

บทความปริทรรศน์**การรักษามะเร็งไตระยะลุกลาม****Management of advanced renal cell carcinoma**

สาธิต ศิริบุญฤทธิ์

หน่วยศัลยกรรมระบบปัสสาวะ กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ

คำสำคัญ: advanced renal cell carcinoma, targeted therapy

บทนำ

ในปัจจุบันเป็นสิ่งที่ปฏิเสธไม่ได้ที่ศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะซึ่งนอกจากต้องมีความรู้เรื่องการผ่าตัดเป็นอย่างดีแล้ว ความรู้เกี่ยวกับศาสตร์อื่นที่เกี่ยวข้องกับดูแลรักษาผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษาในแผนกศัลยกรรมระบบปัสสาวะก็เป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากแนวทางการดูแลผู้ป่วยเป็นการรักษาแบบองค์รวมซึ่งจะมีบุคคลากรทางการแพทย์หลายแผนกช่วยในการดูแล มะเร็งไตก็เช่นเดียวกัน ในปัจจุบันการดูแลไม่ได้จำกัดเฉพาะการผ่าตัดเท่านั้น เมื่อมีการกระจายของโรค หรืออาการอื่นอันเกิดจากการกระจายของโรค จะมีแพทย์ในสาขาอื่นมาช่วยดูแลด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เรื่องของการรักษาแบบ systemic therapy ดังนั้น การที่แพทย์มีความเข้าใจที่ถูกต้องย่อมส่งผลให้มีการรักษาที่เหมาะสม และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ในบทนี้ ผู้เขียนจึงได้รวบรวมการรักษาแบบ systemic therapy ของมะเร็งไต เพื่อให้เกิดความเข้าใจและนำไปใช้อย่างถูกต้อง

ผู้ป่วย renal cell carcinoma (RCC) ที่อยู่ใน stage IV บางรายอาจยังได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดอยู่บ้าง ตัวอย่างเช่น เมื่อการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องแล้วพบการโตของต่อมน้ำเหลืองซึ่งสงสัยว่าเป็นการแพร่กระจายของตัวโรคมายังต่อมน้ำเหลือง (metastatic disease) ซึ่งจริงแล้วอาจเป็นเพียงแค่ hyperplastic และไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง ดังนั้นการที่มี minimal regional adenopathy ในบางกรณีจึงไม่ใช่เหตุผลที่จะปฏิเสธการผ่าตัด มีกลุ่มของผู้ป่วยบางรายซึ่งได้รับการประเมินแล้วมีโอกาสที่จะทำการผ่าตัดนำ primary RCC และการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นเพียงตำแหน่งเดียว ออกได้ก็จะได้รับการพิจารณาทำ nephrectomy และ surgical metastasectomy ซึ่งผู้ป่วยที่เข้าข่ายของการผ่าตัดดังกล่าว ได้แก่

1. ผู้ป่วยซึ่งเริ่มต้นมาพบแพทย์ด้วย primary RCC และ solitary site of metastasis
2. ผู้ป่วยซึ่งมีการพบการเกิดขึ้นของการเป็นซ้ำเพียงตำแหน่งเดียว หลังการทำ nephrectomy

อวัยวะที่เกิด solitary metastases ซึ่งสามารถเข้าถึงด้วยการผ่าตัดได้นั้น ได้แก่ ปอด กระดูก และสมอง การผ่าตัด primary tumor และ การแพร่กระจายของมะเร็ง อาจจะได้รับผลการผ่าตัดในการผ่าตัดครั้งเดียวกัน หรือการผ่าตัดที่ทำแยกครั้งกันก็ได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ซึ่งได้รับการผ่าตัด solitary metastasis จะเกิดการเป็นซ้ำ (recurrence) ที่บริเวณ primary หรือ metastatic site ได้ แต่ก็มีรายงานเกี่ยวกับ long-term progression-free survival ของผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาสำหรับ solitary bone metastases¹

การรักษาขั้นแรกของมะเร็งไตระยะรุกราน

การทำ cytoreductive nephrectomy ก่อนให้การรักษาด้วย systemic therapy เป็นสิ่งที่แนะนำ โดยทั่วไปในผู้ป่วยซึ่งได้รับการประเมินแล้วว่ามีโอกาสที่จะทำการผ่าตัด primary และ multiple metastases ได้ การศึกษาแบบสุ่ม (randomized trials) ได้แสดงถึงประโยชน์ของการทำ cytoreductive nephrectomy ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย Interferon-alfa (IFN-alfa) หลังการผ่าตัด ในการศึกษาในระยะที่ 3 (phase III trials) โดย The Southwest Oncology Group (SWOG) และ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ได้ทำการสุ่มผู้ป่วยซึ่งมาด้วย metastatic disease ซึ่งได้รับการทำ nephrectomy แล้วตามด้วย IFN-alfa therapy หรือการรักษาด้วย IFN-alfa เพียงอย่างเดียว 2-4 ผลที่ได้จากการวิเคราะห์แสดงว่า median survival จะดีกว่าในกลุ่มที่รับการผ่าตัดและ IFN-alfa (13.6 vs 7.8 months สำหรับ IFN-alfa เพียงอย่างเดียว)²⁻⁵

การเลือกผู้ป่วย เป็นสิ่งสำคัญในสำหรับผู้ป่วยซึ่งจะได้รับประโยชน์จากการทำ cytoreductive therapy ผู้ป่วยที่ดูเหมือนจะได้รับประโยชน์จากการทำ cytoreductive nephrectomy ก่อนการให้ systemic therapy คือ กลุ่มของผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้⁶

1. การกระจายไปยังปอดเพียงอวัยวะเดียว
2. ผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี (good prognostic features)
3. ผู้ป่วยมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันที่ดี (good performance status)

ในขณะที่ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นไม่แสดงข้อมูลสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีข้อบ่งชี้จะได้รับ high-dose Interleukin-2 (IL-2) ข้อมูลของ UCLA renal cancer database และผลงานตีพิมพ์หลายผลงานโดยคณะศึกษาอื่นให้ข้อมูลว่าการทำ nephrectomy ก็ให้ประโยชน์สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่ได้รับการรักษาด้วย immunotherapy เช่นเดียวกัน⁷ สำหรับข้อมูลการทำ nephrectomy สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีการแพร่กระจายของโรคซึ่งถูกพิจารณาให้ได้รับ targeted therapy ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ผู้ป่วยซึ่งมีการแพร่กระจายของโรคซึ่งมาด้วยปัสสาวะปนเลือด (hematuria)

