

โรคมะเร็งปอด (Lung cancer)

รหัสกิจกรรม : 3003-1-000-003-11-2561

จำนวน : 3.50 หน่วยกิต

วันที่รับรอง : 1 พฤศจิกายน 2561

วันที่หมดอายุ : 31 ตุลาคม 2562

ผู้เรียบเรียง : อ.ภก.มานิตย์ แซ่เตียว

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

โรคมะเร็งปอดชนิด Non Small Cell lung cancer (NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคมะเร็งปอด ปัจจุบันมีการนำการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) มาใช้ในการรักษาตามผลตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ของผู้ป่วยแต่ละรายโดยเฉพาะโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจาย (metastatic) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการตอบสนองและการรอดชีวิตที่ดีขึ้น บทความนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อสรุปข้อมูลการรักษาโรคมะเร็ง NSCLC ระยะแพร่กระจายตามหลักฐานเชิงประจักษ์และแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

อุบัติการณ์และการเสียชีวิต

โรคมะเร็งปอดเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และการเสียชีวิตสูง ข้อมูลจาก GLOBOCAN ในปี ค.ศ. 2012 พบผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดทั่วโลก 1,824,701 ราย และเป็นโรคมะเร็งที่มีการเสียชีวิตสูงสุดที่สุด 1,589,925 ราย ในประเทศไทยผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอด 19,505 ราย และเสียชีวิต 17,669 ราย (IARC, 2012) ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดเพียงร้อยละ 18 ที่รอดชีวิตนานกว่า 5 ปี ภายหลังการวินิจฉัยโรค (Howlader, 2017) อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นจากการพัฒนาขั้นตอนการตรวจคัดกรองในกลุ่มเสี่ยง การพัฒนาการรักษาทั้งรังสีรักษา และการให้ยาเคมีบำบัด ตลอดจนการใช้การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (Targeted therapy) ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด (Johnson, 2014)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ เนื่องจากในบุหรี่ประกอบด้วยสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น nitrosamines benzo(a)pyrene และ diol epoxide เป็นต้น ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นตามจำนวนบุหรี่และระยะเวลาที่สูบซึ่งสามารถคำนวณหาความเสี่ยงเป็น pack-years ยิ่งไปกว่านั้นผู้ที่ใกล้ชิดกับผู้สูบบุหรี่หรือผู้สูบบุหรี่มือสอง (secondhand smoke) ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปอดด้วยเช่นกัน The International Agency of Research on Cancer (IARC) ได้ประมาณการความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดในผู้ที่ใกล้ชิดกับผู้สูบบุหรี่สูงถึงร้อยละ 35 ในเพศชายและร้อยละ 20 ในเพศหญิง (IARC, 2004)

ปัจจัยเสี่ยงอื่นในการเกิดโรคมะเร็งปอดได้แก่ โรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ประวัติโรคมะเร็งปอดในครอบครัว หรือประวัติการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอดอื่น เช่น arsenic chromium asbestos nickel cadmium beryllium silica และ ไอระเหยของน้ำมันดีเซล เป็นต้น asbestos หรือแร่ใยหินเป็นสารก่อมะเร็งที่มีลักษณะเป็นเส้นใยมีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมกระเบื้องมุงหลังคาซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุในการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยถึงร้อยละ 3-4 นอกจากนี้ asbestos เองยังเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็งเยื่อหุ้มปอด (Malignant pleural mesothelioma) อีกด้วย (Omenn, 1986)

การแบ่งประเภทและพยากรณ์โรคมะเร็งปอด

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) แบ่งโรคมะเร็งปอดออกเป็น 2 กลุ่มตามผลทางพยาธิวิทยาและพยากรณ์โรค ได้แก่ non-small cell lung cancer (NSCLC) และ small cell lung cancer (SCLC) (Travis, 2015) NSCLC เป็นกลุ่มที่พบได้มากกว่าร้อยละ 80 ของโรคมะเร็งปอด ซึ่งแบ่งย่อยได้อีก 2 กลุ่ม คือ 1) squamous carcinoma และ 2) non-squamous carcinoma (ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma และ กลุ่มที่ไม่ใช่ squamous carcinoma) สำหรับ Adenocarcinoma เป็นชนิดของเซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NSCLC โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่

ปัจจัยที่บ่งชี้ถึงพยากรณ์ของโรคที่ดีในผู้ป่วย NSCLC ประกอบด้วย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดในระยะเริ่มต้น (early-stage disease) มีสมรรถนะของผู้ป่วยที่ดี (Good performance status; ECOG 0-2) น้ำหนักตัวลดลงไม่เกินร้อยละ 5 และในผู้ป่วยเพศหญิง (Finkelstein, 1986)

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด

การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดจำเป็นต้องมีการยืนยันด้วยการตรวจผลชิ้นเนื้อ (biopsy) ผลทางพยาธิวิทยาจะบ่งชี้ถึงชนิดของโรคมะเร็ง การลุกลามของโรคมะเร็ง บ่งชี้ถึงโรคมะเร็งมีสาเหตุเริ่มต้นที่ปอดหรือเป็นการแพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่น (metastatic) ระบุการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด (surgical margin) และใช้สำหรับการตรวจเพิ่มเติม (molecular diagnostic) เพื่อวางแผนการรักษา

การนำชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจสามารถทำได้หลายวิธี เช่น bronchial brushing, bronchial washing, sputum, Fine needle biopsy (FNA), core needle biopsy, endobronchial biopsy และ transbronchial biopsy มักเป็นวิธีที่ทำเพื่อใช้วินิจฉัยโรค ส่วนการผ่าตัดทั้ง lobectomy หรือ pneumonectomy จะใช้สำหรับการรักษา โดยจะมีการประเมินการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด (surgical margin) เพื่อกำหนดการรักษาต่อไป

