

Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer)

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว

กัญญาลักษณ์ พอค้า

ภูริตา ทองกิจปรีชา

บทคัดย่อ มะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข โดยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด ปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ การรักษาโดยใช้ยา ramucirumab ซึ่งเป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงโดยไปขัดขวางการจับของ VEGF กับ VEGFR-2 ทำให้ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งนั้น แนวทางการรักษาคือการให้ยา ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน หรือให้ร่วมกับ docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร ทุก 21 วัน จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยาหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ มีแผลทะลุในทางเดินอาหาร มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือดกำเดาไหล ท้องเสีย และภาวะเชื้อราช่องปากอักเสบ ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง นอกจากนี้อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดการยา ramucirumab (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:107-118)

คำสำคัญ: ramucirumab มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก VEGFR-2

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

Ramucirumab in Non-Small Cell Lung Cancer

by **Theerayuth Pinkaew, Kanyaluk Phoka, Phurita Thongkijpreecha**
Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Lung cancer is one of the most prevalent and serious public-health problems in many countries, including Thailand. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Smoking is the most significant risk factor for lung cancer. Ramucirumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody, which specifically prevents binding between VEGF and VEGFR-2. This interaction inhibits the formation of new blood vessels that support the growth of cancer. The standard treatment is 10 mg/kg of ramucirumab every 2 weeks, together with 150 mg/day erlotinib or 75 mg/m² docetaxel every 21-day cycle. Patients are treated until disease progresses or drug toxicity becomes unacceptable. The most serious adverse events are gastrointestinal perforation, severe gastrointestinal hemorrhage, and arterial thromboembolic events. The most common adverse drug reactions include neutropenia, fatigue/asthenia, leukopenia, epistaxis, and diarrhea. Mucositis is not necessarily involved. Ramucirumab dosage should be adjusted for patients with impaired renal and hepatic function. Age, gender, ethnicity, body weight, and blood albumin level have no effect on the metabolism of ramucirumab. (*Thai Cancer J* 2020;40:107-118)

Keywords: ramucirumab, non-small cell lung cancer, VEGFR-2

บทนำ

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากข้อมูลของ GLOBALCAN ปี ค.ศ. 2018 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ทั่วโลกถึง 2.1 ล้านราย และเสียชีวิต 1.8 ล้านราย โดยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด โดยพบมากถึงร้อยละ 80-85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด¹ ในประเทศไทยจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2561 พบมะเร็งปอดในเพศชาย ร้อยละ 13.6 ในเพศหญิงร้อยละ 4.8² ปัจจัยเสี่ยงหลักที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งคือการสูบบุหรี่ ในบุหรี่ประกอบด้วยสารเคมีมากกว่า 7000 ชนิด และมีอย่างน้อย 70 ชนิดเป็นสาเหตุของการเกิด

โรคมะเร็ง และร้อยละ 85 ของผู้ที่สูบบุหรี่เสียชีวิตเนื่องจากมะเร็งปอด อย่างไรก็ตามการหยุดสูบบุหรี่สามารถลดความเสี่ยงลงได้อย่างมีนัยสำคัญ³ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นได้แก่ โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง ประวัติมะเร็งปอดในครอบครัว หรือประวัติการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอดอื่น เช่น asbestos, arsenic, chromium และไธราเฮนของน้ำมันดีเซล เป็นต้น⁴ ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้แบ่งมะเร็งปอดตามผลทางพยาธิวิทยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small-cell lung cancer; SCLC) และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ซึ่งมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบ่งย่อยได้อีก 2 กลุ่มคือ squamous carcinoma และ

non-squamous carcinoma (ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma และกลุ่มที่ไม่ใช่ squamous carcinoma) สำหรับ adenocarcinoma เป็นชนิดของเซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NSCLC โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่ การคัดกรองโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยมะเร็งปอดจำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจผลชิ้นเนื้อ (biopsy) ซึ่งจะบอกชนิดและการลุกลามของมะเร็งว่ามีสาเหตุจากปอดหรือจากการแพร่กระจายจากอวัยวะอื่น และยังใช้ระบบการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