หรืออาการอื่นซึ่งสัมพันธ์กับ primary tumor ควรได้รับการทำ palliative nephrectomy ถ้าผู้ป่วยนั้นสามารถรับการผ่าตัดได้

การรักษาขั้นแรกสำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

Cytokine therapy

เมื่อไม่นานมานี้ ตัวเลือกของการรักษาแบบ systemic therapy ถูกจำกัดอยู่เพียง cytokine therapy และ clinical trials ของสารใหม่ สำหรับผู้ป่วยซึ่งมาด้วยการแพร่กระจาย การเป็นซ้ำหรือ unresectable clear cell RCC มีการใช้ยาอย่างหลากหลายทั้งในเรื่องของการผสมผสานยาชนิดต่างๆและขนาดของ IL-2 และ IFN ซึ่งได้รับการศึกษาใน randomized trials IL-2 ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ antitumor activity ใน murine tumor model⁸ และต่อมาก็พบประสิทธิภาพนี้ในผู้ป่วย RCC⁹⁻¹¹ ทั้ง IFN-alfa และ IL-2 มี objective response rates ประมาณร้อยละ 5-27¹¹⁻¹³ ถึงแม้ว่าสารเหล่านี้จะสามารถช่วยผู้ป่วยบางรายแต่ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังได้รับประโยชน์ทางคลินิกไม่มากนักและยังต้องได้รับผลของพิษ (toxicity) อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย

การใช้ High-dose IL-2 เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

การใช้ IL-2 ในฐานะของ immunotherapy ได้ถูกรายงานถึง long-lasting complete หรือ partial remission ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนไม่มาก ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย IFN-alfa ก็จะมี complete responses น้อยมากเช่นกัน ในขณะที่การเปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง IFN-alfa และ high-dose intravenous bolus IL-2 ซึ่งได้รับการรับรองโดย FDA และถูกใช้ในสหรัฐอเมริกา ก็ยังไม่ได้รับการศึกษา มีข้อมูลของการศึกษาจากหลายสถาบันในฝรั่งเศสรายงานถึงผลลัพธ์ที่เท่ากันจาก aggressive IFN-alfa หรือ infusion IL-2 และพบการตอบสนองที่ดีในกลุ่มที่เป็น combination therapy แต่ก็ต้องแลกกับผลข้างเคียงที่มากขึ้นด้วยเช่นกัน High-dose IL-2 มีความสัมพันธ์กับพิษที่ตามมาและข้อมูลที่พยายาม

หาลักษณะของมะเร็งหรือปัจจัยของผู้ป่วยซึ่งสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ดีก็ยังไม่มียาที่ประสบความสำเร็จขณะนี้^{8,12,14} ดังนั้นข้อบ่งชี้ที่ดีที่สุดในการเลือกผู้ป่วยสำหรับการให้ IL-2 จึงขึ้นอยู่กับความปลอดภัยเป็นหลักและรวมถึง ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย โรคประจำตัวของผู้ป่วย ลักษณะพยาธิวิทยาของมะเร็ง (predominantly clear cell), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁵ หรือ University of California Los Angeles (UCLA) Survival After Nephrectomy and Immunotherapy (SANI) risk scores^{7,16} และความตระหนักรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับความเสี่ยงที่จะได้รับการรักษา

NCCN ได้ให้ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับการเลือกแล้ว (selected patients) ซึ่งมาด้วย relapsed หรือ medically unresectable stage IV clear cell renal carcinoma ว่า IL-2 ในปริมาณสูง อยู่ในบัญชีของ first line ตัวเลือกการรักษา ซึ่งอยู่ในกลุ่ม category 2A

Targeted therapy

Targeted therapy ซึ่งอาศัยประโยชน์ของ tyrosine kinase inhibitors ถูกใช้อย่างแพร่หลายในฐานะการรักษาแบบ first และ second-line treatments เมื่อไม่นานมานี้ FDA ได้มีการอนุมัติสารสำหรับใช้ในการรักษา advanced RCC ถึงหกชนิดอันได้แก่ sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus และ bevacizumab ในการใช้ร่วมกับ interferon

ผลพยาธิวิทยาของมะเร็ง (tumor histology) และการแบ่งแยกปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย (risk stratification of patients) เป็นสิ่งสำคัญในการเลือกใช้ targeted therapy ซึ่ง WHO¹⁷ ได้ทำการแบ่งผลพยาธิวิทยาของ RCC เป็นชนิดต่างๆ เช่น clear cell RCC (ร้อยละ 80-90), papillary RCC (ร้อยละ 10-15) และ chromophobe RCC (ร้อยละ 4-5) ส่วนการจำแนกปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยนั้น จะใช้ของ MSKCC model¹⁵ ซึ่งได้ทำการแบ่งผู้ป่วยตามการมีอยู่และไม่มีอยู่ของ adverse prognostic factors ทั้ง 5 ข้อดังต่อไปนี้

1. Karnofsky performance status 70 หรือน้อยกว่า
2. serum LDH มากกว่า 1.5 เท่าของค่าจำกัดบน

ของค่าปกติ (the upper limit of normal)

3. hemoglobin level น้อยกว่าปกติ
4. corrected serum calcium level มากกว่าค่าจำกัดบนของค่าปกติ
5. ระยะเวลาก่อนการได้รับวินิจฉัยและการทำ nephrectomy เพื่อการรักษาน้อยกว่า 1 ปี

ผู้ป่วยซึ่งไม่มีปัจจัยดังกล่าวจะถูกพิจารณาว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่ำ (low risk) หรือการพยากรณ์โรคดี (good prognosis) ผู้ที่มีปัจจัย 1 หรือ 2 ปัจจัยจะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม intermediate risk และผู้ป่วยซึ่งมีปัจจัยมากกว่า 3 ข้อขึ้นไปจะอยู่ในกลุ่ม poor risk ซึ่งจะมีโอกาสอยู่รอดน้อยกว่ากลุ่ม good และ intermediate

การใช้ Sunitinib เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อส่วนใหญ่เป็น clear cell carcinoma

Sunitinib เป็น multi-kinase inhibitor ซึ่งมีผลต่อ receptor tyrosine kinase หลายตัวซึ่งรวมถึง platelet-derived growth factor receptors (PDGFR- α and β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR-1, -2, and -3), stem cell factor receptor (c-KIT), FMS-like tyrosine kinase (FLT-3), colony stimulating factor (CSF-1R) และ neurotrophic factor receptor (RET)^{18,19}