การแบ่งระยะโรคมะเร็งปอด

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปอด NSCLC ปัจจุบันใช้เกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition (Edge, 2010) ซึ่งจะมีการเปลี่ยนไปใช้ 8th edition (Amin, 2017) หลังจากเดือนมกราคม ค.ศ. 2018 เป็นต้นไป โดยการประเมินระยะของโรคจะมีการประเมินตามระบบ TNM classification ดังตารางที่ 1 และ 2

TNM classification ของ Non-Small Cell Lung Cancer	
T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Squamous cell carcinoma <i>in situ</i> (SCIS) Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS): adenocarcinoma with pure lepidic pattern, ≤ 3 cm in greatest dimension
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) T1mi Minimally invasive adenocarcinoma: adenocarcinoma (≤ 3 cm in greatest dimension) with a predominantly lepidic pattern and ≤ 5 mm invasion in greatest dimension T1a Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension. A superficial, spreading tumor of any size whose invasive component is limited to the bronchial wall and may extend proximal to the main bronchus also is classified as T1a, but these tumors are uncommon. T1b Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension T1c Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm or having any of the following features: (1) Involves the main bronchus, regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina; (2) Invades visceral pleura (PL1 or PL2); (3) Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung T2a Tumor > 3 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension T2b Tumor > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension

T3	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension or directly invading any of the following: parietal pleura (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumor >7 cm or tumor of any size invading one or more of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a ipsilateral lobe different from that of the primary
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M	Distant Metastasis
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis M1a Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion M1b Single extrathoracic metastasis in a single organ (including involvement of a single nonregional node) M1c Multiple extrathoracic metastases in a single organ or in multiple organs

ตารางที่ 1 แสดง AJCC 7th edition:TNM classification ของ Non-Small Cell Lung Cancer (Edge, 2010)

Stage	T	N	M
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

Stage	T	N	M
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

ตารางที่ 2 แสดงการประเมินระยะของโรค NSCLC ตาม AJCC 7th edition:TNM classification (Edge, 2010)

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับโรคมะเร็งปอด

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) มากมายสำหรับห้บโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ซึ่งแบ่งออกได้เป็น predictive biomarker ที่ใช้ทำนายประสิทธิภาพในการรักษาและ prognostic biomarker ที่แสดงความก้าวร้าว ของโรคมะเร็ง (tumor aggressiveness) ซึ่งใช้ในการทำนายระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย

Predictive biomarker ที่นำมาใช้ในปัจจุบันได้แก่ Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) fusion oncogene, *ROS1* gene rearrangement, Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) mutation, *BRAF V600E* mutation และ PD-1 Ligand (PD-L1) ส่วนตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ค้นพบเพิ่มเติมและยังอยู่ในระยะการศึกษา ได้แก่ *HER2* mutation, *RET* gene rearrangement และ *MET* amplification หรือ *MET* exon 14 skipping mutation ส่วน prognostic biomarker ที่นำมาใช้ในปัจจุบันได้แก่ *KRAS* mutation

EGFR mutation

EGFR mutation เป็นการกลายพันธุ์ของยีนที่พบได้ใน NSCLC ประมาณร้อยละ 10 ในคนผิวขาว (Caucasian) และเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 50 ในคนเอเชีย (Asian) (Hirsch, 2009) การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดการกระตุ้น Tyrosine Kinase เอนไซม์ส่งผลทำให้เกิดสัญญาณส่งไปยังนิวเคลียสเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งขึ้น ชนิด *EGFR* mutation ที่พบได้บ่อยคือ deletion in exon 19 (*Exon19del*) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 45 ในผู้ป่วยที่มี *EGFR* mutation และ mutation in exon 21 (*L858R*) ซึ่งพบได้ร้อยละ 40 (Nelson, 2013) นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่น ได้แก่ exon 21 (*L861Q*) และ exon 18 (*G719X*) (Riely, 2006) ในผู้ป่วยที่มี *EGFR* mutation ปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่ม small molecule Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) ซึ่งออกฤทธิ์จับและยับยั้ง Tyrosine Kinase เอนไซม์ ซึ่งได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มี *EGFR* mutation ได้แก่ยา erlotinib gefitinib และ afatinib อย่างไรก็ตามหลังจากการนำยากลุ่ม TKIs มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC พบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีโรคลุกลามขึ้นภายหลังโรคสงบจากการรักษา ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะดื้อต่อการรักษา (resistance)

ภาวะดื้อต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม TKIs สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ 1) primary resistance ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม TKIs ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมักมีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งอื่นร่วมด้วย เช่น *KRAS* mutation, *ALK* หรือ *ROS1* gene rearrangement 2) acquired resistance ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโรคลุกลามขึ้นภายหลังโรคสงบจากการรักษาประมาณ 9-13 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมักมีการกลายพันธุ์ของยีนใน exon 20 (*T790M*) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า *T790M* สามารถพบการดื้อยาแบบ primary resistance ได้เช่นกัน (Rosell, 2011) osimertinib เป็นยากลุ่ม TKIs ที่สามารถใช้ในผู้ป่วย *EGFR T790M* ทั้งการให้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม TKIs (subsequent) (Janne, 2015; Mok, 2017)

***BRAF V600E* mutation**

BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) *V600E* เป็นกลุ่มของ *BRAF* mutation ที่พบได้บ่อยที่สุด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma สามารถพบ *BRAF* mutation ได้ร้อยละ 1-2 (Planchard, 2016; Davies, 2002) ผู้ป่วยที่มี *BRAF* mutation ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการสูบบุหรี่ซึ่งแตกต่างกับการพบ *EGFR* mutation หรือ *ALK* rearrangement (Paik, 2011) นอกจากนี้โดยทั่วไปการตรวจพบ *BRAF* mutation มักจะตรวจไม่พบ *EGFR* mutation หรือ *ALK* rearrangement (Planchard, 2016; Gautschi, 2015) แนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี ค.ศ.2017 (version 8) แนะนำให้มีการตรวจ *BRAF V600E* mutation ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือกการรักษา ผู้ป่วยที่ตรวจพบ *BRAF V600E* mutation สามารถให้การรักษาด้วยยา dabrafenib ร่วมกับ trametinib หรือให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 2 ชนิดร่วมกัน (doublet chemotherapy) (NCCN, 2018)

