

การศึกษาสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

พิชญจิรา สวงบุญพงษ์¹, มานิตย์ แซ่เตียว^{1*}, นนทิกุล ผาสุขมูล³, ชญานิศ บุญช่วย²,
ชนกนันท์ พิมพทอง², ศรัณย์ กิจศรัณย์⁴, จิตรลดา จึงสมาน⁴

¹ว.ภ.(เภสัชบำบัด), ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

²นักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

³กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อ.เมือง จ.อุบลราชธานี 34000

⁴กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อ.เมือง จ.อุบลราชธานี 34000

*ติดต่อผู้พิมพ์: มานิตย์ แซ่เตียว คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

โทร 045-353621 อีเมล: manits@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

การศึกษาความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

พิชญจิรา สวงบุญพงษ์¹, มานิตย์ แซ่เตียว^{1*}, นนทิกุล ผาสุขมูล³, ชญานิศ บุญช่วย², ชนกนันท์ พิมพทอง², ศรัณย์ กิจศรัณย์⁴, จิตรลดา จึงสมาน⁴

ว.เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(3) : 39-49

รับบทความ: 8 เมษายน 2565

แก้ไขบทความ: 27 พฤษภาคม 2565

ตอบรับ: 25 สิงหาคม 2565

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูง การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ปัจจัยที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดคือความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัด (relative dose intensity; RDI) การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินมัธยฐานของสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัด (median RDI) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2560 วิเคราะห์มัธยฐานของสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดด้วยสถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate; OS) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 (high relative dose intensity; high-RDI) กับสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดน้อยกว่าร้อยละ 80 (low relative dose intensity; low-RDI) ด้วยสถิติ Log-rank test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดกับผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบเลือด ด้วยสถิติ Simple linear regression วิเคราะห์ผลด้วย SPSS statistics version 26.0 ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 90 คน เป็นเพศชายร้อยละ 56.7 มีอายุเฉลี่ย 61.12 ปี และร้อยละ 73.4 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดเป็นมะเร็งระยะต้น พบ median RDI เท่ากับ ร้อยละ 81.32± 24.79 และร้อยละ 53.33 ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม high-RDI นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ high-RDI มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีมากกว่ากลุ่ม low-RDI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 97.87 และ 78.94 ตามลำดับ, $p < 0.001$) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง RDI ที่เพิ่มขึ้นต่อการลดลงของค่าทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา สรุปอภิปราย: ผลการศึกษานี้พบว่า median RDI ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นร้อยละ 81.32 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย high-RDI สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยไม่เพิ่มการเกิดพิษต่อระบบเลือด

คำสำคัญ: สัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัด, มะเร็งลำไส้ใหญ่, ยาเคมีบำบัด, อัตราการรอดชีวิต

A study of chemotherapy relative dose intensity in colon cancer patients at Sunpasitthiprasong hospital

Phitjira Sanguanboonyaphong¹, Manit Saeteaw^{1*}, Nonthikun Pasukmoon³, Chayanis Boonchuay²,
Chanoknan Pimthong², Saran Kitsaran⁴, Jitlada Juengsamarn⁴

¹ BCP, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchatani University 34190

² Pharmacy students, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchatani University 34190

³Department of Pharmacy, Sunpasitthiprasong hospital, Ubonratchatnani, 34000

⁴Department of Medicine , Sunpasitthiprasong hospital, Ubonratchatnani, 34000

*Corresponding author: Manit Saeteaw, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchatani University 34190

Tel: 045-353621 E-mail:manit.s@ubu.ac.th

Abstract

A study of chemotherapy relative dose intensity in colon cancer patients at Sunpasitthiprasong hospital

Phitjira Sanguanboonyaphong¹, Manit Saeteaw^{1*}, Nonthikun Pasukmoon³, Chayanis Boonchuay², Chanoknan Pimthong², Saran Kitsaran⁴,
Jitlada Juengsamarn⁴

