



การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิดใสระยะแพร่กระจาย

วิทวัส จิตต์ผิวงาม

Systemic Therapy in advanced Renal Cell Carcinoma (Clear cell subtype)

Wittawat Jitpewangarm

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก

Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

* Corresponding author. E-mail address: wittawatjnu@outlook.co.th

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งไต หรือ renal cell carcinoma อุบัติการณ์พบได้ ร้อยละ 3.8 ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก ร้อยละ 90 ของเนื้องอกที่ไต เป็นมะเร็งไต และร้อยละ 80 ของมะเร็งไตมักเป็นชนิด clear cell มะเร็งไตสามารถจำแนกได้เป็น 4 ชนิดที่พบได้บ่อย ตามการวินิจฉัย จากลักษณะทางพยาธิสภาพ (histological diagnosis) คือ 1) Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) ร้อยละ 70-80 2) Papillary renal cell carcinoma (pRCC) ร้อยละ 7-15 และ 3) Chromophobe renal cell carcinoma (chRCC) ร้อยละ 5-10 4) Oncocytoma น้อยกว่าร้อยละ 5 ในอดีตมะเร็งไตจัดเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จากการพัฒนาในด้านพยาธิกำเนิด (oncogenesis) และ ชีวะโมเลกุลในด้านมะเร็ง ทำให้ในปัจจุบัน นักวิจัยพัฒนายาเพื่อรักษามะเร็งไตระยะลุกลามที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์แบบจำเพาะเจาะจง (targeted therapy) ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ VEGF (vascular endothelial growth factor) ได้แก่ Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib และยาในกลุ่มแอนติบอดี (Bevacizumab) หรือ ยับยั้งการทำงานของ mTOR (mammalian target of rapamycin) ได้แก่ Everolimus, Temsolorimus ซึ่งมีการผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ใน ทั้งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และในประเทศไทยมี อีกทั้งกำลังรอกการอนุมัติอีกจำนวนมาก ทำให้อัตราการรอดชีวิตผู้ป่วย ที่เป็นมะเร็งระยะท้ายหรือลุกลามดีขึ้นกว่าเดิมมากเมื่อเทียบกับการรักษาแบบดั้งเดิมคืออินเตอร์เฟียรอน (IFN) หรือ อินเตอร์ลิวคิน (IL) ผลข้างเคียงของการรักษา ส่วนใหญ่ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ผื่น มือและเท้าเปื่อย ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางด้านเศรษฐศาสตร์ความคุ้มค่า พบว่ายายังมีราคาสูงเกินไป

คำสำคัญ: มะเร็งไตชนิดใส การรักษา ระยะแพร่กระจาย ยาที่ออกฤทธิ์แบบจำเพาะเจาะจง

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 3.8 % of all malignancies in the world and approximately 90% of renal tumors are RCC, most common (80%) of these are clear cell renal cell carcinoma (ccRcc). Other less common cell types include papillary (pRCC), 7-15% Chromophobe (chRCC) 5-10%, and oncocytoma less than 5%. For the past, treatment in this group were really poor prognosis. Due to a better understanding oncogenesis and molecular pathway abnormalities, researchers now recognise new treatment in RCC. The distinct molecular pathway abnormalities demonstrated by these novel variants may provide new therapeutic targets. During the last ten years, there have been many other active drugs approved for the treatment of metastatic kidney cancer. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy is the currently standard treatment for advanced and metastatic renal cell carcinoma (RCC). This led to the development of VEGF signaling pathway inhibitors which have been shown to benefit patients in randomized phase III clinical trials. Currently, there are atleast 6 angiogenesis inhibitors approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) and Thai FDA for treatment of advanced and metastatic RCC; four VEGFR targeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs), including sorafenib, sunitinib, axitinib and pazopanib, and one anti-VEGF monoclonal antibody, bevacizumab and 2 mTOR inhibitor, everolimus, temsolorimus. These new treatment approaches that provide greater efficacy and better tolerability than the previous standard of care, cytokine therapy with interleukin-2 or interferon- α . The most side effect were fatigue, rash, hypertension and hand foot syndrome. However, the cost of treatment with Targetd therapies and mTORs inhibitor were too expensive for our country in economic study model.

Keywords: Advanced renal cell carcinoma, Clear cell, Systemic treatment, targeted therapy



บทสรุป

ในอดีต มะเร็งไต จัดเป็นมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี การรักษาแบบดั้งเดิม คือ การให้ยาในกลุ่มไซโตไคน์ (cytokine therapy) คือ อินเตอร์เฟียรอน (IFN) หรือ อินเตอร์ลิวคิน (IL) พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-yr overall survival) น้อยกว่าร้อยละ 6 (Berg, Divgi, Nanus, & Motzer, 2000, pp. 234-239; Dorff, Goldkorn, & Quinn, 2009, pp. 183-205) ภายหลังได้มีการพัฒนาวิจัยยามะเร็งมากมาย ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวมากขึ้นจากการได้รับยา โดยเฉพาะในกลุ่มยารักษาแบบจำเพาะเจาะจง (Targeted therapy) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 มียาชนิดใหม่สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งไต ประสบความสำเร็จในการศึกษาระยะที่ 3 ทำให้การรักษาและการพยากรณ์ของโรคดีขึ้นมาก ปัจจุบันมีมียามากกว่า 6 ชนิดที่ได้รับการอนุมัติในต่างประเทศ ปัจจุบันพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในมะเร็งไตระยะลุกลามหรือแพร่กระจายอยู่ที่ร้อยละ 10-50 และมีผู้ป่วยมากกว่า 60,000 รายต่อปี และมีอัตราการตายราว 13,000 คนต่อปี คิดเป็นร้อยละ 2 จากมะเร็งทั้งหมด (SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer) ในประเทศไทย มีหลายขนานที่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาในการใช้เพื่อรักษามะเร็งไตระยะลุกลามหรือ mRCC ดังจะกล่าวต่อไป

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งไต

1. การสูบบุหรี่ 2. โรคอ้วน 3. มีประวัติโรคทางพันธุกรรมในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่ไต ได้แก่ von Hippel-Lindau disease หรือ Hereditary papillary renal cell carcinoma (Choyke, Glenn, Walther, Zbar, & Linehan, 2003, pp. 33-46)

พยาธิกำเนิดของมะเร็งไต ชนิด clear cell (Pathogenesis of RCC clear cell subtype)

พยาธิกำเนิดขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็งไต (Oudard, & Elaidi, 2012, pp. 981-987) ชนิดที่พบบ่อย คือ clear cell ซึ่งพบได้ร้อยละ 80 ของมะเร็งไตทั้งหมด พยาธิกำเนิดของชนิดนี้ พบว่า เกิดจากความผิดปกติของ

ยีน VHL (Von Hippel-Lindau gene) ซึ่งจัดเป็นยีนต้านมะเร็งหรือ tumor suppressor gene ที่ทำให้มีการสูญเสียการทำงานของยีน VHL ในภาวะที่เกิด hypoxia ส่งผลทำให้ระดับของ Hypoxic inducible factor 1-alpha (HIF1-alpha) มีปริมาณมากขึ้นเกินกว่าภาวะปกติก่อให้เกิดการกระตุ้น transcription factor ของโปรตีนหลายชนิดผิดปกติไป โดยเฉพาะในกลุ่มของ Vascular endothelial growth factor (VEGF) และ Platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งทั้งสองส่วนก่อให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) และมีการเพิ่มจำนวน (cell proliferation) มากขึ้น โดยปกติ VEGF จะมี 5 ชนิด คือ VEGF-A, B, C, D, E ทำหน้าที่เป็น ligand จับกับ VEGF receptor (VEGFR) โดยเฉพาะ VEGFR-2 จะเป็น receptor หลักสำหรับการกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดใหม่

นอกจากนั้นยังพบว่า บางรายมีความผิดปกติของเม็มทอร์ mTOR (mammalian target of rapamycin) ร่วมด้วย ทำให้มีผลต่อ HIF1-alpha ด้วยการเข้าใจถึงอณูชีววิทยา (molecular biology) นำไปสู่การรักษาด้วยยาที่จำเพาะสำหรับมะเร็งไตระยะลุกลาม

การพยากรณ์โรค (Prognostic of advanced RCC)