***ALK* rearrangement**

ALK rearrangement เกิดการจับคู่กับ echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) เป็น *EML4-ALK* fusion oncogene กระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (downstream signaling) ผ่าน RAS pathway ด้วยกระบวนการ phosphorylation ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำลายเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการ apoptosis ความผิดปกติชนิด *ALK* rearrangement สามารถตรวจพบได้ร้อยละ 2-7 ในผู้ป่วย NSCLC (Kwak, 2010) แม้ว่าผู้ป่วย NSCLC ที่ตรวจพบ *ALK* rearrangement จะมีลักษณะคล้ายกับผู้ป่วยที่มี *EGFR* mutation (ผลพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma และเป็นผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่) แต่ผู้ป่วยที่ตรวจพบ *ALK* rearrangement หรือ *ROS1* mutation มักจะตรวจไม่พบ *EGFR* mutation ยิ่งไปกว่านั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบ *ALK* rearrangement จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่ม *EGFR* TKIs (Shaw, 2009) แนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้มีการตรวจ *ALK* rearrangement ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือกการรักษา ผู้ป่วยที่ตรวจพบ *ALK* rearrangement สามารถให้การรักษาด้วยยา crizotinib ceritinib alectinib หรือ brigatinib (NCCN, 2018)

***ROS1* rearrangement**

ROS1 gene มีความแตกต่างจากกลุ่ม tyrosine kinase receptor แต่มีลักษณะคล้ายกับกลุ่ม *ALK* และ Insulin receptor family *ROS1* gene rearrangement (Shaw, 2014; Robinson, 2000) สามารถตรวจพบได้ร้อยละ 1-2 ในผู้ป่วย NSCLC สามารถพบ *ROS1* gene rearrangement ได้มากขึ้นในผู้ป่วย เพศหญิงที่อายุน้อย ผู้ป่วยกลุ่ม adenocarcinoma ผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่และผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ *EGFR* mutation *KRAS* mutation และ *ALK* rearrangement (triple negative) (Shaw, 2014; Bergethon, 2012; Kim 2013) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้มีการตรวจ *ROS1* gene rearrangement ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ผู้ป่วยที่ตรวจพบ *ROS1* gene rearrangement สามารถให้การรักษาด้วยยา crizotinib (NCCN, 2018)

KRAS mutation

KRAS mutation พบได้สูงถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma (Eberhard, 2005) อุบัติการณ์ของ *KRAS* mutation สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ (Slebos, 1991) ผู้ป่วย NSCLC ที่มี *KRAS* mutation มีอัตราการอยู่รอด (overall survival) สั้นกว่ากลุ่ม wild-type *KRAS* (Slebos, 1990; Mitsudomi, 1991) ดังนั้น *KRAS* mutation จึงเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่สำคัญที่บอกถึงพยากรณ์ของโรคในผู้ป่วย NSCLC ผู้ป่วยที่ตรวจพบ *KRAS* mutation มักจะตรวจไม่พบ *EGFR* mutation *ALK* rearrangement และ *ROS1* rearrangement ในปัจจุบันยังไม่พบยาที่จำเพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยที่มี *KRAS* mutation การรักษาด้วยยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor พบว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนการใช้ยาในกลุ่ม MEK inhibitor ยังอยู่ในช่วงการวิจัยในมนุษย์ (Stinchcombe, 2014)

PD-L1 expression levels

PD-1 receptor เป็นตัวรับที่ผิวเซลล์ของ cytotoxic T-cells ซึ่งหากมีการจะจับกันกับ PD-L1 receptor ที่เซลล์มะเร็งจะยับยั้งการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย cytotoxic T-cell (Ribas, 2015) ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor ได้แก่ ยา nivolumab และ pembrolizumab หรือ PD-L1 receptor ได้แก่ ยา atezolizumab (Brahmer, 2015; Reck, 2016; Fehrenbacher, 2016) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ตรวจ PD-L1 expression ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่ตรวจไม่พบหรือไม่ทราบผล *EGFR* mutation *ALK* rearrangement และ *ROS1* rearrangement ก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (first line) ผู้ป่วยที่พบ PD-L1 expression สามารถเลือกใช้ยา pembrolizumab เป็นยาทางเลือกแรก อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) สามารถใช้ได้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจ PD-L1 expression (NCCN, 2018)

โรคระยะเรื้อรัง NSCLC stage IV หรือผู้ป่วยที่มีการกลับมาเกิดโรค (recurrence)

ผู้ป่วย NSCLC stage IV จะมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอดทั้ง 2 ด้านหรือมีภาวะน้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) หรือมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น การรักษาหลักคือการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) การรักษาผู้ป่วยโรค NSCLC stage IV หรือผู้ป่วยที่มีการกลับมาเกิดโรค (recurrence) แบ่งการรักษาออกเป็น การใช้ยาลำดับแรก (first line) การใช้ยาในระยะยาว (maintenance therapy) (NCCN, 2018)

การใช้ยาลำดับแรก (first line)

พิจารณาให้การรักษาตามผลทางพยาธิวิทยา ความผิดปกติของยีน และสมรรถนะของผู้ป่วย (performance status) ผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาเป็น non-squamous cell carcinoma ควรได้รับการตรวจ *EGFR* mutation, *ALK*, *ROS1* และ PD-L1 โดยอาจพิจารณาการตรวจ *BRAF* เพิ่มเติมได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma ควรได้รับการตรวจ *EGFR* mutation, *ALK*, *ROS1* เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่หรือได้รับผลจากการตัดชิ้นเนื้อออกตรงปริมาณน้อยหรือผลชิ้นเนื้อมีความ

