

## การศึกษาอันหลังประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ขนานแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

จักรี พรอรธรพันธ์<sup>1</sup>, บัณฑิต จันทร์สอาด<sup>1</sup>, วิทวัส จิตต์ผิงงาม<sup>2</sup>, ชัยวัฒน์ บุรณชนอากาศ<sup>3</sup>, ขวัญจิต ด่านวิไล<sup>4</sup>

<sup>1</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>2</sup>สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>3</sup>โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

<sup>4</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเคมีบำบัดขนานแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer: mCRC) รวมทั้งความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (relative dose intensity: RDI) ต่อแผนการรักษา (RDI/plan of treatment) และปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีพที่ปราศจากการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression free survival; PFS) และการรอดชีพ (overall survival; OS) **วิธีการวิจัย:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยอายุ  $\geq 18$  ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น mCRC ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่อาจใช้ร่วมกับยามุ่งเป้าเป็นขนานแรก ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ OS, PFS, อัตราการตอบสนอง และอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด ผลลัพธ์รอง ได้แก่ RDI/plan of treatment **ผลการวิจัย:** กลุ่มตัวอย่างจำนวน 114 รายเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วย 15 รายได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 4 รอบจึงไม่ได้รับการวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิผล ดังนั้นมีผู้ป่วยที่ได้รับการวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิผล จำนวน 99 ราย พบว่าค่ามัธยฐาน OS เท่ากับ 22.0 เดือน (95%CI 19.21–24.79) ค่าเฉลี่ย PFS เท่ากับ 8.33 เดือน (95%CI 7.53 – 9.13) ส่วนอัตราการตอบสนองพบว่ามี partial response (PR) ร้อยละ 44.74 การศึกษาวิเคราะห์ผลด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยทุกราย โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยาที่ระดับความรุนแรงใด ๆ ได้แก่ โลหิตจาง (ร้อยละ 36.84) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ (ร้อยละ 32.56) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 30.70) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ (ร้อยละ 48.20) เยื่อบุช่องปากอักเสบ (ร้อยละ 47.40) และอ่อนเพลีย (ร้อยละ 35.10) เป็นต้น RDI/plan of treatment เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 84.55 การศึกษาไม่พบปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับ OS และ PFS สรุป: ผู้ป่วย mCRC ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรกมีค่า OS เท่ากับ 22.0 เดือน PFS เท่ากับ 8.33 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยาที่พบมากที่สุด ได้แก่ โลหิตจาง และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย เช่น ปลายประสาทอักเสบ และเยื่อบุช่องปากอักเสบ เป็นต้น RDI/plan of treatment เฉลี่ยของผู้ป่วย คือ ร้อยละ 84.55

**คำสำคัญ:** ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ยาเคมีบำบัด มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ระยะแพร่กระจาย

รับต้นฉบับ: 16 พ.ค. 2565, ได้รับความคมฉบับปรับปรุง: 20 มิ.ย. 2565, รับลงตีพิมพ์: 23 มิ.ย. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: ขวัญจิต ด่านวิไล ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

E-mail: kwanjit\_03@hotmail.com

## Retrospective Study on Effectiveness and Safety of First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients

Jakkree Porn-attapan<sup>1</sup>, Bundit Jansaard<sup>1</sup>, Wittawat Jitpewngarm<sup>2</sup>, Chaiwat Boranachon-apa<sup>3</sup>, Kwanjit Danwilai<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Science, Naresuan University

<sup>2</sup>Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

<sup>3</sup>Naresuan University Hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