การพยากรณ์โรคในกลุ่มมะเร็งไตระยะลุกลาม เริ่มมาจากการรักษาช่วงแรกที่ใช้ การรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) และยาต้านโทรซิน จัดทำโดยกลุ่ม MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) หรือ Motzer และคณะ International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) criteria (Heng, et al., 2009, pp. 5794-5799) โดยพิจารณาปัจจัยในหลายๆ ด้านดังนี้ (สามารถดาวน์โหลดได้ในแอปพลิเคชันแอปมือถือที่ชื่อว่า Advanced RCC Prognosis) ประกอบไปด้วย 6 ตัวบ่งชี้ดังนี้ 1. สถานะความแข็งแรงของผู้ป่วย (KPS status) น้อยกว่าร้อยละ 80 2. มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าค่าปกติ 3. ระยะตั้งแต่วินิจฉัยจนเริ่มรักษา น้อยกว่า 1 ปี 4. ระดับแคลเซียมในเลือด (corrected serum calcium) มากกว่าค่าปกติ 5. ปริมาณเกล็ดเลือดที่มากกว่าปกติ 6. ปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่มากกว่าค่าปกติ การพยากรณ์โรค 1 ข้อ คือ 1 คะแนน พบว่า มีผลต่อการรอดชีวิตดังแสดงตามตารางที่ 1



ตารางที่ 1 แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี และระยะการรอดชีวิตในมะเร็งไตระยะลุกลามตามปัจจัยเสี่ยงของคณะ MSKCC (Escudier, et al., 2014, pp. iii 49-56)

จำนวนปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มเสี่ยง	ระยะการรอดชีวิต/ เดือน	อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี
0	ดี	43	75
1-2	ปานกลาง	27	53
3-6	แย่	8.8	7

การพยากรณ์โรคจากปัจจัยทางชีวภาพ (Biologic marker)

ปัจจุบันยังไม่พบว่าปัจจัยด้านชีวภาพตัวใดสามารถพยากรณ์โรคได้ดีพอทั้ง การรอดชีวิต (Prognostic biomarker) และการตอบสนองต่อยา (Predictive biomarker) ได้ในกลุ่มยาต้านไทโรซีน หรือยาต้าน vascular endothelial growth factor (VEGF) ได้มีบางรายงานวิจัยพบว่าระดับของ IL-8, HGF (hepatocyte growth factor) และ osteonin อาจมีผลต่อ progression free survival (Funakoshi, Lee, & Hsieh, 2014, pp. 533-547) การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยชีวภาพจากการตรวจเนื้อเยื่อ (tissue base biomarker) การตรวจพบการกลายพันธุ์ของ Protein polybromo-1 (PBRM1) อาจเป็นพยากรณ์โรคที่ดีและการกลายพันธุ์ของ BAP1 บ่งบอกการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Kapur, et al., 2013, pp. 159-167)

การผ่าตัดไต (Cytoreductive nephrectomy) จำเป็นหรือไม่ที่จะต้องทำการตัดไต (nephrectomy) ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งไตระยะแพร่กระจาย หรือที่เรียกกันว่า Cytoreductive nephrectomy หลายแนวทางไม่ว่าจะเป็นองค์กรทางยุโรป ESMO (Escudier, & et al., 2014, pp. iii 49-56) และ NCCN ของอเมริกา (Motzer, et al., 2015, pp. 151-159) แนะนำให้ทำทุกรายถ้าไม่มีข้อห้ามสำหรับการผ่าตัด และหากเป็นไปได้ แนะนำให้ตัดก่อนมะเร็งที่แพร่กระจายไปด้วยถ้าอยู่ในตำแหน่งที่ตัดได้และสามารถตัดได้หมด โดยเฉพาะที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย Interleukin (IL), Interferon (IFN) เนื่องจากการตัดไตเพียงอย่างเดียวมีข้อมูลว่าสามารถทำให้โรคลดความรุนแรงลงได้ และควบคุมโรคได้โดยไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมมากนัก (Aslam, & Matthews, 2014, p. 717295; Flanigan,

et al., 2004, pp. 1071-1076) เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) อย่างหนึ่งนอกจากนั้น ควรพิจารณาในรายที่มีปัสสาวะเป็นเลือดและคาดว่าจะมีผลกระทบต่อการรักษา หรือรบกวนคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมากขึ้น เช่น ต้องได้รับเลือด หรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเมื่อมีเลือดออก

บทบาทของการตัดไต ในช่วงที่มีการใช้ยาในกลุ่ม targeted therapy นั้นยังไม่มีโครงการวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มในระยะที่ 3 ว่าได้รับประโยชน์ชัดเจน แต่ที่ผ่านมาพบว่า ผู้ที่ได้รับการรักษา IFN ร่วมกับการผ่าตัดจากการศึกษาของ SWOG และ EORTC จะมีชีวิตอยู่รอดยาวนานขึ้น 3 เดือน และ 10 เดือนเมื่อเทียบกับการไม่ได้รับการผ่าตัด (Aslam, & Matthews, 2014, p. 717295)

มีการศึกษาย้อนหลังในเรื่องการทำ cytoreductive nephrectomy แบ่งตามการพยากรณ์โรค โดยใช้เกณฑ์ของ MSKCC พบว่า ผู้ที่มีพยากรณ์โรคดี (good risk) ได้รับประโยชน์จากการตัดไตมากที่สุด และอีกหนึ่งรายงานที่ทำการตัดไตก่อนเริ่มยาในกลุ่มยาต้านไทโรซีน ผลออกมาไปในแนวทางเดียวกัน (Culp, et al., 2010, pp. 3378-3388) การศึกษาโครงการวิจัยในการใช้ยาต่อๆ มามากแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มในด้านของการตัดไตมากขึ้น โครงการวิจัยยาตัวใหม่ประชากรที่เข้ารับการศึกษามักเป็นกลุ่มที่ทำการตัดไตแล้วเป็นส่วนมาก สำหรับการวิจัยแบบสุ่มคงต้องรอผลการทำวิจัยต่อไป ข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลังนำเสนอในงานประชุม ASCO GU จากผู้ป่วย 3245 ราย (Kapoor, 2014, pp. S13-15) เปรียบเทียบระยะการรอดชีวิต พบว่า ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดไตออกจะมีระยะเวลาการชีวิตรอด 20 เดือน เทียบกับ 9.8 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ใช่ทุกรายที่ได้รับประโยชน์จากวิธีดังกล่าว กลุ่มที่ได้รับประโยชน์ควร



จะเป็นกลุ่มที่มีชีวิตรอดมากกว่า 6 เดือน ส่วนกลุ่มที่มีการรอดชีวิตที่สั้นกว่า 6 เดือนนั้นไม่ได้รับประโยชน์จากการทำ cytoreductive surgery

การรักษามะเร็งไตระยะลุกลาม ชนิด clear cell (Systemic treatment for metastatic renal cell carcinoma clear cell subtype)

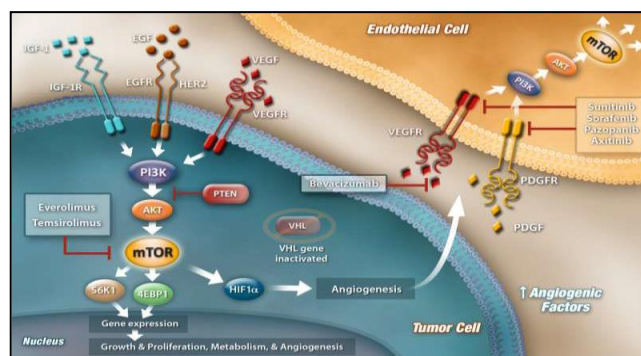
การรักษาหลักมีด้วยกัน 3 รูปแบบ คือ 1. ยาในกลุ่มอิมมูโนเทอร์ราปี (Immuotherapy) หรือไซโตไคน์เทอร์ราปี (cytokine therapy) 2. ยาในกลุ่มยาต้านโทโรซิน หรือยาในกลุ่มยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenesis, VEGF) 3. ยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของ mTOR โปรตีน การรักษามะเร็งไต ปัจจุบันการรักษามะเร็งไตชนิด clear cell ในการรักษาขนานแรก จำเป็นต้องพิจารณาทางเลือกซึ่งมีได้หลายทางเลือก การรักษาแบบดั้งเดิม คือการรักษาด้วยอิมมูโนเทอร์ราปี ได้แก่ การให้อินเตอร์เฟอรอน-อัลฟา (IFN alpha) หรือการให้อินเตอร์ลิวคิน (IL) สำหรับในประเทศไทยไม่มีการใช้อินเตอร์ลิวคินเนื่องจากไม่มียาในประเทศ การบริหารจัดการยากและมีอาการแพ้รุนแรงจึงไม่นิยมใช้ ที่ผ่านมามีการรักษาในกลุ่มไซโตไคน์หรือ อิมมูโนเทอร์ราปีในประเทศไทยมักหมายถึงการให้อินเตอร์เฟอรอน-อัลฟา เท่านั้น