หลากหลายของชนิดของเซลล์ (mixed histology) การเลือกการรักษาทั้งร่างกาย (systemic therapy) หากผู้ป่วยพบว่ามีความผิดปกติของยีนจะพิจารณาเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงกับความผิดปกติที่เกิดขึ้น (targeted therapy) (ตารางที่ 3) แต่หากเป็นผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้รับการตรวจความผิดปกติของยีน จะเลือกใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ความผิดปกติที่พบ	การรักษา
<i>ALK</i> rearrangement	Crizotinib, Ceritinib, Alecicib หรือ Brigatinib
<i>ROS1</i> rearrangement	Crizotinib
<i>EGFR</i> mutation	ยาในกลุ่ม <i>EGFR</i> TKIs ได้แก่ erlotinib, gefitinib, afatinib หรือ osimertinib
ตรวจไม่พบ <i>ALK</i> rearrangement <i>ROS1</i> rearrangement และ <i>EGFR</i> mutation แต่มี PD-L1 expression <u>อย่างน้อย</u> ร้อยละ 50	Pembrolizumab
ตรวจไม่พบ <i>ALK</i> rearrangement <i>ROS1</i> rearrangement และ <i>EGFR</i> mutation และมี PD-L1 expression <u>น้อยกว่า</u> ร้อยละ 50	chemotherapy

ตารางที่ 3 แสดงแนวทางการเลือกใช้ยาลำดับแรก (first line) ในผู้ป่วย NSCLC stage IV (NCCN, 2018)

การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยโรค NSCLC stage IV หรือผู้ป่วยที่มีการกลับมีอาการโรค (recurrence) แนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network พิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยที่มี ECOG 0-2 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด มากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี สูงถึงร้อยละ 30-40 ซึ่งมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว (Shanafelt, 2004; Quoix, 2011) โดยยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ควรประกอบด้วยยาในกลุ่ม platinum (platinum-based) ทั้งยา cisplatin และ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด โดยพิจารณาจากผลทางพยาธิวิทยาซึ่งหากเป็นกลุ่ม non-squamous cell carcinoma สามารถใช้ยา pemetrexed และยา bevacizumab ร่วมด้วยได้ (ตารางที่ 4) ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่แนะนำคือ 4-6 รอบ (cycles) โดยเริ่มประเมินประสิทธิภาพในการรักษาภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 2-4 รอบ (cycles) การศึกษาใน phase III พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดมากกว่า 4-6 รอบไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา (Socinski, 2002)

การศึกษา ECOG 1594 ของ Schiller และคณะ (Schiller, 2002) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่ ไม่เคย ได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 1,207 คน เปรียบเทียบการใช้ยา เคมีบำบัด 4 สูตร ได้แก่ 1) paclitaxel ร่วมกับ cisplatin 2) gemcitabine

ร่วมกับ cisplatin 3) docetaxel ร่วมกับ cisplatin 4) paclitaxel ร่วมกับ carboplatin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 7.8 เดือน gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 8.1 เดือน docetaxel ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต 7.4 (OS) เดือน และ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 8.1 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างกันทั้ง 4 กลุ่ม

การศึกษา ECOG 4599 ของ Sandler และคณะ (Sandler, 2006) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ที่อยู่ในกลุ่ม non-squamous cell carcinoma เนื่องจากมีรายงานการศึกษาใน phase 2 พบ กลุ่มที่เป็น squamous cell carcinoma เสียชีวิตด้วยภาวะมีเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) และ **ไม่เคย** ได้รับการรักษาโรคในระยะนี้มาก่อน จำนวน 878 คน เปรียบเทียบการใช้ยาสูตร paclitaxel carboplatin ร่วมกับ bevacizumab กับ สูตร paclitaxel ร่วมกับ carboplatin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตรที่เพิ่ม bevacizumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 12.3 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ **ไม่ได้** bevacizumab ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 10.3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.79, 95% CI 0.67-0.92; p = 0.003)

การศึกษาของ Scagliotti และคณะ (Scagliotti, 2008) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ที่ **ไม่เคย** ได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 1,725 คน เปรียบเทียบการใช้ยาสูตร pemetrexed ร่วมกับ cisplatin กับ สูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 10.3 เดือน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 10.3 เดือน (hazard ratio 0.94, 95% CI 0.84-1.05) ผู้ป่วย non-squamous cell carcinoma ที่ได้รับยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 11.8 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 10.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.81, 95% CI 0.70-0.94; p = 0.005) ส่วนในกลุ่ม squamous cell carcinoma ที่ได้รับยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 9.4 เดือน ไม่แตกต่างกลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 10.8 เดือน (hazard ratio 1.23, 95% CI 1.00-1.51; p = 0.05)

การศึกษา PointBreak ของ Patel และคณะ (Patel, 2013) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่ **ไม่เคย** ได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 939 คน เปรียบเทียบการใช้ยาสูตร carboplatin pemetrexed ร่วมกับ bevacizumab (PemCBev) กับ สูตร carboplatin paclitaxel ร่วมกับ bevacizumab (PacCBev) และหากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษากลุ่ม PemCBev จะได้รับ pemetrexed ร่วมกับ bevacizumab เป็น maintenance therapy ส่วนกลุ่ม PacCBev จะได้รับ bevacizumab เป็น maintenance therapy เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม PemCBev มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 12.6 เดือน ไม่แตกต่างจากกลุ่ม PacCBev ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 13.4 เดือน (hazard ratio 1.00, 95% CI 0.86-1.16) อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (grade 3-4) ในกลุ่ม PemCBev คือ ภาวะช็อค เกล็ดเลือดต่ำ และ ความล้า (fatigue) กลุ่ม

PacCBev คือ เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ (neutropenia) febrile neutropenia และ ผมร่วง (alopecia)

Non-squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel	Carboplatin/albumin-bound paclitaxel
Carboplatin/albumin-bound paclitaxel	Carboplatin/docetaxel
Carboplatin/docetaxel	Carboplatin/gemcitabine
Carboplatin/etoposide	Carboplatin/paclitaxel
Carboplatin/gemcitabine	Cisplatin/docetaxel
Carboplatin/paclitaxel	Cisplatin/etoposide
Carboplatin/pemetrexed	Cisplatin/gemcitabine
Cisplatin/docetaxel	Cisplatin/paclitaxel
Cisplatin/etoposide	Gemcitabine/docetaxel
Cisplatin/gemcitabine	Gemcitabine/vinorelbine
Cisplatin/paclitaxel	
Cisplatin/pemetrexed	
Gemcitabine/docetaxel	
Gemcitabine/vinorelbine	