IJPS, 2022; 18(3) : 39-49

Received: 8 April 2022

Revised: 27 June 2022

Accepted: 25 August 2022

Colon cancer has a high incidence and mortality. Chemotherapy has been shown to increase response rate and survival. Relative dose intensity (RDI) is an important factor to determine chemotherapy efficacy. This research was aimed to evaluate the median of relative dose intensity (median RDI) in colon cancer patients who received chemotherapy. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted in colon cancer patients who received chemotherapy at Sunpasitthiprasong hospital during January 1st, 2017 – December 31st, 2017. Descriptive statistics were applied to report a median RDI. Overall survival rate (OS) among patients who received high relative dose intensity greater than or equal to 80% (high-RDI) versus low relative dose intensity less than 80% (low-RDI) were compared using log-rank test. Simple linear regression was performed to analyze a relationship between RDI and hematologic parameters. SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for all statistical analysis and data management. **Results:** Ninety colon cancer patients were enrolled. Majority of patients were male (56.7%) with mean age at diagnosis of 61.12 ± 12.42 years old. of which 73.4% of patients were at early stage of colon cancer. A median RDI of chemotherapy was 81.32%± 24.79. Of which 53.33 of patients were at high-RDI group. A significant improvement of 1-year OS was seen in patients who were treated with high-RDI (97.87% vs 78.94%, p<0.001). A relationship between high RDI and hematologic suppression were not detected. **Conclusion:** This study demonstrated that a median RDI was 81.32% among colon cancer patients being treat at Sunpasitthiprasong hospital. Chemotherapy with high-RDI improved overall survival rate without increasing of hematologic toxicities.

Keywords: Relative dose intensity, colon cancer, chemotherapy, survival rate

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบอุบัติการณ์เป็นอันดับ 4 และมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตเป็นอันดับ 5 ของโลก สำหรับประเทศไทยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงพบมากเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และ อันดับ 2 ในเพศหญิง (National cancer institute, 2021) และมีผู้ป่วยที่รายใหม่ที่ได้รับวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงร้อยละ 12.98 (National cancer institute, 2020) จากข้อมูลสถิติของกระทรวงสาธารณสุข (Health Administration Division, 2019) พบอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2558 ถึง 2562 ร้อยละ 33.33 การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่จะใช้การผ่าตัดร่วมกับให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (National comprehensive cancer network, 2021) โดยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrent rate) ได้ร้อยละ 20 เพิ่มระยะเวลาปลอดโรค (disease

free survival; DFS) ได้ร้อยละ 73 นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate; RR) ได้ร้อยละ 30 และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการดำเนินไปของโรค (progression-free survival; PFS) จาก 6.2 เดือนเป็น 9 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเดียว (Andre *et al.*, 2004; de Gramont, *et al.*, 2000) ปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด คือ สัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัด (relative dose intensity; RDI) ซึ่งเป็นอัตราส่วนของความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับจริง (delivered dose intensity) หรือขนาดยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับจริงตลอดระยะเวลาการรักษาต่อขนาดยาเคมีบำบัดมาตรฐาน แสดงผลในหน่วยร้อยละ (Alberto P, 1995; Nakayama G *et al.*, 2014) สูตรคำนวณ RDI ดังแสดง

$$\text{สัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัด (Relative dose intensity; RDI)} = \frac{\text{ความเข้มของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับจริง (mg/m}^2\text{/week) X 100}}{\text{ความเข้มของยาเคมีบำบัดมาตรฐาน (mg/m}^2\text{/week)}}$$

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้พบว่ากลุ่มที่ได้ RDI มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 (high relative dose intensity; high-RDI) สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา FOLFOX ได้ร้อยละ 39 (Nielson, *et al.*, 2021) จากการศึกษา RDI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (Nakayama G *et al.*, 2014; Aspinall SL *et al.*, 2015; Blazevic I *et al.*, 2020) พบว่า median RDI อยู่ระหว่างร้อยละ 78.3 – 82.3 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ high RDI มี RR ร้อยละ 47 มี DFS ที่ 3 ปี ร้อยละ 66.1 และ มี PFS ที่ 6 เดือน ร้อยละ 52 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ low RDI ที่มี RR ร้อยละ 33 มี DFS ที่ 3 ปี ร้อยละ 52.7 และมี PFS ที่ 6 เดือน ร้อยละ 36 ตามลำดับ (de Gramont A *et al.*, 1997; Maindrault-Goebel F *et al.*, 2000; Nakayama G *et al.*, 2014; Aspinall SL *et al.*, 2015) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ high-RDI มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate; OS) 26.7 ถึง 64 สัปดาห์ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ low-RDI เท่ากับ 12.9 ถึง 56.8 สัปดาห์อย่างนัยสำคัญทางสถิติ (de Gramont A *et al.*, 1997; Maindrault-Goebel F *et al.*, 2000; Nakayama G *et al.*, 2014) ในด้านความปลอดภัยข้อมูลจากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ high RDI และ low RDI มีอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดต่อความเป็นพิษต่อระบบเลือด (hematologic toxicity) ไม่แตกต่างกัน (Maindrault-Goebel F *et al.*, 2000; Jie Y *et al.*, 2017)

อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนใหญ่จะทำการศึกษาที่จำเพาะกับระยะของโรคมะเร็งโดยแบ่งเป็นระยะต้น หรือระยะแพร่กระจาย หรือจำเพาะกับสูตรยาเคมีบำบัด นอกจากนี้การศึกษาในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบติดตามย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2560 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ทุกระยะที่เริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2560 เกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่