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นั้นเนื่องจาก RCC พัฒนามาจากส่วนของ proximal tubules ซึ่งมีระดับของโปรตีนที่ทำให้เกิดการดื้อยาสูง ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็นยาเดี่ยวหรือยาแบบรวมกันหลายชนิด ดังนั้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอีกต่อไป

ในปี ค.ศ. 2005 ยาตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้คือ Sorafenib และยาตัวต่อๆ ไปได้ผ่านการวิจัยและอนุมัติตามมาเรื่อยๆ จนถึงปัจจุบัน

การรักษาขนานแรกในมะเร็งไตระยะแพร่กระจาย (1st line treatment for renal cell carcinoma clear cell histology) ในกลุ่มการพยากรณ์โรคดีหรือปานกลาง แนะนำให้เริ่มรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการจากโรค เนื่องจากในบางรายโรคค่อนข้างจะโตช้า ระยะเวลาตั้งแต่แพร่กระจายติดตามดูอาการของโรคจนถึงให้การรักษา บางครั้งใช้เวลานาน การเริ่มการรักษาบางครั้งอาจยังไม่มี ความจำเป็นเนื่องจากมีผลข้างเคียง และยาค่อนข้างราคาแพง

การรักษามะเร็งไตที่แพร่กระจาย ก่อนหน้านั้นการพยากรณ์โรคถือว่าแย่มากเนื่องจากจัดเป็นมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดและการฉายแสง ความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดทำให้ทราบถึงยีนก่อมะเร็งที่สำคัญของมะเร็งไต คือ VHL ยีน ตามที่กล่าวมาแล้ว และพบว่ากลไกหลักในการควบคุมการเติบโต และการแบ่งตัว มักใช้กลไกผ่านรีเซปเตอร์ที่ผิวเซลล์ หรือผ่านการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดยใช้ PI3K หรือ mTOR pathway และ VEGF pathway ร่วมด้วยความก้าวหน้าด้านพัฒนายานำไปสู่ยาต้านมะเร็งไตที่แพร่กระจายโดยอาศัยการทำงานยับยั้งการเจริญเติบโต และแบ่งตัว (growth proliferation and metabolism) และการสร้างเส้นเลือดใหม่ ของเซลล์มะเร็ง (angiogenesis) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาในการรักษาเมะเร็งไตชนิด clear cell (Oudard & Elaidi, 2012, pp. 981-987)(Therapeutic biological pathways in renal-cell carcinoma)



การรักษาโดยยาดังกล่าวปัจจุบันสรุปได้ดังนี้

การรักษาในขนานแรก (1st line treatment) ที่ได้รับการยอมรับและมีโครงการวิจัยแบบสุ่ม ตามคำแนะนำขององค์กรทางยุโรป (ESMO) และองค์กร NCCN ของอเมริกา ได้แก่ 1. การรักษาด้วย Bevacizumab (Avastin) ร่วมกับ interferon alpha (I,A) 2. Sunitib malate (Sutent) (I, A) 3. Pazopanib (Votrient) (I, A) 4. Sorafenib (Nexavar II, B) ยาดังกล่าวที่ได้รับการขึ้นทะเบียน จากข้อมูลการเพิ่มระยะการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (PFS) Bevacizumab เป็นยาในรูปแบบเป็นยาฉีด ส่วน Sunitinib และ Pazopanib เป็นยาชนิดรับประทาน Bevacizumab เป็นยาในกลุ่มยาด้าน VEGF เป็น monoclonal antibody จับกับ VEGF ป้องกันไม่ให้ VEGF ไปจับกับรีเซปเตอร์ จากข้อมูลทางปัจจัยทางชีวภาพพบว่ามะเร็งไตมี VEGF เกี่ยวข้องเป็นกลไกหลักในการเติบโตของมะเร็ง จึงมีการใช้ยาด้าน VEGF สำหรับการรักษา เริ่มจากการรักษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วยที่ผ่านการรักษาด้วย IFN แล้วไม่ได้ผล พบว่า มีการตอบสนองร้อยละ 10 และเพิ่มระยะการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค ได้จาก 4.8 เดือน เทียบกับ 2.5 เดือน ในผู้ที่ได้รับยาหลอก (Yang, et al., 2003, pp. 427-434) ผลข้างเคียงที่สำคัญคือความดันโลหิตสูง และพบโปรตีนในปัสสาวะ (asymptomatic proteinuria) ต่อมา มีการศึกษาในระยะที่ 3 สองโครงการวิจัย เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ Bevacizumab ร่วมกับ IFN กับการให้ IFN เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายเป็นขนานแรกจาก AVOREN study (Escudier, et al., 2010, pp. 2144-2150) ทำการศึกษาในสหรัฐอเมริกาเป็นโครงการวิจัยสหสถาบันแบบสุ่ม 649 รายแบบปิดฉลาก พบว่า การได้ยา Bevacizumab ร่วมด้วยสามารถเพิ่มระยะเวลาการกำเริบของโรคได้ 10.2 เดือนเทียบกับ 5.4 เดือน (HR 0.63; p <0.001) การตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 30.6 เทียบกับร้อยละ 12.4 (p<0.0001) สำหรับการศึกษาคาลิฟอร์เนีย CALGB 90206 (Rini, et al., 2010, pp. 2137-2143.; Rini, et al., 2008, pp. 5422-5428) ทำการศึกษาในรูปแบบเดียวกัน (ศึกษานอกสหรัฐอเมริกา) พบว่าในกลุ่มที่ได้

Bevacizumab ร่วมกับ IFN-alpha มีระยะการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรคที่ดีกว่า และตอบสนองมากกว่าอยู่ที่ 8.5 เดือนเทียบกับ 5.2 เดือน ((95% CI, 0.61 to 0.83;HR 0.71;p<0.001)) และตอบสนองร้อยละ 25.5 เทียบกับ ร้อยละ 13.1 (p<0.0001) สำหรับในด้าน อัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าจะเป็นเป้าหมายหลัก (primary end point) ของทั้ง 2 โครงการวิจัย เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา Bevacizumab ในกลุ่มควบคุมได้รับยาวิจัยหรือการรักษาด้วยยาขนาน 2 ชนิดอื่นๆ ภายหลังจากโรคกำเริบทำให้ไม่สามารถบอกผลการวิจัยได้ชัดเจน ในด้านอัตราการรอดชีวิต จากทั้ง 2 การศึกษาทำให้ Bevacizumab ได้รับอนุมัติให้ใช้เป็นการรักษาในขนานแรกได้โดยต้องใช้คู่กับ IFN เท่านั้น เนื่องจากได้รับคำแนะนำจากคณะกรรมการอิสระที่ตรวจสอบข้อมูลและผลของการวิจัยเกิดขึ้นในด้านของประโยชน์ที่เกิดขึ้น โดยให้การประเมินการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (PFS) ในการขึ้นทะเบียน

ขนาดยา Bevacizumab ที่ใช้ในการรักษา คือ ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และ IFN-alpha 9 MIU ฉีดใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลข้างเคียงของ IFN ที่สำคัญ คือ อ่อนเพลีย มีไข้ หนาวสั่น ท้องเสีย สำหรับ bevacizumab คือ ความดันโลหิตสูง ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) และมีเลือดออกตามตำแหน่งต่างๆ เนื่องจากการบริหารยา IFN เป็นในรูปแบบยาฉีด ร่วมกับยา Bevacizumab ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักที่ถูกควบคุมการใช้และการลงทะเบียนในเมืองไทยจากกรมบัญชีกลางด้วยข้อบ่งชี้มะเร็งลำไส้ระยะลุกลามเพียงอย่างเดียวทำให้การเบิกจ่ายทำได้ยาก ทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้เป็นขนานแรกในเมืองไทย และการบริหารจัดการค่อนข้างยาก ถึงแม้ว่าจะได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาไทยแล้วก็ตามในข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งไตที่แพร่กระจายชนิด clear cell