ตารางที่ 3 แสดงสูตรยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยผู้ป่วยโรค NSCLC stage IV หรือผู้ป่วยที่มีการกลับมีอาการโรค (recurrence) (NCCN, 2018)

การใช้ยาในระยะยาว (maintenance therapy)

การใช้ยาในระยะยาว (maintenance therapy) เป็นการให้ยาเคมีบำบัดต่อเนื่องจากการรักษาด้วยยาลำดับแรก (first line) เพียงชนิดเดียวเพื่อควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามมากขึ้น การรักษาขั้นตอนนี้จะเลือกใช้เฉพาะผู้ป่วย NSCLC ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลำดับแรก (first line) ตอบสนองได้ดีกับการรักษาหรือผลการรักษาอยู่ในระยะโรคสงบ (stable disease) เป็นอย่างน้อย การใช้ยาในระยะยาว (maintenance therapy) สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ continuation maintenance เป็นการให้ยาเคมีบำบัดชนิดที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนในการรักษาด้วยยาลำดับแรก (first line) และ switch maintenance เป็นการให้ยาเคมีบำบัดชนิดที่ผู้ป่วย ไม่เคย ได้รับมาก่อนในการรักษาด้วยยาลำดับแรก (first line)

แนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network แนะนำให้ยาตามผลทางพยาธิวิทยาโดยผู้ป่วยกลุ่ม non-squamous cell carcinoma ยา continuation maintenance ที่แนะนำคือ bevacizumab (category 1), pemetrexed (category 1) (500 mg/m² IV Day 1 every 21 days), gemcitabine (category 2B) (1,250 mg/m² IV Day 1 and 8 every 21 days) และ bevacizumab (15 mg/kg IV Day 1 every 21 days) ร่วมกับ pemetrexed (category 2B) ส่วน switch maintenance ที่แนะนำคือ pemetrexed (category 2B) สำหรับกลุ่มผู้ป่วย squamous cell carcinoma ยา continuation maintenance ที่แนะนำคือ gemcitabine (category 2B) ส่วน switch maintenance ที่แนะนำคือ docetaxel (category 2B) (75 mg/m² IV Day 1 every 21 days) (NCCN, 2018)

การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)

ผู้ป่วย *EGFR* mutation ที่ไม่ตอบสนองกับยาในกลุ่ม *EGFR* TKIs ที่เป็นยาลำดับแรก ควรตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเพิ่มเติม ซึ่งพบ *EGFR T790M* mutation ได้สูงถึงร้อยละ 60 การกลายพันธุ์ในตำแหน่งนี้จะไม่ตอบสนองกับการใช้ยาทั้ง erlotinib gefitinib และ afatinib แนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยา osimertinib (AZD9291) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม *EGFR* TKIs ที่ยับยั้งทั้ง *EGFR* mutation ทั่วไป และ *T790M* mutation นอกจากนี้ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองกับยาในกลุ่ม *EGFR* TKIs ยังอาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม *EGFR* TKIs ต่อไปในกลุ่มที่ไม่มีอาการแสดงของโรค (asymptomatic) หรือเปลี่ยนไปรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษา สำหรับการใช้ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor พบว่าข้อมูลในการศึกษายังไม่เพียงพอ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี *EGFR* mutation หรือมี *ALK* rearrangement มีการตอบสนองที่ไม่ดีกับการใช้ยาในกลุ่มนี้โดยพบว่ามีอัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 3.6 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ที่มีอัตราการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 23 (Gainor, 2016)

ผู้ป่วย *ALK* rearrangement ที่ไม่ตอบสนองกับยาที่เป็นยาลำดับแรกที่เป็นการรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (targeted therapy) การเลือกใช้ในลำดับถัดไป สามารถเลือกที่จะใช้ยาตัวเดิมที่เคยใช้เป็นยาลำดับแรก หากผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของโรค (asymptomatic) หรือเปลี่ยนไปใช้ยา targeted therapy ตัวอื่น ได้แก่ ceritinib alectinib brigatinib หรือเปลี่ยนไปรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษา

ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก แนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitor (category 1) จากผลการศึกษาที่พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) เพิ่มระยะเวลาการตอบสนอง และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Borghaei, 2015; Brahmer, 2015; Barlesi, 2016) immune checkpoint inhibitor ที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ ยา Nivolumab Pembrolizumab และ Atezolizumab นอกจากนี้ยังสามารถให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่ docetaxel, docetaxel ร่วมกับ ramucirumab และ gemcitabine ส่วน pemetrexed สามารถใช้เป็นยาทางเลือก (subsequent therapy) เฉพาะในกลุ่ม non-squamous cell carcinoma

ยาที่ใช้รักษาแบบจำเพาะเจาะจง (targeted therapy) ในผู้ป่วย NSCLC

ยาที่ใช้รักษาแบบจำเพาะเจาะจง (targeted therapy) ในผู้ป่วย NSCLC ในปัจจุบันมีเพิ่มมากขึ้น ยาที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกได้ดังนี้ 1) ยากลุ่ม *EGFR* TKIs 2) ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง *ALK* และ *ROS1 rearrangement* 3) ยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor

ยากลุ่ม *EGFR* TKIs

ยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ โดยยับยั้งการจับของ ATP กับเอนไซม์ tyrosine kinase ภายในเซลล์ ในตำแหน่งที่มีการกระตุ้นผ่านทาง *EGFR* receptor ส่งผลยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ phosphorylation