ข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิกได้แสดงว่า sunitinib มี anti-tumor activity ซึ่งอาจเป็นผลมาจากทั้งการยับยั้ง angiogenesis และการยับยั้ง cell proliferation^{20,21} หลังการศึกษาใน phase I และ II ข้อมูลที่ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ sunitinib ในผู้ป่วย metastatic RCC ซึ่งไม่ได้รับการรักษาก่อนหน้านี้ได้รับการศึกษาใน multinational phase III ขนาดใหญ่ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วย 750 รายซึ่งมาด้วย metastatic (all risk) clear cell histology RCC ซึ่งได้รับการสุ่มแบบ 1:1 เพื่อที่จะได้รับ sunitinib หรือ IFN- α ¹⁸ ผู้ป่วยที่ได้รับเลือกเข้าการศึกษาจะต้อง ไม่ได้รับการ systemic therapy ด้วยวิธีใดมาก่อน มี good performance status และ measurable disease การศึกษานี้ได้กำหนด primary end point คือ progression-free

survival (PFS) และกำหนด secondary endpoints คือ patient-related outcomes, overall survival (OS) อัตราการตอบสนอง และความปลอดภัย การรักษาถูกแบ่งและถ่วงให้สมดุลโดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 60 ปี และร้อยละ 90 ของผู้ป่วยได้รับการทำ nephrectomy มาก่อนหน้านี้แล้ว ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยในการศึกษาจะมีทั้ง favorable หรือ intermediate MSKCC risk features ค่ากลาง (median) ของ PFS คือ 11 เดือนสำหรับกลุ่ม sunitinib และ 5 เดือนสำหรับกลุ่ม IFN-alfa อัตราการตอบสนองที่ได้รับการประเมินจากผู้สังเกตการณ์ ได้รับการประเมินโดยอิสระซึ่งได้ผลร้อยละ 31 สำหรับกลุ่ม sunitinib และได้ผลร้อยละ 6 สำหรับกลุ่ม IFN-alfa เหตุการณ์ผลแทรกซ้อนรุนแรง (severe adverse events) (grade 3-4 toxicities) พบ neutopenia (ร้อยละ 12), thrombocytopenia (ร้อยละ 8), hyperamylasemia (ร้อยละ 5), ท้องเสีย (ร้อยละ 5), hand-foot syndrome (ร้อยละ 5), และความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 8) ซึ่งพบได้มากในกลุ่ม sunitinib และอาการอ่อนเพลียจะพบได้มากในกลุ่ม IFN-alfa (ร้อยละ 12 vs. ร้อยละ 7) ข้อมูลซึ่งได้รับล่าสุดแสดงถึง overall survival ซึ่งดีกว่าในกลุ่มของ sunitinib ใน first-line setting ต่อ IFN-alfa (26.4 เดือน vs. 21.81 เดือน)¹³ ข้อมูลล่าสุดอีกชิ้นซึ่งได้จากการขยายระยะเวลาของการศึกษาซึ่งถูกทำก่อนที่จะทำการส่งยาลงสู่ตลาดพบว่าความปลอดภัยของ sunitinib ได้รับการยอมรับและยังมีผลต่อกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีการแพร่กระจายไปยังสมอง, กลุ่ม non-clear-cell histology และกลุ่มความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ตี อีกด้วย²²

ซึ่งจากข้อมูลที่ได้อีกกล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจากการศึกษาทำให้ NCCN ขึ้นบัญชี sunitinib อยู่ใน category 1 option สำหรับ first line treatment สำหรับผู้ป่วยซึ่ง relapsed หรือ medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma

การใช้ Bevacizumab ร่วมกับ interferon เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

Bevacizumab เป็น recombinant humanized

monoclonal antibody ซึ่งจะจับและทำให้ VEGF-A ในกระแสเลือดเป็นกลาง FDA ของสหรัฐอเมริกาได้รับรอง bevacizumab ในการใช้ร่วมกับ IFN-alfa ในการรักษา advanced renal cell carcinoma ตั้งแต่วันที่ 3 สิงหาคม ค.ศ. 2009 มีการศึกษาแบบ multicenter phase III trial (AVOREN) เปรียบเทียบ bevacizumab ซึ่งใช้ร่วมกับ IFN-alfa กับกลุ่มยาหลอกซึ่งใช้กับ IFN-alfa การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind trial ซึ่งผู้ป่วย 649 รายได้รับการสุ่มและเข้ารับการรักษานับรวม 641 ราย 23 ซึ่งผลที่ได้คือกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab กับ IFN-alfa จะมีการเพิ่มขึ้นของ PFS (10.2 vs. 5.4 เดือน) และอัตราการตอบสนองที่ได้รับการประเมินจากผู้สังเกตการณ์ (ร้อยละ 30.6 vs. ร้อยละ 12.4) อย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหรือผลแทรกซ้อนใหม่จะการให้ยาาร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ IFN-alfa เพียงชนิดเดียว มีแนวโน้มการเพิ่ม OS (23.3 เดือน ของกลุ่ม bevacizumab กับ IFN-alfa vs. 21.3 เดือน ของกลุ่ม IFN-alfa) ถึงแม้ว่าความแตกต่างนี้ จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม²³

ในสหรัฐอเมริกา การศึกษาที่เหมือนกันได้ถูกทำขึ้น โดย Cancer and Leukemia Group B ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 732 รายซึ่งยังไม่ได้ได้รับการรักษามาก่อนจะถูกสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อที่จะได้รับ IFN-alfa หรือ bevacizumab กับ IFN-alfa ซึ่งผลที่ได้คือกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab กับ IFN-alfa จะมี PFS ที่เหนือกว่าอีกกลุ่ม (8.5 เดือน vs. 5.2 เดือน) และมี objective response rate ที่สูงกว่า (ร้อยละ 25.5 vs. ร้อยละ 13.1) เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ IFN-alfa เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่ได้รับก็มากกว่าด้วยในกลุ่มที่มีการให้ยาาร่วมกันสองชนิด²⁴ ข้อมูลการอยู่รอดได้รับการรายงานเมื่อไม่นานมานี้ได้แสดงถึงว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่ากลางอัตราการอยู่รอด ระหว่างทั้งสองกลุ่ม (18.3 vs. 17.4 เดือน)²⁵

จากข้อมูลข้างต้น จากการศึกษาทำให้ NCCN แนะนำ bevacizumab ในการใช้ร่วมกับ IFN-alfa ว่าเป็นทางเลือกอันดับที่หนึ่ง สำหรับการรักษารักษาขั้นแรกของผู้ป่วยซึ่ง relapsed หรือ มะเร็งไตระยะลุกลามซึ่งพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น clear cell และไม่สามารถผ่าตัดได้