ไม่มีข้อมูลขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) วัตถุประสงค์หลัก (primary outcome) เพื่อศึกษาค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานของสัดส่วนความเข้มข้นสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัด (RDI) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และวัตถุประสงค์รอง (secondary outcome) ของการศึกษา คือ เพื่อเปรียบเทียบ DFS PFS และ OS ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระหว่างกลุ่ม high-RDI ที่ได้รับยาเคมีบำบัดในสัดส่วนความเข้มข้นสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 หรือ กลุ่ม low-RDI ที่ได้รับยาเคมีบำบัดในสัดส่วนความเข้มข้นสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัดน้อยกว่าร้อยละ 80 เปรียบเทียบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงต่อระบบเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับ high-RDI กับ low-RDI ประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง RDI กับการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างได้จากการคำนวณด้วยสูตรสถิติเชิงพรรณนาที่มีประชากรจำกัดและอาศัยข้อมูลจากการศึกษาของ Aspinall SL และคณะ (Aspinall SL *et al.*, 2015) ที่พบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ RDI ร้อยละ 76.50 $\pm$ 35.56 กำหนดช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และระดับความคลาดเคลื่อนที่ร้อยละ 5 ประเมินการขนาดกลุ่มตัวอย่างได้ 90 คน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงประชากรศาสตร์ใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติจะรายงานในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติจะรายงานใน

รูปแบบ ค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter quartile range: IQR) เปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ด้วยสถิติ log rank test รายงานผลในรูปแบบของ Kaplan-Meier curve โดยกำหนดวันสุดท้ายในการติดตามผลการรักษา (index date) เป็นวันที่ 5 มกราคม 2565 เปรียบเทียบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงทางระบบเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับ high-RDI กับ low-RDI ด้วยสถิติ independent t-test สำหรับข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และสถิติ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง median RDI กับการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาด้วยสถิติ simple linear regression วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS statistics version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) การวิจัยนี้ได้ผ่านการขอรับพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี รหัสโครงการ 057/64R

ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 90 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 56.70 อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง 61.12 $\pm$ 12.42 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 ร้อยละ 27.78 ระยะที่ 3 ร้อยละ 45.56 และ ระยะที่ 4 ร้อยละ 26.66 ผู้ป่วยร้อยละ 58.89 มี ECOG 0 ข้อมูลด้านคุณลักษณะความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะ	ผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 90 คน)	High RDI (จำนวน 48 คน)	Low RDI (จำนวน 42 คน)	P
Gender; N(%)				
Female	39 (43.30)	14 (29.20)	25 (59.52)	0.004
Male	51 (56.70)	34 (70.83)	17 (40.47)	
Age (year)	61.12 (12.42) [†]	60.88 (11.88) [†]	61.40 (13.14) [†]	0.84**
BSA (m ²)	1.51 (0.18) [‡]	1.54 (0.17) [†]	1.47 (0.18) [†]	0.045**
Weight (kg)	52.08 (10.45) [†]	54.00 (20.00) [‡]	50.50 (11.00) [‡]	0.089***
Height (cm)	158 (15.00) [‡]	160.00 (10.00) [‡]	155.00 (10.00) [‡]	0.026***
Staging; N (%)				
II	25 (27.78)	19 (39.58)	6 (14.28)	0.008
III	41 (45.56)	27 (56.25)	14 (33.33)	0.029
IV	24 (26.66)	2 (4.17)	22 (52.39)	<0.001

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ลักษณะ	ผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 90 คน)	High RDI (จำนวน 48 คน)	Low RDI (จำนวน 42 คน)	P
ECOG; N (%)				
0	53 (58.89)	31 (64.58)	22 (52.38)	0.240
1	34 (37.77)	16 (33.33)	18 (42.86)	0.353
2	1 (1.11)	0	1 (2.38)	0.467*
3	2 (2.23)	1 (2.09)	1 (2.38)	1.000*
Hemoglobin (g/dl)	10.80 (2.73) [‡]	10.75 (2.70) [‡]	10.95 (2.60) [‡]	0.336***
White blood cell (cell/mm ³)	7,735 (2628.00) [‡]	8,085 (2768) [‡]	7,610 (3610) [‡]	0.768***
Absolute neutrophil count (cell/mm ³)	4,416.30 (2512.02) [‡]	4,441.10 (2262.80) [‡]	4,416.30 (3047.15) [‡]	0.487***
Platelet (cell/mm ³)	350,444.44 (103650.00) [‡]	352,625.00 (104,931.72) [‡]	347,952.38 (103,378.76) [‡]	0.832**

หมายเหตุ † mean (SD), ‡ median (IQR), *ทดสอบโดยใช้สถิติ Fisher's Exact, **ทดสอบโดยใช้สถิติ Independent T-test, ***ทดสอบโดยใช้สถิติ Mann-Whitney, SD; Standard deviation, IQR; Interquartile range, RDI; Relative Dose Intensity

มัธยฐานของสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (median RDI) เท่ากับร้อยละ 81.32 ± 24.79 แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่ม high-RDI จำนวน 48 คน (ร้อยละ 53.33) และผู้ป่วยกลุ่ม low-RDI 42 คน (ร้อยละ 46.67) median RDI เมื่อพิจารณาตามสูตรการรักษา พบว่าสูตร Mayo (5-fluorouracil/leucovorin นาน 5 วัน บริหารยาทุก 4 สัปดาห์) ร้อยละ 71.20 สูตร FOLFOX-4 ร้อยละ 74.69 สูตร mFOLFOX-6 ร้อยละ 88.63 สูตร XELOX ร้อยละ 86.56 ยา capecitabine 54.74 ร้อยละ และยา tegafur-uracil ร้อยละ 95.34 (ตารางที่ 2)

ระยะปลอดเหตุการณ์ในการศึกษารั้งนี้ทำการวิเคราะห์ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 85 คน เนื่องจากผู้ป่วย 5 รายเป็นชาวต่างชาติ ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม high-RDI และ low-RDI พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (1 year OS) ในกลุ่ม high-RDI ร้อยละ 97.87 มากกว่ากลุ่ม low-RDI ซึ่งมีเพียงร้อยละ 78.94 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.25 95%CI 0.14-0.46; P<0.001) (รูปที่ 1A) อัตราการรอดชีวิตตามระยะของโรคของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้น (ระยะที่ II - III) พบ 1 year OS ในกลุ่ม high-RDI ร้อยละ 97.78 มากกว่ากลุ่ม low-RDI ร้อยละ 83.33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(Hazard ratio 0.40 95%CI 0.18-0.88; P=0.019) (รูปที่ 1B) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (รูปที่ 1C) อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (DFS) ในกลุ่มตัวอย่างมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นจำนวน 66 คน พบอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค ในกลุ่ม high-RDI มากกว่ากลุ่ม low-RDI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.29 95%CI 0.12-0.71; P=0.04) โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 1 ปี และ 2 ปี ในกลุ่ม high-RDI ร้อยละ 84.78 และร้อยละ 82.61 ส่วนกลุ่ม low-RDI มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 1 ปี และ 2 ปี ร้อยละ 85.00 และร้อยละ 60.00 ตามลำดับ (รูปที่ 1D) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการดำเนินไปของโรค (PFS) (รูปที่ 1E)

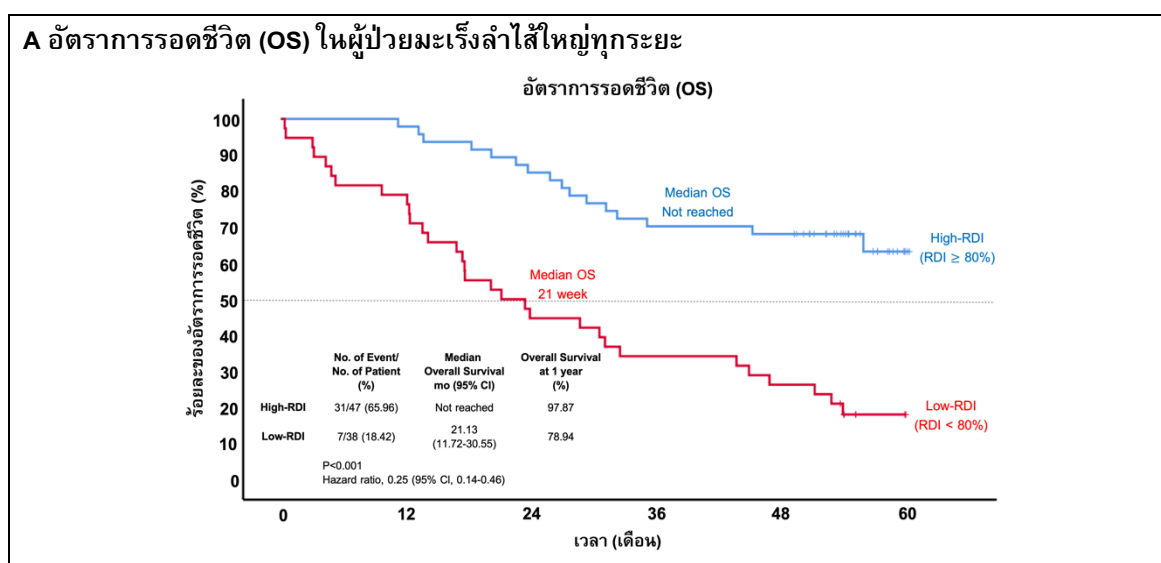
ผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา (change in hematologic parameters) ระหว่างกลุ่ม high-RDI และ low-RDI ไม่พบความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบิน (P=0.110) ระดับเม็ดเลือดขาว (P=0.358) ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ (P=0.411) และระดับเกล็ดเลือด (P=0.462) ดังตารางที่ 3 นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง median RDI กับการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา (P>0.05) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 สัดส่วนความเข้มข้นสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัด

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 90 คน)	MAYO (จำนวน 19 คน)	FOLFOX4 (จำนวน 36 คน)	mFOLFOX6 (จำนวน 3 คน)	XELOX (จำนวน 9 คน)	Capecitabine (จำนวน 1 คน)	UFT (จำนวน 22 คน)
Early stage; n (%)	66 (73.33)	11 (57.9)	24 (66.7)	1 (33.3)	7 (77.8)	1 (100)	22 (100)
Advanced stage; n (%)	24 (26.67)	8 (42.1)	12 (33.3)	2 (66.7)	2 (22.2)	0	0
Median RDI (%)	81.32 (24.79) [‡]	71.20 (42.89) [‡]	74.69 (19.92) [‡]	88.63	86.56 (24.78) [‡]	54.74	95.34 (11.69) [‡]
Average RDI (%)	75.19 (23.6) [†]	60.22 (29.48) [†]	70.67 (20.36) [†]	85.21 (10.96) [†]	81.30 (16.91) [†]	54.74	92.59 (14.12) [†]
High RDI; n (%)	48 (53.33)	6 (31.57)	15 (41.66)	2 (66.67)	6 (66.67)	0	19 (86.36)
Low RDI; n (%)	42 (46.67)	13 (68.43)	21 (58.34)	1 (33.33)	3 (33.33)	1 (100.00)	3 (13.64)

หมายเหตุ † mean (SD), ‡ median (IQR), SD; Standard deviation, IQR; Interquartile range, RDI; Relative Dose Intensity

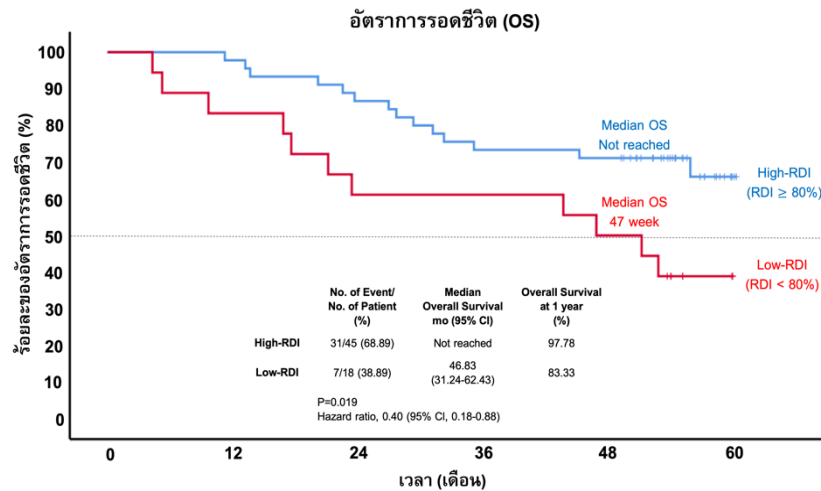
MAYO: 5-FU 425 mg/m²/d iv bolus d1-5, Leucovorin 20-25 mg/m²/d iv bolus d1-5 Q4w x 6 cycles; **FOLFOX4:** 5-FU 400 mg/m² iv bolus and then 600 mg/m² iv over 22 hrs, d1 and d2, Leucovorin 200 mg/m² iv over 2 hrs before 5-FU, d1 and d2, Oxaliplatin 85 mg/m² iv d1 Q2w x 12 cycles; **Modified FOLFOX6 (mFOLFOX6):** 5-FU 400 mg/m² iv bolus d1 followed by 2400 mg/m² iv over 46 hrs, Leucovorin 400 mg/m² iv over 2 hrs before 5-FU d1, Oxaliplatin 85 mg/m² iv d1 Q2w x 12 cycles; **XELOX:** Capecitabine 1000 mg/m² po bid x 14 days, Oxaliplatin 130 mg/m² iv over 2 hrs d1 Q3w x 8 cycles; **Capecitabine:** Capecitabine 1,250 mg/m² po bid x 14 days Q3w x 8 cycles; **UFT:** Tegafur-uracil 300 mg/m²/d and Leucovorin 75 mg/m²/d for 28 days Q5w x 5 cycles