Erlotinib

Erlotinib มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *EGFR* mutation ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เป็นขนาดยาสูงที่สุดที่ผู้ป่วยในการศึกษาสามารถทนต่อยาได้ (maximum tolerated dose) คือ erlotinib 150 mg รับประทานวันละครั้ง (1 ชั่วโมงก่อนหรือ 2 ชั่วโมงหลังมื้ออาหาร) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น (rash) สิว (acne) คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) หรือ interstitial lung disease (ILD) และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา EURTAC ของ Rosell และคณะ (Rosell, 2012) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *EGFR* mutation และยังไม่เคยรับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนจำนวน 173 คน เปรียบเทียบการใช้ยา erlotinib 150 mg ต่อวัน กับการให้ยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erlotinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 9.7 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 5.2 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.37, 95% CI 0.25-0.54; $p < 0.0001$) และผู้ป่วยที่ได้รับยา erlotinib ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (grade 3-4) หรือเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน

Gefitinib

Gefitinib มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *EGFR* mutation ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เป็นขนาดยาเพียง 1 ใน 3 ของขนาดยาสูงที่สุดที่ผู้ป่วยในการศึกษาสามารถทนต่อยาได้ (maximum tolerated dose) คือ gefitinib 250 mg รับประทานวันละครั้ง (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น (rash) สิว (acne) คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) หรือ interstitial lung disease (ILD)

และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา IPASS ของ Mok และคณะ (Mok, 2009) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ในเอเชียตะวันออก (East Asia) ที่ไม่สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่ในปริมาณที่น้อยกว่า 100 มวนตลอดชีวิต และยังไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนจำนวน 1217 คน เปรียบเทียบการใช้ยา gefitinib 250 mg ต่อวัน กับ การให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin ร่วมกับ paclitaxel พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา gefitinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) ที่ 12 เดือน ร้อยละ 24.9 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) ที่ 12 เดือน ร้อยละ 6.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.74, 95% CI 0.65-0.85; $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา gefitinib ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน นอกจากนี้หากวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่มี *EGFR* mutation พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา gefitinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.48, 95% CI 0.36-0.64; $p < 0.001$)

Afatinib

Afatinib เป็นยาที่มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible) ทำให้มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ได้สูงกว่ากลุ่มที่ยับยั้ง tyrosine kinase แบบผันกลับได้ (reversible) ซึ่งได้แก่ erlotinib และ gefitinib มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *EGFR* mutation เท่านั้น ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ afatinib 40 mg รับประทานวันละครั้ง (1 ชั่วโมงก่อนหรือ 2 ชั่วโมงหลังมื้ออาหาร) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ผื่น (rash) สิว (acne) คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) หรือ interstitial lung disease (ILD) และเนื่องจากยามีการกำจัดผ่าน p-glycoprotein จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง p-glycoprotein

การศึกษา The LUX-Lung 3 ของ Sequist และคณะ (Sequist, 2013) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ชนิด adenocarcinoma ที่มี *EGFR* mutation และยังไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนจำนวน 345 คน เปรียบเทียบการใช้ยา afatinib 40 mg ต่อวัน กับ การให้ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin ร่วมกับ pemetrexed พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา afatinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 11.1 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 6.9 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.58, 95% CI 0.43-0.79; $p = 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา afatinib ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และผลการรักษาซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย (patient-reported outcomes) ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด

Osimertinib

Osimertinib เป็นยาที่มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ที่ยับยั้งทั้ง *EGFR* mutation ทั่วไป และ *T790M* mutation แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible) จึงมีข้อบ่งใช้ทั้งเป็นยาทางเลือกแรก (first line) และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) ที่ตรวจพบ *T790M* mutation ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เป็นขนาดยาเพียง 1 ใน 3 ของขนาดยาสูงที่สุดที่ผู้ป่วยในการศึกษาสามารถทนต่อได้ (maximum tolerated dose) คือ osimertinib 80 mg รับประทานวันละครั้ง (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น (rash) คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ภาวะกดไขกระดูก (myelosuppression) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) หรือ interstitial lung disease (ILD) การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (decreased left ventricular ejection fraction) QTc prolongation และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา FLAURA ของ Soria และคณะ (Soria, 2018) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่มี *EGFR* mutation และยังไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนจำนวน 556 คน เปรียบเทียบการใช้ยา osimertinib 80 mg ต่อวัน กับ ยากลุ่ม *EGFR* TKIs มาตรฐาน ได้แก่ gefitinib 250 mg ต่อวัน หรือ erlotinib 150 mg ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 18.9 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา *EGFR* TKIs มาตรฐานที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 10.2 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.46, 95% CI 0.37-0.57; $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา osimertinib ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (มากกว่า grade 3) ร้อยละ 34 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา *EGFR* TKIs มาตรฐาน ที่พบร้อยละ 45

ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง *ALK* และ *ROS1* rearrangement

ยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ โดยยับยั้งการจับของ ATP กับเอนไซม์ tyrosine kinase ภายในเซลล์ที่มี *ALK* rearrangement ส่งผลยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ phosphorylation

Crizotinib

Crizotinib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของยีน *ALK* *ROS1* และ *MET* มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี ***ALK* หรือ *ROS1* rearrangement** ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ crizotinib 250 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การมองเห็นเปลี่ยนแปลงไป (vision change) และ ภาวะฮอร์โมนต่ำและสุขภาพของเพศชาย (hypogonadism) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) ภาวะพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และ QTc prolongation และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา PROFILE 1014 ของ Solomon และคณะ (Solomon, 2014) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ชนิด non-squamous cell carcinoma ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่มี *ALK* rearrangement และยังไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อน จำนวน 343 คน เปรียบเทียบการใช้ยา crizotinib 250 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง กับ ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin ร่วมกับ pemetrexed หรือ carboplatin ร่วมกับ pemetrexed พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา crizotinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 10.9 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 7.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.45, 95% CI 0.35-0.60; $p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา crizotinib สามารถลดอาการแสดงของโรคมะเร็งและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การศึกษา PROFILE 1007 ของ Shaw และคณะ (Shaw, 2013) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่มี *ALK* rearrangement และเคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัดในสูตรที่มี platinum (platinum-based chemotherapy) มาก่อน จำนวน 347 คน เปรียบเทียบการใช้ยา crizotinib 250 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง กับ ยาเคมีบำบัดสูตร docetaxel หรือ pemetrexed พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา crizotinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 7.7 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 3.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.49, 95% CI 0.37-0.64; $p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา crizotinib สามารถลดอาการแสดงของโรคมะเร็งและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Ceritinib