กระบวนการรอดชีวิตที่สำคัญอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็งคือกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) โดยกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่นั้นจะมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง กระบวนการนี้ถูกควบคุมโดย angiogenic factors ต่าง ๆ เช่น vascular endothelial growth factors (VEGFs), interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor (PDGF), angiopoietins และ VEGF receptors (VEGFRs) โดยเซลล์มะเร็งจะมีการหลั่งสารต่าง ๆ เหล่านี้ที่มากกว่าเซลล์ปกติทั่วไป ทำให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่มาเลี้ยงเซลล์มะเร็งมากขึ้น ส่งผลให้มีการนำสารอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงเซลล์มะเร็งมากขึ้นตามไปด้วย โดย VEGFs จะทำหน้าที่เป็น potent angiogenic cytokines สารในกลุ่มนี้มีหลายชนิด เช่น VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D นอกจากจะช่วยเพิ่มจำนวนของ

เซลล์มะเร็งดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ยังช่วยเพิ่ม vascular permeability และ vasodilatation ส่งผลให้เกิดการรั่วไหลออกของสารในเส้นเลือด ทำให้การลำเลียงยาต่าง ๆ ไปสู่เซลล์มะเร็งได้น้อยลง⁶ โดย VEGF-A เป็นตัวการสำคัญในกระบวนการนี้จะเข้าจับกับ VEGFR-1 และ VEGFR-2 ซึ่งพบได้มากบนหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง ในการศึกษาทางฟิสิกส์พบว่ากระบวนการยับยั้งการจับกันระหว่าง VEGF A และ VEGFR-2 สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่และการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งได้⁷ โดย ramucirumab เป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายจำเพาะเจาะจงในการจับกับตัวรับ VEGFR-2 ดังนั้น ramucirumab จึงยับยั้งการกระตุ้นตัวรับ VEGFR-2 จากการจับกับ ligand และองค์ประกอบที่ส่งสัญญาณ downstream ซึ่งรวมถึง kinase protein ที่กระตุ้นด้วย p44/p42 mitogen การเพิ่มจำนวนจากการชักนำของ ligand และการเคลื่อนย้ายเซลล์บุผนังหลอดเลือดของมนุษย์^{8,10}

การใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ควรประกอบด้วยยากลุ่ม platinum (platinum-based) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด นอกจากนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้อีกด้วย สำหรับยา ramucirumab นั้นมีการใช้ร่วมกับยา erlotinib เป็น

ห้ามเก็บในที่ร้อนชื้น ห้ามเขย่า ตัวยาไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์หรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ จึงควรใช้ยาทันทีหลังเจือจาง หลังจากเจือจางหากไม่ใช้ยาในทันที ยาในสารน้ำจะมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 4 ชั่วโมง เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัว 24 ชั่วโมง¹⁰

เภสัชพลศาสตร์

Ramucirumab เป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายจำเพาะเจาะจงในการจับกับตัวรับ VEGFR-2 ดังนั้น ramucirumab จึงยับยั้งการกระตุ้นตัวรับ VEGFR-2 จากการจับกับ ligand และองค์ประกอบที่ส่งสัญญาณ downstream ซึ่งรวมถึง kinase protein ที่กระตุ้นด้วย p44/p42 mitogen การเพิ่มจำนวนจากการชักนำของ ligand และการเคลื่อนย้ายเซลล์บุผนังหลอดเลือดของมนุษย์^{8,10}

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา ramucirumab ให้โดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาวิธีอื่น จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (PopPK) พบว่าหลังจากให้ยาแล้ว 6 ครั้ง ความเข้มข้นของยา ramucirumab จะถึงระดับคงที่ (steady state) โดยมีค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 5.4 ลิตร ยังไม่มีการศึกษามเมตาบอลิซึมของยา สารแอนติบอดีจะถูกกำจัดโดยกระบวนการสลาย (catabolism) เป็นหลัก ค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายมีค่าเท่ากับ 0.015

ลิตรต่อชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ($t_{1/2}$) เท่ากับ 14 วัน ยังไม่มีการศึกษาวิจัยอย่างเป็นทางการที่ประเมินความบกพร่องในการทำงานของตับ และไต ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ramucirumab นอกจากนี้ตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดการยา ramucirumab¹⁰

ปฏิกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ramucirumab กับยา paclitaxel, docetaxel, irinotecan (หรือเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของยา irinotecan, SN-38) ที่ให้ร่วมกัน¹⁰

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา ramucirumab ร่วมกับ erlotinib ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เนื่องจากมีแนวคิดในการให้ยาโดยยับยั้ง 2 กระบวนการ โดยยับยั้งทั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) และ VEGFRs¹¹ และมีการศึกษาแบบ double-blind phase III ของ Nakagawa K และคณะ¹² ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยทั้งหมด 450 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะลุกลามเฉพาะที่ โดยผู้ป่วยถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการรักษาด้วย ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ placebo ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน ให้จนกว่าจะมีการรุดหน้าของโรค จากผลการศึกษา

พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ramucirumab ร่วมกับ erlotinib มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค 19.4 เดือน ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ erlotinib ซึ่งมีค่า 12.4 เดือน (hazard ratio เท่ากับ 0.59, 95% CI: 0.46-0.76, $P<0.001$) และได้รับการขึ้นทะเบียนให้เป็นแนวทางการรักษาลำดับแรก (first-line therapy) ที่สหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020 แต่ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ในประเทศไทย

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) จะให้ ramucirumab ร่วมกับ docetaxel รอบของการให้ยาจะให้ทุก 21 วัน โดยให้ ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนการให้ยา docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จากการศึกษาทางคลินิกของ Garon EB และคณะ⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind phase III โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยทั้งหมด 1253 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบบ squamous และ non-squamous ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มีการรุดหน้าของโรคในระหว่างหรือหลังการรักษาด้วยยาที่มีส่วนประกอบของ platinum อย่างน้อย 1 ชนิด โดยผู้ป่วยถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการรักษาด้วย ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ placebo ร่วมกับ docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ

docetaxel มีระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel (hazard ratio เท่ากับ 0.857, 95% CI: 0.751-0.979, $P=0.0024$) กลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) 10.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ร่วมกับ docetaxel เท่ากับ 9.1 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (progression free survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel (hazard ratio เท่ากับ 0.762, 95% CI: 0.677-0.859, $P<0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (median progression free survival) 4.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ร่วมกับ docetaxel เท่ากับ 3.0 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) ร้อยละ 22.9 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel พบร้อยละ 13.6 ($P<0.01$) การวิเคราะห์ด้านคุณภาพชีวิตโดยการประเมินคะแนนของมะเร็งปอด (Lung Cancer Symptom Scale; LCSS) พบว่าระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาจนกระทั่งผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงของทั้งสองกลุ่มนั้นมีค่าไม่แตกต่างกัน

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบ บ่อยที่สุดจากการรักษาด้วยยา ramucirumab เมื่อให้ เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อเซลล์ ได้แก่ มีแผลพุพองในทางเดินอาหาร มีภาวะ เลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และมีภาวะ หลอดเลือดแดงอุดตัน สำหรับอาการข้างเคียงที่พบ บ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือด

กำเอาไหล ท้องเสีย และภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ จากการทดลองทางคลินิก phase III^{10,13} ในผู้ป่วย ผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ที่ถูกสุ่มให้ ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel หรือ ได้รับ ยา placebo ร่วมกับ ยา docetaxel พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานพบมากกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา

กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ramucirumab ร่วมกับ docetaxel		placebo ร่วมกับ docetaxel	
		ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ
		ความรุนแรง (ร้อยละ)	รุนแรง 3-4 (ร้อยละ)	ความรุนแรง (ร้อยละ)	รุนแรง 3-4 (ร้อยละ)
ความผิดปกติ ทั่วไป	ความดันโลหิตสูง	10.5	5.6	4.9	2.1
	เลือดกำเอาไหล	18.5	0.3	6.5	0.52
	ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ	23.3	4.3	12.9	1.6
	อ่อนล้า / อ่อนแรง	54.7	14.0	50.0	10.5
	เยื่ออักเสบ	16.1	2.9	7.0	0.5
	มือเท้าบวม	16.3	0	8.6	0.3
ความผิดปกติ ของระบบเลือด	ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำ	55.3	48.8	46.0	39.8
	ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข	15.9	15.9	10.0	10.0
	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	13.4	2.9	5.2	0.6
	ความดันโลหิตสูง	10.8	5.6	4.9	2.1
ความผิดปกติ ของหลอดเลือด					