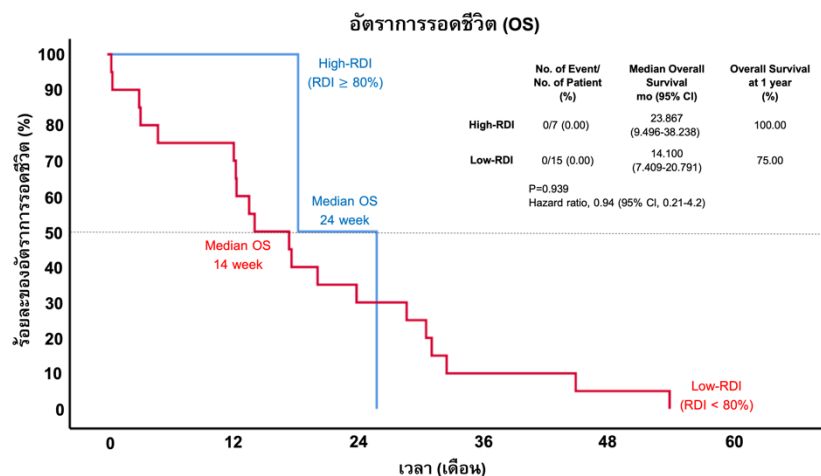
รูปที่ 1 (A) ข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)



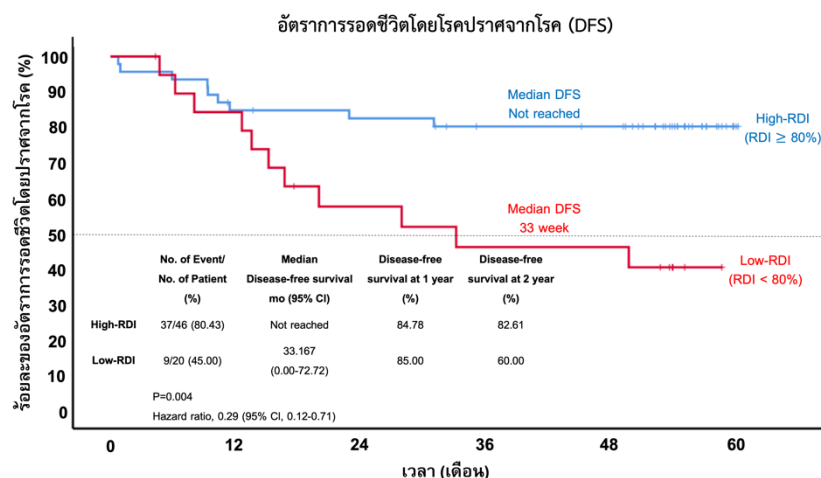
B อัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้น (early stage)



C อัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (advanced stage)

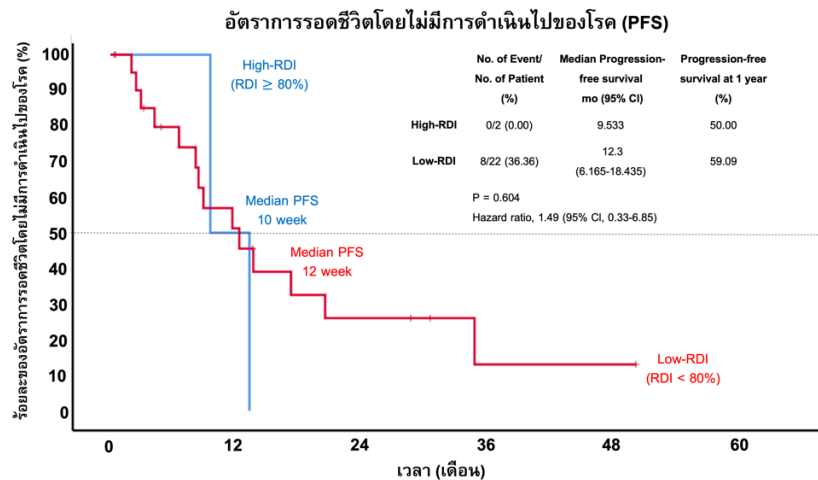


D อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (DFS)



รูปที่ 1 (B, C, D) ข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)

E อัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการดำเนินไปของโรค (PFS)



รูปที่ 1 (E) ข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงผลทางระบบเลือด

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (จำนวน 90 คน)	High RDI (จำนวน 48 คน)	Low RDI (จำนวน 42 คน)	P
Change in hemoglobin	0.10 (1.10) [‡]	0.00 (0.60) [‡]	0.60 (1.58) [‡]	0.110***
Change in white blood cell	2,270 (2,620) [‡]	2,065 (2,425) [‡]	2,310 (2,727.50) [‡]	0.358***
Change in absolute neutrophil count	2,081.90 (2,384.85) [‡]	1,771.20 (2,343.07) [‡]	2,252.80 (3,111.10) [‡]	0.411***
Change in platelet	153,000 (139,500) [‡]	168,479.17 (97,607.99) [‡]	152,952.38 (101,493.23) [‡]	0.462**

หมายเหตุ † mean (SD), ‡ median (IQR), ***ทดสอบโดยใช้สถิติ Mann-Whitney

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดต่อการเปลี่ยนแปลงผลทางระบบเลือด