Ceritinib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของยีน *ALK* *ROS1* และ *Insulin-like Growth Factor (IGF-1)* มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *ALK* rearrangement ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ ceritinib 750 mg รับประทานวันละครั้ง (1 ชั่วโมงก่อนหรือ 2 ชั่วโมงหลังมื้ออาหาร) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการท้องผูก ไม่อยากอาหาร ภาวะชืด เหนื่อยเพลีย และมีการเพิ่มของเอนไซม์ตับ (serum transaminase) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) ภาวะพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และ QTc prolongation และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา ASCEND-4 ของ Soria และคณะ (Soria, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIb/IV ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่มี *ALK* rearrangement และยังไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อน จำนวน 376 คน เปรียบเทียบการใช้ยา ceritinib 750 mg ต่อวัน กับ ยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin ร่วมกับ pemetrexed หรือ carboplatin ร่วมกับ pemetrexed พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ceritinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ

(progression free survival; PFS) 16.6 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 8.1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.55, 95% CI 0.43-0.73; $p < 0.00001$)

การศึกษา ASCEND-5 ของ Shaw และคณะ (Shaw, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ที่มี *ALK* rearrangement และเคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัดและ crizotinib มาก่อน จำนวน 231 คน เปรียบเทียบการใช้ยา ceritinib 750 mg ต่อวัน กับ ยาเคมีบำบัดสูตร docetaxel หรือ pemetrexed พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ceritinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 5.4 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 1.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.49, 95% CI 0.36-0.67; $p < 0.0001$)

Alectinib

Alectinib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของยีน *ALK* และ *RET* มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *ALK* rearrangement ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ alectinib 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง (รับประทานพร้อมอาหาร) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการบวม น้ำ (edema) ท้องผูก ภาวะซีด เหนื่อยเพลีย และมีการเพิ่มของเอนไซม์ตับ (serum transaminase) อาการหายใจลำบาก (dyspnea) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) การทะลุของลำไส้ (intestinal perforation) และหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด bradyarrhythmia และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา ALEX ของ Peters และคณะ (Peters, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่มี *ALK* rearrangement และ ไม่เคย รับประทานมาก่อน จำนวน 303 คน เปรียบเทียบการใช้ยา alectinib 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง กับ ยา crizotinib 250 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา alectinib มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) ที่ 12 เดือน ร้อยละ 68.4 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา crizotinib ที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) ที่ 12 เดือน ร้อยละ 48.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.47, 95% CI 0.34-0.65; $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา alectinib ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (มากกว่า grade 3) ร้อยละ 41 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา crizotinib ที่พบร้อยละ 50

การศึกษา Shaw และคณะ (Shaw, 2016) ซึ่งเป็นการศึกษาใน phase 2 ในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB/IV ที่มี *ALK* rearrangement และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา crizotinib จำนวน 87 คน ให้การรักษาด้วยยา alectinib 600 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา alectinib มีอัตราการตอบสนอง (objective response) ร้อยละ 48 โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดในระดับที่ไม่รุนแรง (grade 1-2)

Brigatinib

Brigatinib เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของยีน *ALK* และ *ROS1* *IGF-1* และ *FLT-3* มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา crizotinib ในการรักษา NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่มี *ALK* rearrangement ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ brigatinib 90 mg รับประทานวันละครั้ง (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา) หากสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาในช่วง 7 วันแรกได้ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 180 mg รับประทานวันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) คลื่นไส้ ท้องเสีย พบ amylase ในซีรัมเพิ่มมากขึ้น เหนื่อยเพลีย อาการหายใจลำบาก (dyspnea) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) และเนื่องจากยาถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรง (strong CYP3A4 inducer/inhibitor)

การศึกษา ALTA ของ Kim และคณะ (Kim, 2017) ซึ่งเป็น phase 2 randomized trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย ที่มี *ALK* rearrangement และเคยได้รับการรักษาด้วยยา crizotinib มาก่อน จำนวน 222 คน เปรียบเทียบการใช้ยา brigatinib 90 mg ต่อวัน กับ ยา brigatinib 180 mg ต่อวัน (โดยให้ยา brigatinib 90 mg ต่อวันในช่วง 7 วันแรก) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา brigatinib 180 mg ต่อวัน มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 12.9 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา brigatinib 90 mg ต่อวัน ที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 9.2 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.55, 95% CI 0.35-0.86) โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดในระดับที่ไม่รุนแรง (grade 1-2) โดยอาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา brigatinib จาก 90 mg ต่อวัน เป็น 180 mg ต่อวัน

ยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor

ยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor ได้แก่ยา Nivolumab และ Pembrolizumab หรือ PD-L1 receptor ได้แก่ยา Atezolizumab ส่งผลให้ cytotoxic T-cells ไม่ถูกยับยั้งการทำงานและสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

Pembrolizumab

Pembrolizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor มีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first line) ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่ตรวจไม่พบ *ALK* rearrangement *ROS1* rearrangement และ *EGFR* mutation แต่มี PD-L1 expression อย่างน้อย ร้อยละ 50 และผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก (subsequent therapy) ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ pembrolizumab 200 mg หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ infusion reaction และผื่น (rash) อาการหมดแรง (asthenia) ปวดกล้ามเนื้อ (myalgias) และปวดศีรษะ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ โรคปอดอักเสบ (pneumonitis) ซึ่งสามารถให้การรักษาได้โดยใช้ยา prednisolone 1-2 mg/kg/วัน จนอาการของผู้ป่วยดีขึ้นแล้วจึงลดขนาดยาลงจนสามารถหยุดยา

prednisolone ได้ (taper off) นอกจากนี้ในระหว่างการรักษาอาจพบก้อนมะเร็งโตมากขึ้นชั่วคราวซึ่งเป็นผลการตอบสนองของมะเร็งกับภูมิคุ้มกัน (pseudoprogression) จากนั้นก้อนมะเร็งจะค่อยๆลดขนาดลง

