schiller J, et al. Immediate versus delayed docetaxel after first-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial report with survival update. Thorac Oncol 2007;2(8):s693 (Abs.P2-305).
14. Rosell R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2004, 22(14S); Abs.7012
15. 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.
16. Lynch TJ, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (erbitux<sup>®</sup>) 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).
17. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;2542-50.
18. Manegold J, 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.

19. Weiss GJ, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24(27):4405-11.

20. Georgoulas V, et al. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. Br J Cancer 2004;91(3):482-8.

21. Wouters FM, et al. A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment. Br J Cancer 2005;92(1):15-20.

22. Georgoulas V, et al. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. Br J Cancer 2005;93(7):763-9.

23. Shepherd FA, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353(2):123-32.

24. Thatcher N, 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.

25. Niho S, 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.

26. Douillard JY, 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).

27. Herbst RS, 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.

28. Slotman B, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357(7):664-72.

29. Lee SM, et al. A phase III randomised, double blind, placebo controlled trial of etoposide/carboplatin with or without thalidomide in advanced small cell lung cancer (SCLC). J Thorac Oncol 2007;2(8):s306 (Abs.PRS-04).



**1. ข้อใดถูกต้องสำหรับ first-line therapy ใน advanced NSCLC**

- A. ยาสูตร platinum + gemcitabine ให้ประสิทธิผลดีกว่าและ toxicity น้อยกว่ายาสูตร platinum + pemetrexed
- B. การเพิ่ม cetuximab เข้าไปกับ platinum-based chemotherapy ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการรักษาเมื่อเทียบกับ chemotherapy อย่างเดียว
- C. bevacizumab เมื่อให้ร่วมกับ paclitaxel + carboplatin ช่วยเพิ่ม overall survival ในผู้ป่วยกลุ่ม non-squamous NSCLC
- D. triplet chemotherapy ให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่า doublet chemotherapy

E. การให้ EGFR-TKI ร่วมกับ chemotherapy ช่วยเพิ่ม survival ให้แก่ผู้ป่วย

**2. จากการศึกษา AVAIL (cisplatin + gemcitabine ± bevacizumab) ข้อใดถูกต้อง**

- A. ผู้ป่วยกลุ่ม squamous NSCLC มี survival น้อยกว่ากลุ่มอื่น
- B. ผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย มี progression-free survival เพิ่มขึ้น
- C. bevacizumab ไม่ได้ช่วยเพิ่ม response rate เมื่อเทียบกับ chemotherapy อย่างเดียว
- D. ผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy อย่างเดียวมี overall survival ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย

- E. ผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy อย่างเดียว มีระยะเวลาตอบสนองนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย

**3. ข้อใดไม่ใช่ยาที่เป็นมาตรฐานสำหรับ second/third-line therapy ใน advanced NSCLC**

- A. docetaxel  
B. pemetrexed  
C. erlotinib  
D. gefitinib  
E. imatinib

**4. ข้อใดถูกต้องสำหรับ second-line treatment ใน advanced NSCLC**

- A. erlotinib เพิ่ม survival ให้แก่ผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
B. gefitinib ให้ประสิทธิผลสูงกว่า erlotinib  
C. ผู้ป่วยที่ได้รับ best supportive care เพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับการให้ยาเคมีบำบัดหรือ molecularly targeted therapy  
D. ยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงต่ำกว่ายา EGFR-TKI  
E. erlotinib มีผลข้างเคียงสูงกว่ายา gefitinib

**5. จากการศึกษา Japan V-15-32 (gefitinib vs docetaxel, as second-line) สรุปได้ว่า**

- A. ผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel มีอัตราการตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib  
B. ผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib มี quality of life แย่กว่าผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel  
C. gefitinib มี adverse event grade 3/4 มากกว่า docetaxel  
D. อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib  
E. ผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel มีโอกาสได้รับการรักษาอื่นภายหลังน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ gefitinib