Sunitinib เป็นยาด้านไทโรซีน และออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง ได้แก่ยับยั้งการทำงานของ VEGF receptor, PDGF receptor, Fms-like tyrosine kinase และ C-Kit receptor เริ่มจากโครงการวิจัยในระยะที่ 2 ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรโคโรน (IL หรือIFN) มาก่อน ในกลุ่ม clear cell พบว่าการตอบสนองเป็นที่น่าสนใจ



เป็นอย่างมากเนื่องจากตอบสนองได้ถึงร้อยละ 41 และเพิ่มระยะการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรคได้ถึง 8.2 เดือน (Motzer, & et al., 2006, pp. 16-24; Motzer, & et al., 2006, pp. 2516-2524) จึงได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในขณะนั้นและขึ้นทะเบียนด้วยการศึกษาระยะที่ 2 ในปี 2006 และมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อสนับสนุนข้อมูลของยาดังกล่าว ในช่วงระยะเวลานั้น Sunitinib จัดเป็นการรักษามาตรฐาน ภายหลังจากผ่านการรักษาหลักด้วยการให้ไซโตโคอินมาแล้ว ต่อมาได้มีการทำโครงการวิจัยระยะที่ 3 แบบสุ่ม (Motzer, et al., 2007, pp. 115-124) ผู้ป่วย 750 รายเทียบการให้ Sunitinib กับการรักษามาตรฐานคือ IFN เป็นยาขนานแรก มีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (PFS) เป็นเป้าหมายหลักของงานวิจัย อัตราการรอดชีวิต และอัตราการตอบสนองเป็นเป้าหมายรอง (Motzer, et al., 2009, pp. 3584-3590) พบว่าในกลุ่ม Sunitinib ตอบสนองร้อยละ 47 PFS 11 เดือน เปรียบเทียบกับ IFN ที่ได้ PFS 5 เดือน (HR =0.539; 95% CI,0.451-0.643; P 0.001) ในด้านการตอบสนองร้อยละ 12 สำหรับอัตราการรอดชีวิต พบว่า ไม่แตกต่างกัน ในกลุ่มที่ได้ IFN 21.8 เดือน และ 26.4 เดือน (95% CI, 0.669 - 0.999; P=0.049) ในกลุ่ม Sunitinib ในการศึกษาครั้งนี้ ร้อยละ 90 ผู้ป่วยได้รับการตัดไต และร้อยละ 93 จัดอยู่ในกลุ่มความพยากรณ์โรคดี และปานกลาง ขนาดยาที่แนะนำสำหรับ Sunitinib คือ 12.5 มิลลิกรัม รับประทาน 4 เม็ดต่อวัน (50 มิลลิกรัม) 4 สัปดาห์เว้น 2 สัปดาห์ โดยขนาดยาอาจปรับลดลงในกรณีที่มีอาการต่อความปลอดภัยหรือความทนต่อยาของผู้ป่วยบางราย (มีการศึกษาในรูปแบบที่เหมาะสมสำหรับการให้ Sunitinib เนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมากต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย เป็นการศึกษาในระยะที่ 2 เทียบการใช้ขนาด 37.5 มิลลิกรัม (3 เม็ดต่อวัน) เทียบกับขนาดยาที่ใช้ปกติ พบว่า การใช้ขนาดที่ลดลงและต่อเนื่องโดยไม่มีช่วงพักไม่ได้ทำให้คุณภาพชีวิต หรือ ระยะเวลาควบคุมโรคแย่ลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มที่ต้อยกว่าเล็กน้อย ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย อ่อนเพลีย hand foot syndrome (มากกว่ารุนแรงระดับ 3 พบได้

ร้อยละ 5) การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้รสชาติอาหาร สิวเปลี่ยนแปลง เกิดเลือดต่ำ

Pazopanib มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase (TKI) ที่มีหลายเป้าหมายได้แก่ที่ Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-1,-2 และ -3, platelet-derived growth factor (PDGFR)-alpha and beta และ stem cell factor receptor (c-KIT) เป็นยาการรักษาแบบมุ่งเป้า ยับยั้งตัวโปรตีน และตัวรีเซปเตอร์อื่นๆ หลายตำแหน่ง คล้ายๆ กับยา Sunitinib การศึกษาระยะที่ 3 เป็นการสุ่มแบบ 2 ต่อ 1 เปรียบเทียบ การให้ Pazopanib เทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษา หรือผ่านการรักษาด้วยไซโตโคอินมาก่อน 435 ราย พบว่า การให้กลุ่มที่ได้รับยา Pazopanib ในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยมาก่อน โดยการให้เป็นยาขนานแรก ระยะการควบคุมโรค 11 เดือนเทียบกับ 2.8 เดือน (HR 0.40,95% CI (0.27,0.6) p<0.001) สำหรับรายที่ได้รับการรักษาด้วยไซโตโคอินมาก่อน 7.4 เดือนเทียบกับ 4.2 เดือน (HR 0.54 95% CI (0.35,0.84); p<0.001) การตอบสนองโดยรวมร้อยละ 30 ทั้งสองกลุ่มได้รับการตัดไต ร้อยละ 90 พอกๆ กัน และจัดอยู่ในกลุ่มพยากรณ์โรคดีและปานกลาง ร้อยละ ประมาณ 90 ในด้านการรอดชีวิตพบว่าไม่ต่างกันเนื่องจากในกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาในภายหลัง ผลการศึกษาในวิจัยนี้ทำให้ Pazopanib ได้รับขึ้นทะเบียนเป็นยารักษามะเร็งไตชนิด clear cell ที่แพร่กระจาย (Pivotal trial) เป็นยาขนานแรก (Stemberg, et al., 2010, pp. 1061-1068)

จากการศึกษา COMPAZR trial (Motzer, et al., 2013, pp. 722-731) เป็นการศึกษาในระยะที่ 3 แบบสุ่ม 1 ต่อ 1 ในผู้ป่วย RCC ที่มีการแพร่กระจาย และเป็น clear cell โดยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาตัวอื่นมาก่อน และมีสภาพความแข็งแรงดี ECOG 0-1 เป้าหมายของโครงการวิจัยเป็น การประเมินการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค และเป้าหมายรองเป็นการมีชีวิตรอดโดยรวม ความปลอดภัยในการใช้ยา และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยการออกแบบ โครงการวิจัยเป็นแบบ non-inferiority การศึกษาประชากรหนึ่งในสามเป็นชาวเอเชีย จำนวนประชากรทั้งหมด 1100 ราย ร้อยละ 80 ได้รับการทำการผ่าตัดไต ส่วนใหญ่มี ECOG ที่ดี



ส่วนใหญ่เป็นพยากรณ์อยู่ในกลุ่มดี หรือปานกลาง มีร้อยละ 10 ที่เป็นกลุ่มพยากรณ์ที่แย่ ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วย Pazopanib หรือ Sunitinib เป็นยาขนานแรกไม่มีความแตกต่างกันในด้านระยะการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค การตอบสนองทั้งสองกลุ่มพบว่า ยาในกลุ่ม Sunitinib ตอบสนองร้อยละ 24 ส่วน Pazopanib ตอบสนองร้อยละ 31 อัตราการเสียชีวิตทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันที่สำคัญ คือ ผลข้างเคียงของการรักษา หรือที่เกิดจากการใช้ยา พบว่าในกลุ่ม Sunitinib มีอ่อนเพลีย hand foot syndrome และการรับรสอาหารเปลี่ยนแปลงไป เกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติมากกว่า ส่วน Pazopanib มีผลข้างเคียง คือ ระดับเอนไซม์ตับ ALT ผิดปกติและผมเปลี่ยนสีมากกว่าผลข้างเคียงอื่นๆ จะพอๆ กัน คือ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและเบื่ออาหาร สำหรับด้านคุณภาพชีวิตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา Pazopanib มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Pazopanib นั้นจำเป็นต้องหยุดการรักษามากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Sunitinib (ร้อยละ 24 เทียบกับ ร้อยละ 20) เนื่องจากผลข้างเคียงของการเกิดตับอักเสบ