การศึกษา KEYNOTE-024 ของ Reck และคณะ (Reck, 2016) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่ตรวจไม่พบ *ALK* rearrangement *ROS1* rearrangement และ *EGFR* mutation แต่มี PD-L1 expression อย่างน้อย ร้อยละ 50 และ ไม่เคย ได้รับความมาก่อน จำนวน 305 คน เปรียบเทียบการใช้ยา pembrolizumab 200 mg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ กับ ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pembrolizumab มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) 10.3 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (PFS) 6.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.50, 95% CI 0.37-0.68; $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา pembrolizumab ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมร้อยละ 73.4 และอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (มากกว่า grade 3) ร้อยละ 26.6 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่พบอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมร้อยละ 90.0 และอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (มากกว่า grade 3) ร้อยละ 53.3

การศึกษา KEYNOTE-010 ของ Herbst และคณะ (Herbst, 2016) ซึ่งเป็น phase 2/3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ที่มี PD-L1 expression อย่างน้อย ร้อยละ 1 และเคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 1,034 คน เปรียบเทียบการใช้ยา pembrolizumab 2 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ pembrolizumab 10 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ หรือ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pembrolizumab 2 mg/kg มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 10.4 เดือน pembrolizumab 10 mg/kg มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 12.7 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 8.5 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.00825$) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (มากกว่า grade 3) pembrolizumab 2 mg/kg พบร้อยละ 13 pembrolizumab 10 mg/kg พบร้อยละ 16 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่ร้อยละ 35

Nivolumab

Nivolumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 receptor มีข้อบ่งใช้ ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก (subsequent therapy) ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ nivolumab 240 mg หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับ pembrolizumab และพบ pseudoprogression ด้วยเช่นเดียวกัน

การศึกษา CheckMate-057 ของ Borghaei และคณะ (Borghaei, 2015) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ชนิด non-squamous cell carcinoma ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) จำนวน 582 คน เปรียบเทียบการใช้ยา nivolumab 3 mg/kg ให้ทางหลอดเลือด

คำทุก 2 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา nivolumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 12.2 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 9.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.59-0.89; $p = 0.002$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา nivolumab ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 10 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 54

การศึกษา CheckMate-017 ของ Brahmer และคณะ (Brahmer, 2015) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย ชนิด squamous cell carcinoma ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) จำนวน 272 คน เปรียบเทียบการใช้ยา nivolumab 3 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา nivolumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 9.2 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 6.0 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.59, 95% CI 0.44-0.79; $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา nivolumab ในการรักษาเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 7 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่พบอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 55

Atezolizumab

Atezolizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor มีข้อบ่งใช้ ในผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย (metastasis) ที่ตรวจไม่พบหรือไม่ได้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางเลือกแรก (subsequent therapy) ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ atezolizumab 1,200 mg หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาที ทุก 3 สัปดาห์ (หากผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างให้ยาในครั้งแรกสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาเป็น 30 นาทีในครั้งต่อไป) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับ pembrolizumab และพบ pseudoprogression ด้วยเช่นเดียวกัน

การศึกษา OAK ของ Rittmeyer และคณะ (Rittmeyer, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IIIB/IV ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (platinum-based chemotherapy) จำนวน 850 คน เปรียบเทียบการใช้ยา atezolizumab 1,200 mg ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ กับ ยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) 13.8 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่มีอัตราการรอดชีวิต (OS) 9.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.62-0.87; $p = 0.0003$) ในผู้ป่วยกลุ่ม non-squamous cell carcinoma การใช้ยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (OS) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.60-0.89) ในผู้ป่วยกลุ่ม squamous cell carcinoma การใช้ยา atezolizumab มีอัตราการรอดชีวิต (OS) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.73, 95% CI 0.54-0.98) ผู้ป่วยที่ได้รับยา atezolizumab ในการรักษาเกิดอาการไม่พึง

ประสงคในระดัรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 15 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา docetaxel ที่พบอาการไม่พึงประสงคในระดัรุนแรง (grade 3-4) ร้อยละ 43

บทสรุป

แนวการรักษาโรคมะเร็งปอด NSCLC ระยะแพร่กระจายมีการพัฒนามากขึ้นในปัจจุบัน การใช้การรักษาแบบมุ่งเป้าแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพที่ดีแต่จำเป็นต้องมีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่จำเพาะ นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา เกสชกรผู้มีบทบาทสำคัญในการใช้ยาจึงควรประเมินความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายอย่างครอบคลุมเพื่อให้มีการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

Reference

- International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. 2012 [cited 30th June 2018]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
- Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. J Clin Oncol 2014;32:973-982.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). International Agency for Research on Cancer: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1-1438.
- Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect 1986;70:51-56.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243-1260.
- Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1986;4:702-709.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7thed. New York: Springer; 2010.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC Staging Manual, 8thed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

- Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433.
- Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Onco Targets Ther* 2013;6:135-143.
- Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-7241.
- Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160-1168.
- Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
- Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
- Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29:2046-2051.
- Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-1457.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guideline version 2. 2018: Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2018 [Accessed 29th January 2018]. Available from <http://www.nccn.org>
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

- Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548-5557.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870.
- Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:2364-2370.
- Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-5909.
- Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between *K-ras* oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1024-1027.
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565.
- Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. *ras* gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991;51:4999-5002.
- Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:240-253.
- Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.

- Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R et al. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(10): 1966-74.
- Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Ifct-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9796): 1079-88.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
- Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4349-57.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585-4593.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.

- Barlesi F, Park K, Ciardiello F. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract] [abstract]. Presented at the 2016 Annual Meeting European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark. LBA44.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394.
- Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874-886.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-242.
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-

Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017;35(22):2490-2498.

- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-1550.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-265.