ข้อมูล	R-square	Unstandardized coefficient (B)	P	95% CI
Hemoglobin decline	0.034	-0.01	0.082	-0.001, 0.021
White blood cell decline	0.022	-15.060	0.163	-6.236, 36
Absolute neutrophil count decline	0.020	-11.789	0.184	-5.703, 29
Platelet decline	0.039	825.02	0.064	-1698, 48

หมายเหตุ Independent variable: RDI, RDI; relative dose intensity, OS; overall survival, CI; confident interval



อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 90 คน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 56.70) อายุเฉลี่ย คือ 61.12 ± 12.42 ปี ปี สอดคล้องกับข้อมูลสถิติสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National cancer institute, 2021) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงและผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhou M และคณะ (Zhou M *et al.*, 2021) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 54 เป็นเพศชายและมีอายุเฉลี่ยที่พบได้มาก คือ ช่วงอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จากการศึกษาพบว่า median RDI เท่ากับร้อยละ 81.32 ± 24.79 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nakayama G และคณะ (Nakayama G *et al.*, 2014) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายพบว่า median RDI เท่ากับร้อยละ 79.53 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Blazevic I และคณะ พบ median RDI เท่ากับร้อยละ 78.3 (Blazevic I *et al.*, 2020) นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Aspinall SL และคณะ การศึกษาของ Lakkunarajah S และคณะ (Aspinall SL *et al.*, 2015; Lakkunarajah S *et al.*, 2021) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นพบ median RDI อยู่ในช่วงร้อยละ 80 ถึง ร้อยละ 82.3

จากการศึกษาของ Bylsma LC และคณะ (Bylsma LC *et al.*, 2020) เป็นการศึกษาวิเคราะห์หัตถ์ภิมานซึ่งทำการศึกษาค่าผลของ RDI ต่อ OS ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก่อนผลพบว่าการที่ RDI น้อยกว่าร้อยละ 80 จะมีอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่าร้อยละ 39 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ RDI มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 อย่างนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.39; 95% CI: 1.03-1.89) นอกจากนี้การศึกษาของ Aspinall SL และคณะ Jie Y และคณะ และ Nakayama G และคณะ ทำการศึกษาอัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทุกระยะโรคผลพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ high-RDI มี OS สูงกว่ากลุ่ม low-RDI (Aspinall SL *et al.*, 2015; Jie Y *et al.*, 2017; Nakayama G *et al.*, 2014) ซึ่งสอดคล้องกับผลของการศึกษานี้ที่พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ high-RDI มี 1 year OS สูงกว่ากลุ่มที่ได้ low-RDI อย่างนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio (HR) 0.25; 95% confidence interval (CI) 0.14-0.46; $P < 0.001$)

ผลการศึกษานี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่โรคอยู่ในระยะต้นพบว่าการที่ high-RDI มี 1 year DFS สูงกว่ากลุ่มที่

ได้รับ low-RDI อย่างนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.29; 95% CI 0.12-0.71; $P=0.004$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Aspinall SL และคณะ (Aspinall SL *et al.*, 2015) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างของ 1 year PFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ high-RDI และ low-RDI ในผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (HR 1.49; 95% CI 0.33-6.85; $P=0.604$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ de Gramont A และคณะ Maindrault-Goebel F และคณะ และ Blazevic I และคณะ (de Gramont A, 1997; Maindrault-Goebel F, 2000; Blazevic I, 2020) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่ได้รับ high-RDI มี median PFS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ low-RDI อยู่ในช่วง 5 – 8 สัปดาห์อย่างนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเกิดจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่อยู่ในระยะแพร่กระจายในการศึกษานี้มีเพียง 24 คน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 161 ถึง 448 คน ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มได้

การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่มี oxaliplatin เป็นองค์ประกอบเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ oxaliplatin ในสูตรการรักษาผลพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่มีความแตกต่างกัน (HR 0.78; 95%CI 0.44 - 1.39; $P=0.405$) และไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในกลุ่มผู้ป่วยระยะต้น (HR 0.82; 95%CI 0.37 - 1.79; $P=0.616$) และระยะท้าย (HR 2.41; 95%CI 0.95 - 6.04; $P=0.054$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Andre T และคณะ (Andre T, 2009) ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่มี oxaliplatin เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ oxaliplatin จำนวน 2,246 คน พบอัตราการรอดชีวิตที่ 6 ปีไม่แตกต่างกัน (HR 0.84; 95%CI 0.71 – 1.00; $P=0.046$) นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ de Gramont A และคณะ (De Gramont A, 2000) ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะท้ายจำนวน 420 คนพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกัน (median OS 16.2 vs 14.7 เดือน; $P=0.12$)