การใช้ Pazopanib เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

Pazopanib เป็นยาชนิดรับประทาน ซึ่งออกฤทธิ์เป็น angiogenesis inhibitor targeting VEGFR-1,-2 และ -3, PDGFR-alfa และ -beta, และ c-KIT Pazopanib ได้รับการรับรองจาก FDA ตั้งแต่ 19 ตุลาคม ค.ศ.2009 สำหรับการรักษาผู้ป่วยซึ่งมาด้วย advanced renal cell carcinoma ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ pazopanib นั้นได้รับการศึกษาด้วยการศึกษาแบบ phase III trial open-label, international, multi-center study ผู้ป่วย 435 รายซึ่งป่วยเป็น clear cell advanced RCC และ measurable disease ซึ่งไม่ได้รับการรักษามาก่อนหรือเคยได้รับการรักษาก่อนหน้านี้มาแล้วหนึ่งครั้งด้วย cytokine-based treatment ถูกสุ่มแบ่งในอัตราส่วน 2:1 สำหรับกลุ่ม Pazopanib กับกลุ่มยาหลอก ผลที่ได้พบว่า PFS จะยาวกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ Pazopanib ซึ่งค่ากลางอยู่ที่ 9.2 เดือนเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกซึ่งอยู่ที่ 4.2 เดือน 26 ในการศึกษากลุ่มย่อย 233 รายได้มีการสุ่มแบ่งผู้ป่วยในอัตราส่วน 2:1 ระหว่าง Pazopanib และกลุ่มยาหลอกจะมีค่ากลางของ PFS อยู่ที่ 11.1 เดือนของกลุ่มที่ได้รับ Pazopanib เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งอยู่ที่ 2.8 เดือน²⁶ การวัดเรื่องของ objective response rate จะได้ผลร้อยละ 30 ในกลุ่มที่ได้รับ Pazopanib ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะอยู่ที่ร้อยละ 3 (ผลทั้งหมดมีนัยสำคัญทางสถิติ) ผลแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการให้ Pazopanib ในทุกระดับความรุนแรง ได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 52) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 40) สิวแบบสเตียนสิ และ คลื่นไส้ (ร้อยละ 26) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 22) อาเจียน (ร้อยละ 21) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 19) อ่อนแรง (ร้อยละ 14) ปวดท้อง (ร้อยละ 11) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 10) พิษจากการให้ยาในความรุนแรงระดับ 3 คือ hepatotoxicity จะมีข้อบ่งชี้เมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ alanine (ร้อยละ 30) และ aspartate (ร้อยละ 21) transaminase ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่จะต้องทำการตรวจ liver function ก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยาชนิดนี้ และ Pazopanib ยังมีความสัมพันธ์กับการเดินผิดปกติของหัวใจอีกด้วย

ซึ่งจากข้อมูลที่ได้กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจากการศึกษาทำให้ NCCN ขึ้นบัญชี pazopanib ว่าเป็น category 1 option สำหรับ first line treatment ในผู้ป่วยซึ่ง relapsed หรือ มะเร็งไตระยะลุกลามซึ่งพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น clear cell และไม่สามารถผ่าตัดได้

การใช้ Temsirolimus เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

Temsirolimus เป็นตัวยับยั้ง mammalian Target of Rapamycin (mTOR) protein และได้รับการยอมรับสำหรับการรักษา RCC โดย FDA เมื่อ 30 พฤษภาคม พ.ศ. 2550 mTOR จะควบคุม micronutrients, cell growth, apoptosis และ angiogenesis โดย downstream effects ของมันบนโปรตีนหลายชนิด ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ temsirolimus ได้รับการแสดงจากการวิเคราะห์ของ the Global Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) สำหรับการศึกษากลุ่มซึ่งทำโดยหลายสถาบันในระยะที่สาม ในผู้ป่วย advanced RCC ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนซึ่งมี 3 หรือมากกว่าของ 6 unfavorable prognostic factors²⁷ ซึ่ง prognostic factors นี้ได้แก่

1. Karnofsky performance status score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 70
2. Serum LDH มากกว่า 1.5 เท่าของค่าจำกัดบนของค่าปกติ (the upper limit of normal)
3. Hemoglobin level น้อยกว่าค่าจำกัดล่างของค่าปกติ (the lower limit of normal)
4. ค่าที่ได้รับการคำนวณแล้วของ serum calcium level มากกว่า 10 mg/dL
5. ระยะนับตั้งแต่ได้รับวินิจฉัยจนกระทั่งเริ่มให้ systemic therapy น้อยกว่า 1 ปี
6. มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นสองอวัยวะหรือมากกว่า

ผู้ป่วยจำนวน 626 รายได้รับการสุ่มแบ่งเท่าๆกัน เพื่อได้รับ IFN-alfa เพียงอย่างเดียวหรือ temsirolimus เพียงอย่างเดียว หรือได้รับทั้งสองชนิด ผู้ป่วยกลุ่มที่จะได้รับ temsirolimus จะได้รับ pre-medication เป็น

antihistamine เพื่อป้องกัน infusion reactions ผู้ป่วย จะได้รับการตัดไตและเลาะต่อมน้ำเหลืองเท่าที่ทำได้ก่อน การให้ยา ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเป็นผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและร้อยละ 69 เป็นเพศชาย กลุ่มที่ได้รับ temsirolimus เพียงอย่างเดียวแสดงถึงการมี OS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ กว่ากลุ่มที่ได้รับ IFN-alfa อย่างเดียวหรือได้รับยาทั้งสอง ชนิด ค่ากลางของ OS ของกลุ่มที่ได้รับ temsirolimus อย่างเดียวอยู่ที่ 10.9 เดือนเปรียบเทียบกับกลุ่มซึ่งได้รับ IFN-alfa อย่างเดียวซึ่งอยู่ที่ 7.3 เดือน ค่ากลางของ PFS (ซึ่งในการศึกษานี้จัดเป็น secondary endpoint) เพิ่มขึ้น จาก 3.1 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ IFN-alfa อย่างเดียวเป็น 5.5 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ temsirolimus อย่างเดียว การ ใช้ยาทั้งสองชนิดรวมกันนอกจากจะไม่ได้เพิ่ม OS หรือ PFS แล้วยังเป็นการเพิ่มผลแทรกซ้อนที่ตามมาอีกด้วย ซึ่งรวมถึง ผื่นระดับ 3 หรือ 4 stomatitis อาการปวด การติดเชื้อ การบวมตามแขนขา เกิดเลือดต่ำ และ เม็ดเลือดขาวต่ำ hyperlipidemia, hypercholesteremia หรือ hyperglycemia