PISCES (Escudier, et al., 2014, pp. 1412-1418) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Pazopanib เทียบกับ Sunitinib เพื่อประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วย เป้าหมายหลักของการรักษาเป็นเปรียบเทียบความพึงพอใจในการรักษา เป้าหมายรองคือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยทั้งผู้วิจัยและผู้ได้รับการรักษาจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาตัวใด จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา 169 ราย เป็นการศึกษาเป็นแบบสุ่ม 1 ต่อ 1 กลุ่มแรกจะได้ยา Pazopanib วันละ 800 มิลลิกรัม ต่อเนื่องไปเป็นระยะ 10 สัปดาห์ หลังจากนั้นหยุดยา 2 สัปดาห์ และเปลี่ยนการรักษาเป็น Sunitinib ขนาดที่ใช้รักษาคือ 50 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์และหยุดการรักษา 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ (2 รอบของ Sunitinib) โดยให้ผู้ป่วยตัดสินใจเลือกเพื่อรักษาภายหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา 2 ชนิดนี้ อีกกลุ่มใช้ Sunitinib ก่อนและต่อมาเปลี่ยนเป็น Pazopanib หลังจากนั้นให้ทั้งสองกลุ่มเลือกตัดสินใจว่าต้องการรักษาชนิดใดต่อ และให้การรักษานจนโรคกำเริบ (disease progression) พบว่าผู้ป่วยได้รับ

การรักษาและถูกตัดออกจากการวิจัย เนื่องจากโรคกำเริบ อาการไม่พึงประสงค์ จนต้องหยุดการรักษา เหลือผู้ป่วยที่ตอบแบบสอบถามได้ 114 ราย โดยผลของการตอบแบบสอบถาม ร้อยละ 70 มีความพึงพอใจต่อการให้ Pazopanib ร้อยละ 22 พึงพอใจต่อการให้ Sunitinib ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขนาดยา Pazopanib ที่แนะนำ คือ 800 มก. วันละครั้ง การปรับขนาดยานั้นควรลดขนาดยาจาก 800 มก. เป็น 400 มก. ต่อวันในครั้งแรก หลังจากนั้นควรปรับขนาดยาครั้งต่อมาไม่ว่าจะเพิ่มหรือลดลงครั้งละ 200 มก. โดยขึ้นกับความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อการบริหารจัดการอาการอันไม่พึงประสงค์ ไม่ควรให้ยา Pazopanib เกิน 800 มก. ข้อควรระวังสำหรับ ยา Pazopanib คือ การเกิดตับอักเสบรุนแรง ร้อยละ 20-30 ผลข้างเคียงทั่วไปได้แก่ ท้องเสีย ร้อยละ 50 สีผิวเปลี่ยนจากเดิม ผื่นร้อยละ 26 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 50

Sorafenib tosylate เป็นยายับยั้งการทำงานในกลุ่มโปรตีนไคเนส หลายตำแหน่ง เช่น c-RAF BRAF ร่วมกับยับยั้ง VEGF PDGF FLT3 และ c-KIT เป็นยาในกลุ่มรักษาแบบมุ่งจำเพาะเจาะจงชนิดแรกที่ได้อนุมัติให้ใช้ในปี ค.ศ. 2005 เริ่มจากการศึกษาในระยะที่ 2 (Ratain, et al., 2006, pp. 2505-2512) แบบสุ่ม เทียบ Sorafenib 32 ราย และยาหลอก 33 ราย พบว่าได้ผลดีเป็นอย่างมาก การประเมินการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) พบว่า กลุ่มที่ได้ Sorafenib จะมีตอบสนองร้อยละ 50 ส่วนยาหลอกตอบสนองร้อยละ 18 ระยะการควบคุมโรค 24 สัปดาห์เทียบกับ 6 สัปดาห์ (P=0.0087) นำไปสู่งานวิจัยในระยะที่ 3 TARGET trail (Escudier, et al., 2007, pp. 125-134; Escudier, et al., 2009, pp. 3312-3318) ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไตระยะลุกลามชนิด clear cell หลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากกลุ่ม immunotherapy (เป็นส่วนใหญ่ของประชากร) หรือผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม immunotherapy พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sorafenib มีระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค ที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (5.5 และ 2.8 เดือน ตามลำดับ)



PREDICT study (Jager, et al., 2015, pp. 156–164 e151) เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยหลายประเทศ สำหรับการรักษาด้วยยา Sorafenib เพื่อดูความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาที่ใช้จริง ภายหลังจากการได้รับการอนุมัติการใช้ในหลายประเทศ จากประชากร 2311 ราย ผลข้างเคียงที่เกิดจากยา คิดเป็นร้อยละ 48 (1240 จาก 2599 ราย) ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้ร้อยละ 18 (477 จาก 2599 ราย) ผลข้างเคียงรุนแรงที่น่าจะเกิดจากการได้รับยา (drug related sever adverse event) ร้อยละ 5 (140 ใน 2599) ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ มือลอกเท้าลอก (hand foot skin reaction) ร้อยละ 20 ท้องเสีย ร้อยละ 17 ผื่น ร้อยละ 8 การตอบสนองของการรักษา ร้อยละ 23.4 ระยะเวลาของการได้รับการรักษา (median treatment) นานประมาณ 7 เดือน ขนาดยา Sorafenib ที่แนะนำ คือ 400 มิลลิกรัมต่อวัน รูปแบบของยา 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยรับประทานอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 2 ชั่วโมง หลังอาหารปรับลดยาครั้งละ 1 เม็ดถ้ามี ผลข้างเคียงมากกว่ารุนแรงมากกว่าเกรด 3 ขึ้นไป (grade III CTCAE)

มีการศึกษาที่น่าสนใจ คือ การสลับกันของการใช้ยา Sunitinib และ Sorafenib หรือ Sorafenib และกลับมาใช้ Sunitinib ทำเปรียบเทียบกัน โดยจะสลับยาเมื่อโรคกำเริบหรือทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ เป้าหมายของการศึกษาคือระยะเวลาการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค (PFS) พบว่า การให้ Sorafenib ก่อนและปรับไปใช้ Sunitinib มี PFS อยู่ที่ 12.5 เดือน (95% CI: 11.5–15.0) สำหรับกลุ่มที่ใช้ Sunitinib ก่อนและใช้ Sorafenib ต่อมา มี PFS ที่ 14.9 เดือน (95% CI: 10.5–17.2) อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มประชากร So→Su (n = 182) 31.5 เดือน (95% CI: 23.3–36.9) เทียบกับ 30.2 เดือน [(95% CI: 23.6–50.1) HR: 1.00; P = .49] ตามลำดับ (Kapoor, 2014, pp. S13–15)

การใช้ยารักษามากกว่า 1 ชนิด (Combining targeted therapies) โดยหวังจะหยุดการทำงานหลายตำแหน่งพบว่า ยังไม่มีโครงการวิจัยใดทำได้สำเร็จ และดูเหมือนผลข้างเคียงจะเพิ่มขึ้น (Feldman, et al., 2009, pp. 1432–1439; Patel, Senico, Curiel, &

Motzer, 2009, pp. 24–27) INTORACT trial (Rini, et al., 2014, pp. 752–759) พยายาม ใช้ยามากกว่า 2 ชนิด คือ Temsirolimus ร่วมกับ Bevacizumab เทียบกับ Bevacizumab และ IFN พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการประเมินการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักของงานวิจัย

สำหรับการเลือกใช้ยาตัวใดเป็นยาขนานแรกนั้น ยาทั้ง 3 ชนิด ได้รับการยอมรับจาก NCCN และ ESMO ทั้งสิ้น การเลือกจึงขึ้นอยู่กับผู้ป่วย ปัจจัยการรักษาและผลข้างเคียง Sunitinib และ Pazopanib เป็นยาชนิดรับประทาน สามารถบริหารจัดการได้ง่าย สะดวกกับผู้ป่วย แต่ผลข้างเคียงแตกต่างกันดังที่กล่าวมาแล้ว ภาวะ hand foot syndrome เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่รบกวนคุณภาพชีวิตผู้ป่วยจาก COMPARZ study พบว่าคุณภาพชีวิต ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Pazopanib แต่มีข้อขัดแย้งเล็กน้อยเนื่องจากในโครงการวิจัยดังกล่าวทำการประเมินคุณภาพชีวิต ในช่วง 4 สัปดาห์ภายหลังจากการได้รับการรักษา ซึ่งโดยปกติ Sunitinib ใช้การรักษาแบบ 4 สัปดาห์เว้น 2 สัปดาห์ทำให้ผลข้างเคียงในช่วงเวลาดังกล่าวนั้นเป็นช่วงที่มีผลข้างเคียงมากที่สุด อาจแตกต่างจากการประเมินในช่วงพักการใช้ยา สำหรับ Pazopanib เองมีผลข้างเคียงที่พึงระวัง คือ การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของตับ ซึ่งพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ Sunitinib