<sup>4</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Naresuan University

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of first-line chemotherapy treatment in patient with metastatic colorectal cancer (mCRC) and relative dose intensity per plan of treatment (RDI/plan of treatment), and to determine factors affecting progressive free survival (PFS) and overall survival (OS). **Methods:** The research was a retrospective study that reviewed medical records and electronic databases during Jan 1, 2012 and Dec 31, 2018. The subjects were those aged  $\geq 18$  years who diagnosed with mCRC and receiving chemotherapy and/or targeted therapy as a first-line treatment. The primary outcomes were OS, PFS, response rate and adverse effects from chemotherapy. The secondary outcome was RDI/plan of treatment. **Results:** Among 114 patients, 15 received chemotherapy less than 4 cycles. As a result, the effectiveness was not assessed in this group of patients. Therefore, there were 99 subjects with the assessment of effectiveness. The median OS was 22.0 months (95%CI 19.21 – 24.79), and median PFS was 8.33 months (95%CI 7.53 – 9.13). The response rate at partial response was found in 44.74% of subjects. All patients were analyzed for safety. Any grades of severity of hematologic toxicities were anemia (35.96%), neutropenia (34.21%) and thrombocytopenia (30.43%). Most common non-hematologic toxicities were peripheral neuropathy (48.2%), oral mucositis (47.4%), and fatigue (35.1%), etc. Mean RDI /plan of treatment was 84.55%. No factors associated with OS and PFS were identified. **Conclusions:** Patients with mCRC receiving chemotherapy as a first-line treatment had a median OS of 22.0 months, and median PFS of 8.33 months. The most common hematologic toxicities were anemia, thrombocytopenia and neutropenia. Common non-hematologic toxicities included peripheral neuropathy and oral mucositis. Mean RDI/plan of treatment was 84.55%.

**Keywords:** effectiveness, safety, chemotherapy, colorectal cancer, metastasis

## บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer; CRC) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในทุกประเทศทั่วโลก พบอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งชนิดนี้สูงเป็นอันดับ 3 เมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ และมีอัตราการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับ 2 ของโลกเมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ (1) จากข้อมูลสถิติ พ.ศ. 2561 ของ Globocan project ภายใต้ International Association of Cancer Registries ร่วมกับ World Health Organization พบว่า ในประเทศไทยมีผู้ป่วย CRC รายใหม่สูงเป็นอันดับ 4 และมีอัตราการเสียชีวิตเป็นอันดับ 5 เมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ (2)

มาตรฐานการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer; mCRC) ตามแนวทางของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้แนะนำการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอยู่ในระยะแพร่กระจาย ได้แก่ 1. สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย oxaliplatin และ 2. สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย irinotecan ทั้งนี้แนวทางการรักษามาตรฐานสากลยังแนะนำให้เพิ่มยามุ่งเป้า (targeted therapy) ร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัด (3,4)

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรกในผู้ป่วย mCRC ที่ประกอบด้วย oxaliplatin เทียบกับ irinotecan พบว่าสูตร FOLFOX มีการรอดชีพ (overall survival; OS) ไม่แตกต่างกับสูตร FOLFIRI (19.1 เดือนเทียบกับ 20.5 เดือน;  $P=0.37$ ) (5) การศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับผลของการลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI ต่อประสิทธิผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาปกติมี OS เท่ากับ 13.0 เดือน เทียบกับผู้ป่วยที่ลดขนาดยา  $\leq$  ร้อยละ 80 เท่ากับ 14.9 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $HR=0.841$ ; 95% CI 0.547-1.294;  $P=0.431$ ) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุของการลดขนาดยา ได้แก่ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 30) ปลายประสาทอักเสบ (ร้อยละ 16) และท้องเสีย (ร้อยละ 14) (6)

การศึกษาเปรียบเทียบสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย oxaliplatin เป็นขนานแรกในผู้ป่วย mCRC ระหว่างสูตร CAPEOX กับ FOLFOX พบว่า ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression-free survival; PFS) ในกลุ่ม CAPEOX เท่ากับ 8 เดือน และใน