ซึ่งจากข้อมูลข้างต้น จากการศึกษาทำให้ NCCN สรุปว่า temsirolimus ว่าเป็น category 1 recommendation สำหรับ first-line treatment สำหรับผู้ป่วย ซึ่งมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ซึ่งมาด้วย relapsed หรือ มะเร็งไทรอยด์ระยะลุกลามซึ่งพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น clear cell และไม่สามารถผ่าตัดได้

การใช้ Sorafenib เป็น first-line therapy สำหรับผู้ป่วย ซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma

Sorafenib tosylate เป็นโมเลกุลขนาดเล็กซึ่ง ยับยั้ง multiple isoforms ของ the intracellular serine/threonine kinase, RAF, และ receptor tyrosine kinase อื่นซึ่งรวมถึง VEGFR-1,-2 และ-3, PDGFR-beta, FLT-3, c-KIT, และ RET²⁸⁻³²

ในการศึกษาแบบ randomized phase II trial เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ sorafenib เปรียบเทียบกับ IFN-alfa ในผู้ป่วย clear cell RCC ซึ่งไม่ได้รับการรักษามาก่อน³³ ผู้ป่วย 189 รายถูกสุ่ม

เพื่อได้รับยา sorafenib ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่อง (400 mg bid) หรือ IFN-alfa และมีทางเลือกที่จะให้ ขนาดยาที่มากขึ้นแบบขั้นบันไดของ sorafenib เป็น 600 mg เข้าและเย็น หรือเปลี่ยนกลุ่มจาก IFN-alfa ไปยัง กลุ่ม sorafenib 400 mg เข้าและเย็น ในกรณีที่มีภาวะ โรคกระดูก การศึกษานี้กำหนด primary endpoint ไว้คือ PFS ในกลุ่มของ IFN-alfa นั้นผู้ป่วย 90 รายได้รับการ รักษา; 56 รายมี disease progression, 50 รายได้รับการ เปลี่ยนกลุ่มไปยัง sorafenib (400 mg bid) ในกลุ่ม ของ sorafenib นั้นผู้ป่วย 97 รายได้รับการรักษาและมีค่ากลางของ PFS อยู่ที่ 5.7 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับ 5.6 เดือนของกลุ่ม IFN-alfa ผลการศึกษาแสดงว่าผู้ป่วย ที่ใช้ sorafenib พบว่าก่อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง มากกว่า (ร้อยละ 68.2 vs. ร้อยละ 39.0)³³ รายงานในส่วนของ PFR ของ sorafenib เปรียบเทียบกับ IFN-alfa จะเป็น ร้อยละ 90.0 vs. ร้อยละ 70.4, ร้อยละ 45.9 vs. ร้อยละ 46.5 และร้อยละ 11.5 vs. ร้อยละ 30.4 ที่ 3,6 และ 12 เดือนตามลำดับ³³ โดยภาพรวมผลแทรกซ้อนของการ รักษาเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม ถึงแม้ว่าผลแทรกซ้อนทาง ผิวหนัง เช่น ผื่นหรืออาการมือเท้าปาก และท้องเสียจะ พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sorafenib และ flu-like syndrome จะพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการ รักษาด้วย IFN-alfa ก็ตาม ผู้ป่วยในกลุ่ม sorafenib จะมีอาการน้อยกว่าและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ IFN-alfa การเพิ่มขนาดยาที่มากขึ้นแบบขั้นบันได ของทั้งกลุ่มที่ได้ sorafenib อยู่แล้วและมี การลุกลาม ของโรคและกลุ่มที่เปลี่ยนมาจากการใช้ IFN-alfa จะมีผล ในเรื่องของ progression-free intervals ซึ่งเป็นสิ่ง ที่บ่งบอกถึงประโยชน์ทางคลินิกของ sorafenib (เมื่อถูก ใช้เป็น second-line therapy) ในผู้ป่วยซึ่งล้มเหลวจาก การให้การรักษาด้วย IFN-alfa และผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับ sorafenib มาก่อนข้างต้น

Sorafenib ได้ถูกขึ้นบัญชีอยู่ใน category 2A option สำหรับ first-line treatment ในผู้ป่วยซึ่งถูก คัดเลือกแล้ว ซึ่งเป็น relapsed หรือมะเร็งไทรอยด์ระยะลุกลาม ซึ่งพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น clear cell และไม่สามารถ ผ่าตัดได้ โดย NCCN Kidney Cancer Panel

การรักษาที่ให้ตามหลังการรักษาแบบแรกสำหรับผู้ป่วยซึ่งผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly clear cell carcinoma (Subsequent therapy for patients with predominantly clear cell carcinoma)

การใช้ Everolimus เป็นการรักษาที่ให้ตามหลังการรักษาแบบแรก

Everolimus (RAD001) เป็นยาชนิดรับประทานซึ่งมีผลยับยั้ง mTOR ได้รับการรับรองจาก FDA เมื่อ 30 มีนาคม ค.ศ. 2009 สำหรับผู้ป่วย advanced RCC หลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วย sorafenib หรือ sunitinib ใน RECORD 1 trial การศึกษาชนิดสุ่มที่ทำร่วมกันหลายสถาบันในระดับนานาชาติระยะที่สาม ซึ่ง everolimus ได้ถูกเปรียบเทียบกับยาหลอกสำหรับการรักษา metastatic RCC ในผู้ป่วยซึ่งโรคเป็นมากขึ้นขณะรักษาด้วย sunitinib หรือ sorafenib³⁴ ผู้ป่วย 410 รายได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2:1 เพื่อรับยา everolimus และยาหลอก และ primary end point ของการศึกษาคือ PFS ค่ากลางของ PFS ได้ผลดีกว่าในกลุ่ม everolimus คือ 4.0 vs. 1.9 เดือน³⁴ ผลแทรกซ้อนที่พบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ everolimus (ซึ่งส่วนใหญ่เป็นในความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง) ซึ่งพบ stomatitis ร้อยละ 40 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 8 ผื่น ร้อยละ 25 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 4 และอ่อนเพลีย ร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 16