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ high-RDI หรือ low-RDI ไม่มีความแตกต่างกันซึ่งสอดคล้องกับจากการศึกษาของ de Gramont A และคณะ Maindrault-Goebel F และคณะ และ Blazevic I และคณะ (de Gramont A, 1997; Maindrault-Goebel F, 2000; Blazevic I,

2020) นอกจากนี้การศึกษาครั้งนี้ยังได้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับการลดลงของระดับค่าทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ทั้งการลดลงของฮีโมโกลบิน ($P=0.082$) เม็ดเลือดขาว ($P=0.163$) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ ($P=0.184$) และเกล็ดเลือด ($P=0.064$)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการเนื่องจาก 1) เป็นการศึกษาติดตามย้อนหลังทำให้ข้อมูลผลลัพธ์การศึกษาบางส่วนสูญหายได้แก่ DFS และ PFS โดยในการวิเคราะห์ผลจะใช้ข้อมูลสุดท้ายของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาเป็นข้อมูลที่น่าเชื่อถือทางสถิติ 2) การศึกษานี้ไม่สามารถประเมินความร่วมมือการใช้จ่ายยาเคมีบำบัดที่เป็นรูปแบบรับประทานเนื่องจากการศึกษาติดตามย้อนหลัง เช่น capecitabine และ tegafur uracil การประเมิน RDI ของยากลุ่มนี้ในการศึกษานี้คำนวณจากขนาดยาและระยะเวลาการใช้จ่ายของผู้ป่วยตามใบสั่งยาเท่านั้น การวิเคราะห์ RDI จากยากลุ่มนี้จึงอาจไม่แม่นยำ

การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องในการประเมินความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการประเมินในโรคมะเร็งทั้งระยะต้นและระยะแพร่กระจายโดยไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่อสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งพบว่า median RDI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด คือ ร้อยละ 81.32 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีสัดส่วนความเข้มข้นสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคในผู้ป่วยระยะต้น และไม่เพิ่มการเกิดพิษต่อระบบเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้วิจัยทุกท่าน กลุ่มงานเภสัชกรรม และอายุรแพทย์โรคมะเร็ง โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ที่สนับสนุนให้ความช่วยเหลือในการวิจัยครั้งนี้ รวมถึงเอื้อเฟื้อสถานที่ในการเก็บรวบรวมข้อมูลจนทำให้งานวิจัยนี้บรรลุผลสำเร็จด้วยดี

References

Alberto P. Dose intensity in cancer chemotherapy:

definition, average relative dose intensity and effective dose intensity. *Bull Cancer* 1995; 82(1): 3s-8s.

Andre T, Boni C, Navarro M, *et al.* Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.

Andre T, Boni C, Navarro M, *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.

Aspinall SL, Good CB, Zhao X, *et al.* Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC center* 2015; 15: 62.

Blazevic I, Vaillant W, Basso W, *et al.* Survival and relative dose intensity of 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan in real-life treatment of metastatic colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020; 24(3): 150-156.

Bylsma LC, Nielson CM, Fryzek JP, *et al.* Chemotherapy Relative Dose Intensity, Overall Survival, and Hematologic Toxicity in Solid-Tumor Cancer Patients: A Literature Review and Meta-Analysis. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 32-33.

De Gramont A, Bosset JF, Milan C, *et al.* Randomized Trial Comparing Monthly Low-Dose Leucovorin and Fluorouracil Bolus with Bimonthly High-Dose Leucovorin and Fluorouracil Bolus Plus Continuous Infusion for Advanced Colorectal Cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 808-815.

De Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and Fluorouracil with or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 2938-2947.

Health Administration Division. Public Health Statistics A.D. 2019. Nonthaburi: Ministry of public health; 2019.

Jie Y, Xiaohan Y, Xiaoling Z, *et al.* Impact of dose intensity of first-line chemotherapy on prognosis of patients with metastatic colorectal cancer. *Tumor* 2017; 37(3): 255-261.



- Lakkunarajah S, Breadner DA, Ahang H, *et al.* The Influence of Adjuvant Chemotherapy Dose Intensity on Five-Year Outcomes in Resected Colon Cancer: A Single Centre Retrospective Analysis. *Curr Oncol* 2021; 28: 4031–4041.
- Maindault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, *et al.* Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1477-1483.
- Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, *et al.* The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73(4): 847–855.
- National Cancer Institute. Medical Record and Databased Cancer Unit, 2021; Bangkok, Thailand.
- National Cancer Institute. Medical Record and Databased Cancer Unit, 2020; Bangkok, Thailand.
- National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guideline®) Colon cancer version 2.2021 [internet]. 2021 [cited 2021 Feb 26]. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, *et al.* Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2021; 26: e1609–e1618.
- Zhou M, Thompson TD, Chen VW, *et al.* Impact of relative Dose Intensity of FOLFOX Adjuvant Chemotherapy on Risk of Death Among Stage III Colon Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer* 2021; 1(35): 1-14.