สำหรับในกลุ่มที่การพยากรณ์อยู่ในกลุ่มการพยากรณ์โรคไม่ดี (poor risk) ตาม MSKCC ปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยแบบสุ่มที่ได้รับประโยชน์ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้มากนัก มีแต่การพิจารณาผ่านกลุ่มย่อยในโครงการวิจัยระยะที่ 3 เนื่องจากจำนวนประชากรที่ต้องการศึกษาพบได้น้อย NCCN และ ESMO แนะนำให้รักษาด้วย Temsirolimus (IA) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ Everolimus คือ ยาทึบยับยั้งการทำงานของ mTOR พบว่า การใช้ Temsirolimus จากข้อมูลการศึกษา โดย (Dutcher, et al., 2009, pp. 202–209; Hudes, et al., 2007, pp. 2271–2281) ยา Temsirolimus เป็นยาตัวเดียวที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยพยากรณ์โรคไม่ดี (ใช้การมีชีวิตรอดโดยรวมในการอนุมัติขึ้นทะเบียนยา) เนื่องจากโครงการศึกษาเป็นแบบระยะที่ 3 แบบสุ่ม กลุ่มประชากรเป็นกลุ่มพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ร่วมกับ



กลุ่มพยากรณ์โรคปานกลางตาม (MSKCC 5 ข้อ) ร้อยละ 74 เป็นกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี และร้อยละ 26 เป็นพยากรณ์โรคปานกลาง

สำหรับรูปแบบการพยากรณ์โรคในโครงการวิจัย กลุ่มที่พยากรณ์โรคไม่ดี พบร้อยละ 96 จากประชากรทั้งหมด การพยากรณ์โรคที่ใช้ คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อดังต่อไปนี้ 1. LDH มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ 2. ปริมาณฮีโมโกลบิน (Hb) ต่ำกว่าค่าปกติ 3. ปริมาณแคลเซียม (corrected serum calcium) มากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 4. ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยโรคจนเริ่มรักษาน้อยกว่า 1 ปี 5. สภาวะผู้ป่วยประเมินตาม KPS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 6. มีอวัยวะที่แพร่กระจายมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง) มีประชากรที่ทำการศึกษาร้อยละ 20 ของผู้ป่วยเป็นมะเร็งไตชนิดที่ไม่ใช่ ผลการรักษาเมื่อเทียบกับการได้รับยา IFN พบว่ามีระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวมเพิ่มขึ้นเล็กน้อย 10.9 เทียบกับ 7.3 เดือน [HR0.73 (95% [CI], 0.58 to 0.92; P = 0.008)] การตอบสนองค่อนข้างต่ำ ส่วนใหญ่มักจะมีขนาดของก้อนเท่าเดิม (stable disease) ขนาดยา Temsitorimus ที่แนะนำให้ใช้ คือ 25 มิลลิกรัม ฉีดทางเส้นเลือด ทุกสัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ผื่น บวมตามแขนขา น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง

การรักษาขนานที่ 2 ภายหลังจากโรคกำเริบจากยาขนานแรก (2nd line treatment for metastatic renal cell carcinoma, clear cell subtype) การเลือกยาในขนานที่ 2 ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลาย ๆ ด้าน ที่สำคัญคือ performace status ของผู้ป่วย และการเลือกใช้ในขนานแรกว่าผ่านการรักษาด้วยยาตัวใดนำมาก่อน ในรายที่ผ่านการใช้ไซโตโคอิน แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย Sorafenib (I,A), Pazopanib (II, A) , Axitinib (I,A) เนื่องจากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นของ Sorafenib และ Pazopanib (สำหรับ Axitinib จะกล่าวต่อไป) ซึ่งปัจจุบันพบการใช้ไซโตโคอิน เป็นยาแรกในขนานแรกน้อยมาก ในรายที่ไม่ตอบสนอง หรือ ล้มเหลวภายหลังการได้รับ ยาด้านไทโรซีน ในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ยา ดังนี้

1. Everlorimus เป็นยาที่ยั้ง mTOR ภายหลังจากการใช้ยาด้านไทโรซีน Everolimus (Categories II,A) ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยา

ของสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อไต (Renal Cell Carcinoma; RCC) ระยะลุกลามหลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา Sunitinib และหรือยา Sorafenib การอนุมัติให้ใช้ยา Everolimus ในการรักษาครั้งนี้ สืบเนื่องมาจากผลการศึกษาวินิจฉัยโครงการวิจัย RECORD-1 (Motzer, et al., 2008, pp. 449-456) เป็นการศึกษาวิจัยในระยะที่ 3 สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อไตระยะลุกลาม โดยให้ยา Everlorimus เป็นยารักษาในขนานที่ 2 หรือ 3 ภายหลังไม่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มยาด้านไทโรซีน Sunitinib และหรือ Sorafenib ผลการศึกษา พบว่า ยา Everolimus ช่วยยืดระยะเวลาเพิ่มขึ้นมากกว่าสองเท่าไม่ให้เกิดการโตของมะเร็ง (4.9 เดือน เทียบกับ 1.87 เดือน) และลดความเสี่ยงในการดำเนินของโรคหรือการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 67 เมื่อเทียบกับยาหลอก (HR= 0.33; 95% CI 0.25-0.43; P < 0.0001)

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลเพิ่มเติมแสดงให้เห็นว่า ภายหลังจากการรักษาด้วยยา Everolimus เป็นระยะเวลา 10 เดือน พบว่า ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยไม่มีการโตของมะเร็งเกิดขึ้น พบว่า สามารถเพิ่มการควบคุมโรคเฉลี่ย 5 เดือน ในทุกกลุ่มประชากร โดยไม่ขึ้นกับอายุ ความเสี่ยงตามการประเมินของ MSKCC หรือ การรักษาก่อนหน้าที่ผู้ป่วยได้รับ สำหรับระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวม (overall survival) จากการศึกษา พบว่ากลุ่มยารักษา และยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก มีการเปลี่ยนไปรับยาวิจัยร่วมด้วย (Crossover) ถึงร้อยละ 80

สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสีย (ร้อยละ 30) การติดเชื้อ (ร้อยละ 37) เพลีย (ร้อยละ 31) และเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ 44) ผู้ป่วยร้อยละ 13.3 จำเป็นต้องหยุดการรักษาเนื่องจากไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ และร้อยละ 86.7 สามารถรักษาต่อไปได้ต่อเนื่องโดยไม่ต้องหยุดใช้ยา ผลข้างเคียงที่พึงระวังเป็นอย่างมากคือทำให้เกิดปอดอักเสบถึงแม้ว่าจะมีน้อยแต่รุนแรง แพทย์ควรซักถามอาการดังกล่าวจากการศึกษา RECORD-1 ทำให้ Everlorimus ได้ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา และอังกฤษ เพื่อใช้เป็นยาขนานที่ 2 ในการรักษา มะเร็งไตระยะแพร่กระจาย โดยผ่านการรักษาในขนานแรกเป็นยา



ต้านไทโรซีน (NCCN และ ESMO guideline) ขนาด Everlorimus ที่แนะนำให้ใช้รับประทานขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งรูปแบบยาที่มีในประเทศไทย คือ 5 มิลลิกรัม ต่อเม็ด และ 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด การปรับขนาดยา แนะนำลดลงครั้งละ 5 มิลลิกรัม