**6. จากการศึกษา INTEREST (Iressa non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against taxotere)**

- A. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีเชื้อสายเอเชียและไม่สูบบุหรี่  
B. ผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib  
C. ผู้ป่วยที่ได้รับ gefitinib มีโอกาสเกิด neutropenia น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel  
D. ผู้ป่วยที่มี EGFR FISH เป็นลบ ตอบสนองต่อยา gefitinib ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ผลเป็นบวก

- E. ผู้ป่วยที่มี EGFR FISH เป็นบวก ตอบสนองต่อยา gefitinib ได้ดีกว่ายา docetaxel

**7. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลการศึกษของการให้ chemotherapy ร่วมกับ molecularly targeted therapy ใน second-line treatment สำหรับ NSCLC**

- A. ผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + erlotinib มีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + chemotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
B. ผู้ป่วย squamous NSCLC มีผลการตอบสนองดีกว่ากลุ่ม non-squamous  
C. ผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + erlotinib สามารถทนต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab + chemotherapy docetaxel เมื่อให้ร่วมกับ bevacizumab ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า pemetrexed + bevacizumab  
D. bevacizumab + chemotherapy หรือ erlotinib ช่วยเพิ่ม overall survival ให้แก่ผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ chemotherapy อย่างเดียว

**8. ผลข้างเคียงใดพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา bevacizumab ในการรักษา NSCLC เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว**

- A. อาการชัก  
B. ภาวะเลือดออก  
C. อาการอ่อนเพลีย  
D. ภาวะเม็ดเลือดต่ำ  
E. ภาวะการทำงานของตับลดลง

**9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ prophylactic cranial irradiation (PCI) ในการรักษา: เรียงปอด**

- A. PCI เป็นการรักษามาตรฐานใน early-stage NSCLC  
B. การให้ PCI ในผู้ป่วย metastatic NSCLC ที่ยังไม่มีการเกิด brain metastasis ช่วยเพิ่ม survival  
C. PCI ช่วยป้องกัน brain metastasis แต่ไม่เพิ่ม survival ในผู้ป่วย SCLC  
D. PCI ควรกระทำก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดใน SCLC  
E. PCI สามารถป้องกัน brain metastasis ได้ในผู้ป่วย SCLC ทุกระยะที่ยังไม่มี brain metastasis

**10. สูตรยาที่ให้ประสิทธิผลสูงที่สุดในการรักษาผู้ป่วย SCLC ในปัจจุบัน ได้แก่**

- A. platinum + etoposide  
B. thalidomide single agent  
C. platinum + etoposide + gefitinib  
D. erlotinib single agent  
E. platinum + etoposide + thalidomide

กระดาษคำตอบ

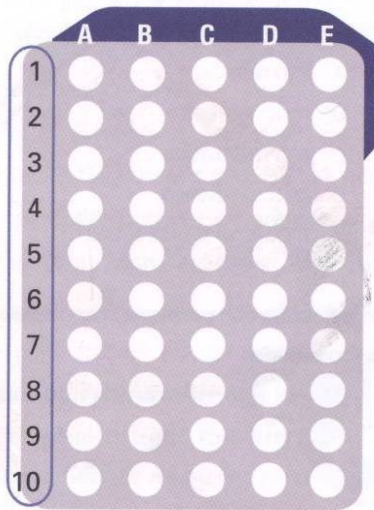
# CME PLUS

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

นพ.  พญ.  เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี.....  
 สาขา.....ร.พ. ....  
 ร.พ.รัฐบาล  ร.พ.เอกชน  คลินิก  อื่นๆ.....ที่อยู่เลขที่.....  
 หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....  
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....  
 รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว



เรื่อง ทบทวนความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งปอด  
 ของปี 2550  
 .....  
 รหัส 3-23-000-9755/0803

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 10 ข้อ  
 ข้อเสนอแนะในการจัดทำวารสาร DNA .....

**โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่**

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/17 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700  
 Tel. 0-2435-2345, 0-2435-8111, 0-2435-8444 ต่อ 208 FAX 0-2423-2286, 0-2433-2888

(กระดาษคำตอบสามารถถ่ายเอกสารได้)