ตามที่ได้มีการรายงานผลล่าสุดของการศึกษา แสดงถึง ค่ากลางของ PFS 4.9 เดือนสำหรับกลุ่ม everolimus เปรียบเทียบกับ 1.9 เดือนสำหรับกลุ่มยาหลอก (95% CI 1.8-1.9)³⁵ ผลแทรกซ้อนรุนแรงจะเกิดกับกลุ่มใช้ everolimus (น้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วย) ผลแทรกซ้อนอย่างอื่นเมื่อไม่คิดแบ่งตามกลุ่ม ได้แก่ การติดเชื้อ (การติดเชื้อทุกชนิด พบร้อยละ 10) หายใจเหนื่อย (ร้อยละ 7) และอ่อนเพลีย (ร้อยละ 5)

Everolimus จัดอยู่ใน category 1 recommendation ตามหลังการรักษาด้วย tyrosine kinase ตามที่ประชุม NCCN

การใช้ Tyrosine kinase inhibitors เป็นการรักษาที่ให้ตามหลังการรักษาแบบแรก

Axitinib เป็น selective, second generation inhibitor ของ VEGFR-1,-2 และ -3 axitinib ได้รับ

การรับรองจาก FDA สำหรับการรักษาผู้ป่วย advanced RCC หลังล้มเหลวหนึ่งครั้งจากการรักษาด้วย systemic therapy มาก่อน การยอมรับครั้งนี้เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาแบบ multicenter, randomized phase III study ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย axitinib เปรียบเทียบกับ sorafenib ตามหลัง first-line therapy ด้วย sunitinib, bevacizumab กับ IFN-alfa, temsirolimus หรือ cytokines³⁷ การศึกษานี้ได้รวมผู้ป่วยจำนวน 723 รายซึ่งแบ่งเป็นผู้ใช้ axitinib (n=361) หรือ sorafenib (n=362) การศึกษานี้กำหนด primary end point เป็น PFS ผลจากคณะกรรมการทางรังสีวิทยา ซึ่งเป็นอิสระต่อกันและกันได้รายงานค่ากลาง PFS ของ axitinib อยู่ที่ 6.7 เดือน เปรียบเทียบกับ sorafenib ซึ่งอยู่ที่ 4.7 เดือน ค่ากลาง PFS ถูกพบเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ในกลุ่มของ axitinib ในทุกกลุ่มย่อยของผู้ป่วยซึ่งอยู่ในการศึกษา ค่ากลางสำหรับ axitinib เปรียบเทียบกับ sorafenib อยู่ที่ 12.1 vs. 6.5 เดือนในผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย cytokines มาก่อนและเป็น 4.8 เปรียบเทียบกับ 3.4 เดือนในผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย sunitinib มาก่อน ผลแทรกซ้อน (ในทุกระดับ) จะพบสูงมากในกลุ่ม axitinib เมื่อเปรียบเทียบกับ sorafenib คือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 40) ท้องเสีย (ร้อยละ 55) เสี่ยงผดผื่น (ร้อยละ 31) และคลื่นไส้ (ร้อยละ 32) ในขณะที่การเกิดภาวะมือเท้าปาก (ร้อยละ 51) ผื่น (ร้อยละ 32) และผมร่วง (325 ราย) ซึ่งจะพบได้มากในกลุ่มซึ่งใช้ sorafenib

Axitinib ได้รับการพิจารณาเป็น category 1 recommendation โดยที่ประชุมของ NCCN Kidney Cancer Panel สำหรับผู้ป่วยซึ่งล้มเหลวจากการรักษาด้วย systemic therapy มาก่อนหน้าแล้วหนึ่งครั้ง

ประสิทธิภาพของ sorafenib ได้รับการศึกษาในผู้ป่วยผู้มีการเป็นมากขึ้นของโรคในการรักษาครั้งก่อน (ส่วนใหญ่เป็น cytokines) ใน phase III placebo-controlled randomized trial, TARGET (treatment Approaches in RCC Global Evaluation Trial)³⁸ ผู้ป่วยจำนวน 903 รายได้เข้าสู่การศึกษานี้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องมี measurable disease, พยาธิวิทยาเป็น clear cell ล้มเหลวจากการรักษาด้วย systemic therapy ก่อนหน้านั้นในช่วง 8 เดือนหลังที่ผ่านมาและมี ECOG

performance status อยู่ในช่วง 0-1 และมีการพยากรณ์โรคระดับปานกลางหรือดี เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยได้รับการทำ nephrectomy การศึกษานี้ได้กำหนด primary end point ในเรื่องของ overall survival (OS) และกำหนด secondary end point เป็น PFS ในกลุ่ม sorafenib จะมีความยาวนานของค่ากลาง PFS อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (5.9 เดือน vs. 2.8 เดือน) และมีค่ากลาง OS ในการวิเคราะห์เบื้องต้น (19.3 เดือนเปรียบเทียบกับ 15.9 เดือน) สำหรับทุกกลุ่มย่อยของผู้ป่วย ด้วยความแตกต่างในเรื่องของ PFS ทำให้มีการยอมรับให้มีการข้ามกลุ่มของผู้ป่วยมาใช้ sorafenib ซึ่งผลจากความล้มเหลวนี้เองแสดงถึงประโยชน์ในเรื่องของ OS ของ sorafenib ในการวิเคราะห์ผลสุดท้ายเมื่อทำการตรวจสอบข้อมูลแบบไขว้ (crossover data) จะได้ค่ากลาง OS ของ sorafenib อยู่ที่ 19.3 เดือนเปรียบเทียบกับ 14.3 เดือนของยาหลอก³⁹ ผลแทรกซ้อนในระดับ 3-4 hand-foot syndrome, อ่อนเพลีย และ ความดันโลหิตสูง อยู่ที่ร้อยละ 5, 2 และ 1 ของผู้ป่วยตามลำดับ⁴⁰ การศึกษานี้แสดงถึงประสิทธิภาพของ sorafenib ในทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีโรคเป็นมากขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย cytokine ก่อนหน้านี้

Sunitinib ก็ได้รับการแสดงถึง substantial anti-tumor activity ในการเป็น second-line therapy สำหรับ metastatic RCC ซึ่งโรคเป็นมากขึ้นหลังการรักษาด้วย cytokine^{19,41} การศึกษาการใช้ sunitinib และ sorafenib เป็นยาที่ใช้ในลำดับต่อมานั้นส่วนใหญ่การศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective ข้อมูลการศึกษาในรูปแบบของ prospective ยังมีอยู่จำกัดและแสดงให้เห็นถึงการขาด total cross resistance ระหว่าง TKIs ทั้ง sorafenib ซึ่งให้หลังจาก sunitinib failure หรือในทางกลับกันก็ตาม การศึกษาแสดงถึงความคงที่ในเรื่องของความแตกต่างของเป้าหมายเฉพาะที่ต่างกันและความแตกต่างของพิษอันเกิดจากการได้รับยาซึ่งบางครั้งเป็นสิ่งซึ่งจำกัดความทน (tolerance) ของผู้ป่วยต่อยาตัวหนึ่งมากกว่ายาอีกตัวหนึ่ง⁴²⁻⁴⁸