2. Axitinib (Categories I,A) เป็นยาที่ออกฤทธิ์แรงและออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ tyrosine kinase ของ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2, and VEGFR-3 จัดเป็นกลุ่มยาต้านไทโรซีนรุ่นที่ 2 โดยมีความสามารถในการยับยั้งการทำงานได้ดีขึ้น 50-450 เท่าเมื่อเทียบกับยาต้านไทโรซีนรุ่นแรกๆ โดยตัวรับเหล่านี้มีส่วนเกี่ยวข้องทางพยาธิวิทยาในการสร้างหลอดเลือดไปเลี้ยงเซลล์มะเร็ง การเจริญเติบโตของมะเร็ง และการดำเนินไปของโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจาย ในการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 แบบสุ่มเปิดฉลากแบบสหสถาบัน AXIS trail (Rini, et al., 2011, pp. 1931-1939) มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (723 ราย) ซึ่งโรคมะเร็งยังดำเนินอยู่ หรือหลังจากได้รับการรักษาทาง systemic มาก่อนแล้ว 1 การรักษา ซึ่งรวมถึง Sunitinib, Bevacizumab, Temsirolimus หรือการรักษาที่มี ไซโตไคน์ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการสุ่ม (1:1) ให้ได้รับยา Axitinib (361 ราย) หรือ Sorafenib (362 ราย) มีการประเมินการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการดำเนินของโรค (PFS) ซึ่งเป็นจุดยุติหลักกระทำโดยคณะกรรมการพิจารณาส่วนกลางอิสระที่ได้รับการปกปิด (blinded independent central review) โดยจุดยุติรองได้แก่ อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate) และการมีชีวิตรอดโดยรวม ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยจำนวน 389 ราย (ร้อยละ 54) ได้รับการรักษาด้วยยา Sunitinib เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วย 251 ราย (ร้อยละ 35) ได้รับการรักษาด้วยไซโตไคน์ (IL-2 หรือ IFN-alfa) เป็นพื้นฐานมาก่อนเข้าร่วมการศึกษาผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 8) ได้รับการรักษาด้วยยา Bevacizumab เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษาและผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 3) ได้รับการรักษาด้วยยา Temsirolimus เป็นพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Axitinib มีข้อดีที่

เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Sorafenib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับจุดยุติหลัก (ระยะการรอดชีวิตโดยไม่มีอาการลุกลามของโรค, PFS) คือ 6.7 (95% CI: 6.3, 8.6) เดือนเทียบกับ Sorafenib 4.7 (95% CI: 4.6, 5.6) เดือน อย่างมีนัยสำคัญ(HR=0.67; 95% CI: 0.54, 0.81; p< 0.0001) อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีความแตกต่างของการมีชีวิตรอดโดยรวมระหว่าง 2 กลุ่ม ผลการศึกษาในด้านอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall all survival) ในโครงการวิจัยไม่อนุญาตให้มีการเปลี่ยนไปรับยาวิจัยร่วมด้วย (cross over) ผลพบว่าเป็นกลุ่ม Axitinib มีการรอดชีวิตโดยรวม 20.1 เดือน ([95%CI 16.7-23.4) สำหรับ Sorafenib มีค่าที่ 19.2 เดือน [17.5-22.3] HR =0.969, 95% CI 0.800-1.174, p=0.3744) และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาขนาดที่ 3 หลังจากโรคกำเริบซ้ำ

ยา Axitinib ขนาดที่แนะนำให้ใช้ ขนาดเริ่มต้นที่ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง อาจได้รับยาเพิ่มขึ้นเป็นขนาด 7 มก. วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นโดยใช้เกณฑ์แบบเดียวกันในการเพิ่มขนาดยา อาจเพิ่มขนาดยาให้ผู้ป่วยที่ทนต่อ Axitinib ที่ขนาด 7 มก. วันละ 2 ครั้ง ได้เป็นขนาดสูงสุด 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้าไม่มีผลข้างเคียงมากกว่าระดับ 2 ขึ้นไป สำหรับการปรับขนาดขนาดยา Axitinib แนะนำให้เหลือ 3 มก. วันละ 2 ครั้ง และลดลงให้เหลือ 2 มก. วันละ 2 ครั้ง ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด มากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งพบหลังจากการรักษาด้วย Axitinib ได้แก่ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง ความอยากอาหารลดลง คลื่นไส้ เสียงแหบ กลุ่มอาการฝ่ามือฝ่าเท้าแดง น้ำหนักลด อาเจียน อ่อนเพลียและท้องผูก รายงานพบความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับ Axitinib ร้อยละ 40 และมีรายงานภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Axitinib ร้อยละ 19 และในผู้ป่วยที่ได้รับยา Sorafenib ร้อยละ 8 มีรายงานการเกิดภาวะไทรอยด์ทำงานเกิน และพบโปรตีนในปัสสาวะผู้ป่วยที่ได้รับ Axitinib ร้อยละ 11

ความแตกต่างระหว่าง AXIS trial กับ RECORD-1 คือ การศึกษาของ RECORD-1 นั้นประชากรที่ได้รับการรักษาด้วยยามากกว่า 1 ขนาน จะมีมากกว่า (ร้อยละ 21 เท่านั้นที่ได้ในรูปแบบของยาขนาดที่ 2 ประมาณร้อยละ 79 ได้รับเป็นยาขนาดที่ 3) และเทียบกับการรักษา



ระดับประคองหรือ best supportive care ส่วน AXIS trail นั้นการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย เป็นกลุ่มที่ล้มเหลวจากการให้การรักษาด้วย (systemic treatment) เพียงชนิดเดียวเท่านั้น และเทียบกับการให้ Sorafenib แต่อย่างไรก็ตาม ระยะการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค ประมาณ 4-5 เดือนทั้ง 2 โครงการวิจัย

ยาในขนานที่ 2 ตัวอื่นๆ ได้แก่ Pazopanib และ Sorafenib ซึ่งสามารถใช้เป็นยาขนานที่ 2 ได้ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา Sunitinib มาก่อน สำหรับยาขนานที่ 3 แนะนำให้ผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย หรือการรักษาแบบประคอง (best supportive care) หรือให้ Everolimus เนื่องจากข้อมูลใน RECORD 1 ผู้ป่วยได้รับมากกว่า 2 ขนานของการรักษา

ยารักษาตัวอื่นๆ ที่อยู่ระหว่างการวิจัยแต่ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศไทย อื่นๆ ยังมีอีกมากมาย ส่วนใหญ่เป็นยากลับ ยาด้านโทรซินหลายตำแหน่งและด้านการทำงานของ VEGF ร่วมด้วย อาทิเช่น Tivozanib ซึ่งทำการศึกษายเป็นยาขนานแรกภายหลังการตัดไตเทียบกับการให้ยา Sorafenib (Motzer, et al., 2013, pp. 3791-3799) พบว่า ระยะการปลอดโรคเพิ่มขึ้นนาน 14.7 เทียบกับ 9.6 เดือน (HR, 0.722; 95% CI, 0.580 to 0.899; p=0.003) ในส่วนยาที่มีกลไกอื่นยังอยู่ในการศึกษาระยะที่ 3 อีกมากมายโดยเฉพาะยาในกลุ่ม immunotherapy เช่น Nivolumab, anti-PD-L1 เป็นต้น

โดยสรุป การรักษามะเร็งไตระยะแพร่กระจายที่เป็นชนิด clear cell นั้นมียาให้เลือกมากมายในประเทศไทยในปัจจุบัน การเลือกที่เหมาะสมควรคำนึง ถึง ปัจจัยในหลายๆ ด้าน ปัจจัยในด้านบุคคล ปัจจัยของเซลล์มะเร็งเอง และปัจจัยในด้านยา ผลข้างเคียงของยา และรูปแบบของการให้ยา ยาในขนานแรกๆ ที่แนะนำให้ใช้ คือ Pazopanib Sunitinib หรือ Bevacizumab ร่วมกับ interferon alpha สำหรับยาขนานที่ 2 ที่แนะนำให้ใช้ควรพิจารณาภายหลังจากการรักษาขนานแรกๆ ได้รับการรักษาด้วยวิธีใด แนะนำให้ใช้ everolimus หรือ Axitinib สำหรับการรักษามากกว่า 2 ขนาน จำเป็นต้องพิจารณาเข้าโครงการวิจัย หรือ best supportive care เป็นหลัก จากข้อมูลการรักษาในปัจจุบัน ระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) โดยเฉลี่ยของผู้ป่วย

มะเร็งระยะแพร่กระจาย โดยทั่วไปประมาณสองปีจากการรักษาด้วยยาขนานแรก และระยะการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรค ประมาณ 11 เดือน สำหรับยาในขนานที่ 2 โดยทั่วไปประมาณ 4-5 เดือน ใช้ว่าการรักษาด้วย ยารักษาแบบมุ่งเป้าจะไม่มีผลข้างเคียงจากหลายๆ การศึกษาและข้อมูลการใช้ยาในปัจจุบันพบว่า ยาบางตัวมีผลข้างเคียงที่รบกวนคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมาก จากการประเมินตาม CTCAE คือ ผลข้างเคียงที่มากกว่าระดับ 3 ขึ้นไป

จากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 3 หลายๆ งานวิจัย พบว่ารูปแบบการศึกษาในอนาคตอาจจำเป็นต้องมองถึงการรักษา แบบต่อเนื่องมากขึ้น จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่มต้าน VEGF สามารถใช้ต่อเนื่องกันได้ภายหลังจากโรคกำเริบซ้ำแล้ว โดยพบว่าไม่มีการดื้อยาเกิดขึ้น ดังนั้นนอกเหนือจากการพัฒนาตัวใหม่แล้วยังคงต้องพัฒนาในด้านรูปแบบ หรือลำดับการให้ยาด้วยว่าอย่างไรจึงจะเหมาะสม อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลของ HITAP มีการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบทางงบประมาณของการรักษามะเร็งไตชนิด clear cell พบว่าการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด ccRCC ระยะแพร่กระจายด้วยยาไม่มีความคุ้มค่า อย่างไรก็ตามโรคนี้นั้นเป็นโรคที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อย ดังนั้นผลกระทบด้านงบประมาณจึงมีมูลค่าไม่สูงมากนัก การลดราคาขายทุกตัวลงมาประมาณร้อยละ 87-98 ของราคาเดิมจะเป็นราคาที่ยาที่รัฐบาลสามารถตัดสินใจเลือกใช้เทคโนโลยีนี้ได้ที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อ ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท (ปฤษฎร กิ่งแก้ว และวรินญา ตีปานา)

เอกสารอ้างอิง

ปฤษฎร กิ่งแก้ว และวรินญา ตีปานา. (2557). การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell renal cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย. ค้นเมื่อ 20 พฤษภาคม 2558, from <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/node/10341>



- Aslam, M. Z., & Matthews, P. N. (2014). Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a review of the historical literature and its role in the era of targeted molecular therapy. *ISRN Urol*, 2014, 717295. doi:10.1155/2014/717295
- Berg, W. J., Divgi, C. R., Nanus, D. M., & Motzer, R. J. (2000). Novel investigative approaches for advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 27(2), 234–239.
- Choyke, P. L., Glenn, G. M., Walther, M. M., Zbar, B., & Linehan, W. M. (2003). Hereditary renal cancers. *Radiology*, 226(1), 33–46. doi:10.1148/radiol.2261011296
- Culp, S. H., Tannir, N. M., Abel, E. J., Margulis, V., Tamboli, P., Matin, S. F., & Wood, C. G. (2010). Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*, 116(14), 3378–3388. doi:10.1002/cncr.25046
- Dorff, T. B., Goldkorn, A., & Quinn, D. I. (2009). Targeted therapy in renal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 1(3), 183–205. doi:10.1177/1758834009349119
- Dutcher, J. P., de Souza, P., McDermott, D., Figlin, R. A., Berkenblit, A., & Thiele, A., et al. (2009). Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 26(2), 202–209. doi:10.1007/s12032-009-9177-0
- Escudier, B., Bellmunt, J., Negrier, S., Bajetta, E., Melichar, B., & Bracarda, S., et al. (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 28(13), 2144–2150. doi:10.1200/JCO.2009.26.7849
- Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., & Siebels, M., et al. (2007). Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356(2), 125–134. doi:10.1056/NEJMoa060655
- Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., & Staehler, M., et al. (2009). Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 27(20), 3312–3318. doi:10.1200/JCO.2008.19.5511
- Escudier, B., Porta, C., Bono, P., Powles, T., Eisen, T., & Sternberg, C. N., et al. (2014). Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*, 32(14), 1412–1418. doi:10.1200/JCO.2013.50.8267
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Algaba, F., Patard, J. J., & Khoo, V., et al. (2014). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii49–56. doi:10.1093/annonc/mdl259



- Feldman, D. R., Baum, M. S., Ginsberg, M. S., Hassoun, H., Flombaum, C. D., & Velasco, S., et al. (2009). Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27(9), 1432-1439. doi:10.1200/JCO.2008.19.0108
- Flanigan, R. C., Mickisch, G., Sylvester, R., Tangen, C., Van Poppel, H., & Crawford, E. D. (2004). Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 171(3), 1071-1076. doi:10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae
- Funakoshi, T., Lee, C. H., & Hsieh, J. J. (2014). A systematic review of predictive and prognostic biomarkers for VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 40(4), 533-547. doi:10.1016/j.ctrv.2013.11.008
- Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M., Warren, M. A., Golshayan, A. R., & Sahi, C., et al. (2009). Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 27(34), 5794-5799. doi:10.1200/JCO.2008.21.4809
- Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., & Kapoor, A., et al. (2007). Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356(22), 2271-2281. doi:10.1056/NEJMoa066838
- Jager, D., Ma, J. H., Mardiak, J., Ye, D. W., Korbenfeld, E., & Zemanova, M., et al. (2015). Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer*, 13(2), 156-164 e151. doi:10.1016/j.clgc.2014.07.007
- Kapoor, A. (2014). What's new in renal cell cancer research? Highlights of GU-ASCO 2014. *Can Urol Assoc J*, 8(3-4 Suppl 2), S13-15. doi:10.5489/cuaj.2014
- Kapur, P., Pena-Llopis, S., Christie, A., Zhrebker, L., Pavia-Jimenez, A., & Rathmell, W. K., et al. (2013). Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*, 14(2), 159-167. doi:10.1016/S1470-2045(12)70584-3
- Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., & Bracarda, S., et al. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637), 449-456. doi:10.1016/S0140-6736(08)61039-9
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., & Guo, J., et al. (2013). Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 369(8), 722-731. doi:10.1056/NEJMoa1303989



- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., & Oudard, S., et al. (2009). Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, *27*(22), 3584–3590. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., & Rixe, O., et al. (2007). Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, *356*(2), 115–124. doi:10.1056/NEJMoa065044
- Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Beard, C., Bhayani, S., & Bolger, G. B., et al. (2015). Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, *13*(2), 151–159.
- Motzer, R. J., Michaelson, M. D., Redman, B. G., Hudes, G. R., Wilding, G., & Figlin, R. A., et al. (2006). Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, *24*(1), 16–24. doi:10.1200/JCO.2005.02.2574
- Motzer, R. J., Nosov, D., Eisen, T., Bondarenko, I., Lesovoy, V., & Lipatov, O., et al. (2013). Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*, *31*(30), 3791–3799. doi:10.1200/JCO.2012.47.4940
- Motzer, R. J., Rini, B. I., Bukowski, R. M., Curti, B. D., George, D. J., & Hudes, G. R., et al. (2006). Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, *295*(21), 2516–2524. doi:10.1001/jama.295.21.2516
- Oudard, S., & Elaidi, R. T. (2012). Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev*, *38*(8), 981–987. doi:10.1016/j.ctrv.2011.12.009
- Patel, P. H., Senico, P. L., Curiel, R. E., & Motzer, R. J. (2009). Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, *7*(1), 24–27. doi:10.3816/CGC.2009.n.004
- Ratain, M. J., Eisen, T., Stadler, W. M., Flaherty, K. T., Kaye, S. B., & Rosner, G. L., et al. (2006). Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, *24*(16), 2505–2512. doi:10.1200/JCO.2005.03.6723
- Rini, B. I., Bellmunt, J., Clancy, J., Wang, K., Niethammer, A. G., & Hariharan, S., et al. (2014). Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*, *32*(8), 752–759. doi:10.1200/JCO.2013.50.5305



Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., Szczylik, C., & Hutson, T. E., et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378(9807), 1931-1939. doi:10.1016/S0140-6736(11)61613-9

Rini, B. I., Halabi, S., Rosenberg, J. E., Stadler, W. M., Vaena, D. A., & Archer, L., et al. (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 28(13), 2137-2143. doi:10.1200/JCO.2009.26.5561

Rini, B. I., Halabi, S., Rosenberg, J. E., Stadler, W. M., Vaena, D. A., & Ou, S. S., et al. (2008). Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 26(33), 5422-5428. doi:10.1200/JCO.2008.16.9847

SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Retrieved May 20, 2015, from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>

Sternberg, C. N., Davis, I. D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., & Wagstaff, J., et al. (2010). Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 28(6), 1061-1068. doi:10.1200/JCO.2009.23.9764

Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., & Topalian, S. L., et al. (2003). A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 349(5), 427-434. doi:10.1056/NEJMoa021491

Translated Thai Reference

Kingkaew, P., & Deepana, W. (2014). Economic evaluation of treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma. Retrieved May 20, 2015, from <http://www.hitap.net/en/research/17717> [in Thai]