ข้อบ่งใช้¹⁰

Ramucirumab มีข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียน ดังนี้

- Ramucirumab ร่วมกับ docetaxel ใช้รักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย (locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum
- Ramucirumab ร่วมกับ paclitaxel ใช้รักษามะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลาม (advanced gastric cancer) หรือโรคมะเร็งรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum หรือกลุ่ม fluoropyrimidine
- Ramucirumab ใช้เป็นยาเดี่ยว ใช้รักษามะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลาม (advanced gastric cancer) หรือโรคมะเร็งรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum หรือกลุ่ม fluoropyrimidine สำหรับผู้ที่ไม่เหมาะกับการใช้ยา ramucirumab ร่วมกับ paclitaxel
- Ramucirumab ร่วมกับยาสูตร FOLFIRI ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ที่มีการรุกรานของโรกระหว่างหรือหลังได้รับการ

รักษาครั้งแรกด้วยยา bevacizumab, oxaliplatin และ fluoropyrimidine

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

สำหรับแนวทางการรักษาลำดับแรก ให้ยา ramucirumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรกให้ ramucirumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับยา docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร ทุก 21 วัน

Ramucirumab เป็นสารละลายเข้มข้นก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำต้องนำมาผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% ปริมาตร 250 ml ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับสารละลายเท่ากับ 250 ml โดยเมื่อคำนวณยา ramucirumab ที่ต้องใช้ได้แล้ว ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีดความเข้มข้น 0.9% ออกจากภาชนะบรรจุตามปริมาตรที่คำนวณได้ จากนั้นดูดยา ramucirumab ตามปริมาตรที่คำนวณได้ ไปใส่ในภาชนะบรรจุสารละลายด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับไปมาเบา ๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกันโดยระมัดระวังการเกิดฟอง และห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ ในส่วนของการบริหารยานั้น ต้องบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรอง

ในสายชนิดที่จับกับ โปรตีน น้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.22 ไมโครเมตร¹⁰

ก่อนเริ่มให้ยา ramucirumab ควรให้ยาากลุ่ม histamine H1 antagonist เช่น diphenhydramine เป็นยานำก่อนที่จะหยดยาเข้าทางหลอดเลือด หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือด (infusion reaction) ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 ต้องมีการให้ยาากลุ่ม histamine H1 antagonist เป็นยานำก่อนที่จะหยดยาเข้าทางหลอดเลือดในครั้งต่อ ๆ ไปทุกครั้ง แต่หากผู้ป่วยเกิด infusion reaction ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 เป็นครั้งที่ 2 ควรให้ยา dexamethasone หรือ เทียบเท่าแก่ผู้ป่วย จากนั้น ก่อนที่จะหยดยา ramucirumab เข้าหลอดเลือดในครั้งต่อไปควรให้ยา histamine H1 antagonist ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ dexamethasone และ paracetamol อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 60 นาที ห้ามให้ยาโดยวิธี IV push หรือ bolus ในระหว่างที่บริหารยา

การปรับขนาดยา ramucirumab

หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือด (infusion reaction) เล็กน้อยหรือปานกลาง (ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2) ควรลดอัตราเร็วในการหยดยาลงร้อยละ 50 ตลอดช่วงของการให้ยาเข้าหลอดเลือด และในครั้งต่อ ๆ ไป แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาแบบรุนแรง (ระดับความรุนแรง 3 หรือ 4) ให้หยุดบริหารยา และเลิกใช้ยาอย่างถาวร เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยอาการหนึ่งคือ ความดันโลหิตสูง ดังนั้นก่อนที่จะให้ยาในแต่ละครั้งจึงควร

ติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยและให้การรักษาตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก ในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรงควรหยุดยา ramucirumab ชั่วคราวจนกว่าจะควบคุมความดันโลหิตได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางการแพทย์ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยยาลดความดัน ควรหยุดยา ramucirumab อย่างถาวร นอกจากนั้นควรติดตามภาวะโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยในระหว่างการรักษาว่าเพิ่มขึ้นหรือแย่ง หากผู้ป่วยมีระดับโปรตีนมากกว่า 3 กรัมในการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือมีกลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome) ควรหยุดยาอย่างถาวร นอกจากนั้นแล้วควรหยุดยาอย่างถาวรในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันอย่างรุนแรง แผลทะลุในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 และมีแผลชอนทะลุที่เกิดขึ้นเอง¹⁰

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

ramucirumab มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยานี้หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้¹⁰

การใช้ยาในเด็ก

จากการสืบค้นยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาของ Sakaguchi T และคณะ¹³ พบว่าการให้ยา ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี สามารถให้ยาได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเมื่อให้ร่วมกับ

pegylated-granulocyte-colony stimulating factor (PEG-G-CSF) จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการใช้ยา ramucirumab ในสตรีมีครรภ์ และการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองมีข้อมูลไม่เพียงพอต่อความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่เป็นสิ่งที่สำคัญต่อการตั้งครรภ์และการพัฒนาของทารกในครรภ์ การยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่จึงอาจมีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์และการพัฒนาของทารกในครรภ์ได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างได้รับยา ramucirumab ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา ramucirumab และภายใน 3 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย และยังไม่ทราบว่า ramucirumab ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ แต่แนะนำให้หยุดให้นมลูกระหว่างได้รับยานี้และต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทดสอบฤทธิ์ก่อมะเร็ง และความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมในสัตว์ทดลอง แต่เมื่อให้ยาซ้ำในลิงแสมพบอาการกรวยไตอักเสบ กระดูกมีการหนาขึ้นและมีกระบวนการสร้างกระดูกที่ผิดปกติของแผ่นปิดกระดูก และในลิงแสมเพศเมียพบน้ำหนักของไข่และมดลูกลดลง¹⁰

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

การทดลองทางเภสัชจลนศาสตร์คลินิกไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงรุนแรง¹⁰

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

จากการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับรุนแรง และไม่มีข้อมูลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง¹⁰

สรุป

Ramucirumab เป็น fully human IgG 1 monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เจาะจงในการจับกับ VEGFR-2 จึงไปขัดขวางการจับของ VEGF กับตัวรับดังกล่าว ทำให้ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แนวทางการเลือกใช้ยาลำดับแรกคือให้ร่วมกับ erlotinib พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรกเมื่อให้ ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel พบว่าระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม ระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค อัตราการตอบสนองโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ผลทะลุในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือดกำเดาไหล ท้องเสีย และภาวะ

เยื่อช่องปากอักเสบ ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง นอกจากนี้ยา เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดยา ramucirumab ออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในอนาคตมีแนวโน้มที่จะใช้ยามุ่งเป้ามากขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งได้ โดยเฉพาะเจาะจง ยิ่งไปกว่านั้นการพัฒนาด้านความรู้ด้านอณูชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) ที่เพิ่มมากขึ้นจะส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง และช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตได้ยาวนานมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2562.
3. NCCN guidelines for patients® Lung cancer screening 2020. Available from: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung_screening-patient.pdf. Accessed May 8, 2020.
4. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-6.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, 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;10:1243-60.
6. ดังชีวัน ดินนังวัฒนะ. Targeted therapy in Gynecologic malignancy. Available from: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=985:targeted-therapy-in-gynecologic-malignancy&catid=45:topic-review&Itemid=561. Accessed May 8, 2020.
7. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;10:780-7
8. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
9. Ramucirumab. Available from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05578>. Accessed May 8, 2020.
10. Cyramza® (ramucirumab) [package insert] Thailand, Eli Lilly Asia Inc., 2016.
11. Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007;8(suppl 2):S79-85.
12. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Aix SP, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in

patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 20:1655-69.

13. Sakaguchi T, Furuya N, Ito K, Hida N, Morikawa K, Komase Y, et al. The efficacy and safety of ramucirumab plus docetaxel in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer* 2020;11:1155-65.