Sorafenib และ Sunitinib ได้รับการพิจารณาเป็น category 1 โดย NCCN Kidney Cancer Panel เมื่อใช้หลังการรักษาด้วย cytokine และเป็น category 2A เมื่อใช้หลังการรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitor

ในการศึกษา phase III เปรียบเทียบระหว่าง pazopanib กับยาหลอก ข้อมูลเบื้องต้นจะได้รับการศึกษาที่ชื่อว่า Pazopanib สำหรับเป็นการรักษาขั้นแรก ของ predominantly clear cell carcinoma ซึ่งเป็นการศึกษาผู้ป่วยทั้งสิ้น 202 รายซึ่งเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย cytokine มาก่อนหน้าแล้ว ค่ากลาง PFS ในการรักษาด้วย cytokine มาก่อนจะอยู่ที่ 7.4 เดือนเปรียบเทียบกับ 4.2 เดือน²⁶ จากผลที่ได้รับจากการศึกษานี้ทำให้ที่ประชุมของ NCCN Kidney Cancer Panel พิจารณาให้ pazopanib เป็นการรักษาทางเลือกอันดับหนึ่งหลังการรักษาด้วย cytokine อย่างไรก็ตามหลังความล้มเหลวจากการรักษาด้วย tyrosine kinase การใช้ pazopanib ได้ถูกขึ้นบัญชีอยู่ใน category 3 เนื่องจากไม่มีข้อมูลมาพอสำหรับการใช้ในรูปแบบนี้

การใช้สารอื่นสำหรับรักษาต่อมาหลังการรักษาแบบแรก

Temsirolimus จัดอยู่ในการรักษาที่แนะนำชนิด category 2A เมื่อใช้ตามหลังการรักษาด้วย cytokine และเป็น category 2B เมื่อใช้ตามหลังการรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitor

Bevacizumab จัดอยู่ในการรักษาที่แนะนำชนิด category 2A เมื่อใช้ตามหลังการรักษาด้วย cytokine และเป็น category 2B เมื่อใช้ตามหลังการรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitor

IFN-alfa และ IL-2 จัดอยู่ในการรักษาที่แนะนำชนิด category 2B

Systemic therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น non-clear cell carcinoma

ข้อมูลที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับ non-clear cell RCC

การใช้ Temsirolimus สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly non-clear cell carcinoma

Temsirolimus เป็นยาเพียงตัวเดียวที่แสดงถึงประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มาด้วย non-clear cell RCC การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของ global ARCC trial แสดงถึงประโยชน์ของ temsirolimus ซึ่งไม่เพียงจะมีประโยชน์ใน

clear cell RCC เท่านั้นแต่ยังมีประโยชน์ต่อ non-clear cell อีกด้วย^{27,49} ผลที่ได้ไม่สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยและประโยชน์ที่ได้รับส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม poor risk

ด้วยข้อมูลที่ได้กล่าวมาข้างต้น ทำให้ NCCN Kidney Cancer Panel ได้สรุปให้ temsirolimus เป็น first-line treatment สำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายชนิด non-clear cell และเป็น category 1 recommendation สำหรับผู้ป่วย non-clear cell carcinoma ที่มีการพยากรณ์ไม่ดี (ตาม MSKCC risk criteria ที่ได้กล่าวมาแล้ว) และยังเป็น category 2A สำหรับผู้ป่วยซึ่งอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงอื่นด้วย

การใช้ Tyrosine kinase inhibitors สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly non-clear cell carcinoma

ข้อมูลปัจจุบันจากการขยายระยะเวลาการศึกษาได้ทำให้ทราบว่า sunitinib มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา การแพร่กระจายไปยังสมอง non-clear cell histology และกลุ่มที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยไม่ดี²²

Sunitinib และ Sorafenib จึงจัดอยู่ใน category 2A recommendations สำหรับการรักษาผู้ป่วยในกลุ่ม stage IV non clear cell carcinoma (ซึ่งยังไม่ได้รับการรักษามาก่อน)

ประสิทธิภาพของ Pazopanib และ Axitinib ยังไม่ได้รับการศึกษาในผู้ป่วย non-clear cell carcinoma ดังนั้นจากข้อมูลที่ได้รับการขยายความทำให้ NCCN Kidney Cancer Panel ได้สรุปว่า pazopanib และ axitinib อยู่ใน category 3 เมื่อใช้เป็น first line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งมี relapse หรือ medically unresectable stage IV disease with non-clear cell histology

ประสิทธิภาพของ Erlotinib ซึ่งเป็นยารับประทาน ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น epidermal growth factor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor ได้รับการศึกษาในผู้ป่วย advanced papillary RCC⁵⁰ ผู้ป่วยจำนวน 52 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วย erlotinib ด้วยขนาดรับประทาน วันละครั้ง รายงานแสดงถึง overall response rate ที่

ร้อยละ 11 (5 รายจาก 45 ราย; 95% CI, 3% to 24%) และมี disease control rate (นิยามคือ มี stable disease 6 สัปดาห์, หรือมีการตอบสนองบางส่วน หรือมีการตอบสนองที่สมบูรณ์ ที่ได้รับการยืนยันด้วยการใช้ RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) อยู่ที่ร้อยละ 64 และมีค่ากลาง OS อยู่ที่ 27 เดือน⁵⁰ การศึกษานี้แสดงว่า disease control และ survival outcomes of interest กับข้อมูลพิษที่คาดว่าจะได้รับจากการรักษาจากการรักษาด้วยยาตัวเดียวคือ erlotinib

NCCN Kidney Cancer Panel ได้จัด erlotinib เป็นอยู่ในทางเลือก สำหรับ first-line therapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งมาด้วย relapsed หรือ medically unresectable stage IV non-clear cell carcinoma โดยอยู่ใน category ที่ 3

การใช้ Chemotherapy สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น predominantly non-clear cell carcinoma

Gemcitabine เมื่อใช้ร่วมกับ Doxorubicin ได้แสดงผลในระดับปานกลางสำหรับการรักษาผู้ป่วย sarcomatoid tumors 51-53 ซึ่งทาง NCCN Kidney Cancer Panel ได้ขึ้นบัญชีเคมีบำบัดอันประกอบด้วย gemcitabine และ doxorubicin อยู่ในกลุ่ม option สำหรับ first line therapy (category 3) สำหรับผู้ป่วยซึ่งมาด้วย relapsed หรือ medically unresectable stage IV non-clear cell carcinoma

การดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคอง (Supportive care)

การดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคอง (supportive care) นั้นเป็นหลักในการรักษาผู้ป่วยทุกรายซึ่งมาด้วย metastatic RCC การดูแลนี้รวมถึง การผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยซึ่งมีการแพร่กระจายไปยังสมองตำแหน่งเดียว ซึ่งโรคสามารถถูกควบคุมได้ดีด้วยวิธีรักษาจากภายนอก (well controlled extracranially) การใช้ Stereotactic radiotherapy เป็นทางเลือกหนึ่งของการผ่าตัดสำหรับจำกัดปริมาตรของการแพร่กระจายไปยังสมอง และการฉายรังสีแบบ whole brain irradiation ก็ถูกแนะนำ

สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีการแพร่กระจายไปยังสมองหลายตำแหน่ง การผ่าตัดอาจเหมาะสมในผู้ป่วยซึ่งได้รับการเลือกแล้วที่มาด้วย malignant spinal cord compression หรือ impending หรือ actual fractures ในกระดูกส่วนรับน้ำหนัก (weight-bearing bones) ถ้าตัวโรคที่เหลืออยู่กับผู้ป่วยได้รับการจำกัดแล้ว การใช้วิธีการทางรังสีรักษาประกอบกับการให้ bisphosphonates ได้ถูกพิจารณาว่าเป็นการรักษาแบบบรรเทาอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับอาการปวดกระดูกอันเกิดจากตัวโรคแพร่กระจายมายังกระดูก ความถี่ในการที่ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์, มารับการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสี และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างอื่นนั้นขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย ในขณะที่ข้อบ่งชี้ในการให้ bisphosphonates เช่น zoledronic acid เป็นสิ่งที่ได้รับการยอมรับแล้วนั้น^{54,55} ก็มีการเกิดขึ้นของการรักษาแบบใหม่ เช่น inhi-bitors of RANK ligand (เช่น denosumab) การศึกษาในปัจจุบันซึ่งเป็นการศึกษาแบบ phase III randomized trial ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบโดยตรงของการเกิด skeletal related events (SREs) ระหว่างการให้ denosumab หรือ zoledronic acid ในผู้ป่วยซึ่งมาด้วย multiple myeloma หรือ bone metastases จากมะเร็งชนิดต่าง ๆ หลายชนิด ซึ่งรวมถึง RCC ด้วย (ร้อยละ 6)⁵⁶ ซึ่งการศึกษาได้รายงาน primary end point แสดงถึงการเกิด SRE ครั้งแรกที่พบจากการศึกษา (first on-study SRE) ด้วย hazard ratio 0.84 (95% CI, 0.71 to 0.98) ค่ากลางของระยะเวลาของการพัฒนาจนเกิด SRE ครั้งแรกที่พบจากการศึกษานั้นเป็น 20.6 เดือน vs. 16.3 เดือน ซึ่งผลที่ได้มาแสดงถึงข้อดีกว่าของ denosumab⁵⁶

ดังข้อมูลที่ได้กล่าวมาข้างต้นทำให้ NCCN Kidney Cancer Panel แนะนำ bisphosphonate หรือ a RANK ligand inhibitor สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับการเลือกแล้วที่มาด้วยการกระจายของโรคไปยังกระดูก การรักษาสำหรับบรรเทาอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยซึ่ง performance status ไม่ค่อยดีและมีลักษณะการกระจายของโรค ซึ่งการรักษานั้นก็รวมถึงการให้การบรรเทาอาการปวดที่เหมาะสมก็เป็นสิ่งที่จำเป็นในการดูแลผู้ป่วย

สรุป

ความก้าวหน้าด้านการรักษามะเร็งไตระยะรุกรามมีการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างมากในช่วงห้าปีที่ผ่านมา เพราะฉะนั้นความรู้ด้านการให้ยาก็เป็นสิ่งที่สำคัญนอกเหนือจากการผ่าตัดซึ่งคล้ายแพทย์ระบบปัสสาวะทราบดีอยู่แล้ว และในบางครั้งการปรึกษาแผนกข้างเคียงโดยเฉพาะอายุรแพทย์มะเร็งวิทยาหรือรังสีแพทย์ก็เป็นสิ่งสำคัญไม่ยิ่งหย่อนเช่นเดียวกันเพื่อประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Fossa SD, Kjolseth I and Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982; 8:340-2.
2. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
3. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
4. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:966-70.
5. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE and Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16:227-33.
6. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-88.



7. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;98:2566-75.
8. Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ, et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985; 161:1169-88.
9. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am* 1997;3:157-62.
10. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338:1272-8.
11. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-696.
12. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-41.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.
14. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32.
15. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
16. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663-71.
17. Eble J, Sauter G, Epstein J, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France. IARC press; 2004: p. 7.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
19. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. 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* 2006;24:16-24.
20. Chow LQ and Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-96.
21. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.

22. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63.
23. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
24. Rini BI, Choueiri TK, Elson P, et al. Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1309-1314.
25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. 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* 2010;28:2137-43.
26. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
27. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
28. Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92:1855-61.
29. Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:5472-80.
30. Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1688-94.
31. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965-72.
32. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
33. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280-9.
34. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
35. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
36. Sonpavde G, Hutson TE and Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:741-8.
37. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma



- (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
38. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
 39. Eisen T, Bukowski RM, Staehler M, et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival [abstract]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:Abstract 4524.
 40. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis [abstract]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25:Abstract 5023.
 41. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
 42. Dudek AZ, Zolnierok J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61-7.
 43. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54:1373-8.
 44. Heuer R, Eichelberg C, Zacharias M and Heinzer H. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib [abstract]. *Eur Urol* 2009;Suppl 8(4):183 Abstract 251.
 45. Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25: Abstract 5038.
 46. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182:29-34; discussion 34.
 47. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 5123.
 48. immermann K, Schmittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76:350-4.
 49. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9.
 50. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27:5788-93.
 51. Dutcher JP and Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol* 2010
 52. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-51.
 53. Haas N, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott, D, Nanus, D, Heath, E, Wilding, G, Dutcher, J. ECOG 8802: Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features [abstract]. *ASCO Genitourinary*

- Cancers Symposium 2009;Abstract 285
54. Lipton A, Zheng M and Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962-9.
55. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
56. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.