FOLFOX เท่ากับ 8.5 เดือน ( $HR 1.04$ ; 97.5%CI 0.93 – 1.16) ส่วน OS ในกลุ่ม CAPEOX เท่ากับ 19.8 เดือน และ FOLFOX เท่ากับ 19.6 เดือน ( $HR 0.99$ ; 97.5%CI, 0.88 – 1.12) กลุ่ม FOLFOX พบอาการไม่พึงประสงค์ใน ความรุนแรงระดับ 3/4 เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ สูงกว่ากลุ่ม CAPEOX แต่พบว่ากลุ่ม CAPEOX พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ ความรุนแรง  $\geq 3$  ได้แก่ ท้องเสียและอาการอักเสบของผิวหนังบริเวณฝ่ามือ-ฝ่าเท้ามากกว่า (7) การศึกษาแบบ retrospective cohort study ที่เปรียบเทียบความเข้มข้นของขนาดยา (dose intensity) ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างสูตรยา CAPEOX กับ FOLFOX ในผู้ป่วย mCRC พบว่า ขนาดยา CAPEOX ที่มีปริมาณ capecitabine ร้อยละ 87.5 + oxaliplatin ร้อยละ 87.5 และ FOLFOX ที่มีปริมาณ 5-fluorouracil ร้อยละ 88.0 + oxaliplatin ร้อยละ 76.0 ไม่แตกต่างกัน ( $P>0.05$ ) โดยในประเด็นผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า OS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (CAPEOX 9.86 เดือน เทียบกับ FOLFOX 7.46 เดือน,  $P=0.118$ ) และ PFS ระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (CAPEOX 4.34 เดือน เทียบกับ FOLFOX 3.33 เดือน  $P=0.167$ ) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CAPEOX มีแนวโน้มเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CAPEOX ร้อยละ 68.42 เทียบกับ FOLFOX ร้อยละ 54.35,  $P=0.171$ ) ในกลุ่ม CAPEOX พบการเกิดอาการอักเสบของผิวหนังบริเวณฝ่ามือ-ฝ่าเท้าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ) (8)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยทั้ง oxaliplatin และ irinotecan (triplet therapy) ได้แก่ สูตร FOLFOXIRI มีประสิทธิผลมากกว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย irinotecan โดยทั้ง PFS และ OS ของกลุ่ม FOLFOXIRI สูงกว่ากลุ่ม FOLFIRI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ PFS ของกลุ่ม FOLFOXIRI เท่ากับ 9.8 เดือน และ FOLFIRI เท่ากับ 6.9 เดือน ( $HR 0.63$ ,  $P<0.001$ ) กลุ่ม FOLFOXIRI มี OS เท่ากับ 22.6 เดือน และ FOLFIRI เท่ากับ 16.7 เดือน ( $HR 0.70$ ,  $P=0.032$ ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่ม FOLFOXIRI มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบระดับความรุนแรง 2 – 3 (ร้อยละ 0 เทียบกับ ร้อยละ 19;  $P < 0.001$ ) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

ระดับความรุนแรง 3 – 4 (ร้อยละ 28 เทียบกับร้อยละ 50;  $P < 0.001$ ) (9) ถึงแม้ FOLFOXIRI จะมีประสิทธิผลมากกว่า แต่ก็มีความไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรง 3 – 4 มากกว่าด้วยเช่นกัน หากพิจารณาใช้ยาสูตร FOLFOXIRI ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกายที่ดีมาก (performance status 0 – 1)

ปัจจุบันการใช้การรักษาแบบมุ่งเป้าร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นที่นิยมอย่างมาก เนื่องจากเป็นการเพิ่มประสิทธิผลในการกำจัดเซลล์มะเร็ง การรักษาแบบมุ่งเป้าแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ 1. anti-vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF) ได้แก่ bevacizumab และ 2. anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) ได้แก่ cetuximab และ panitumumab การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนานแรกของผู้ป่วย mCRC สามารถเพิ่มทั้ง OS และ PFS (HR 0.84; 95%CI 0.77-0.91;  $P < 0.001$  และ HR 0.72; 95%CI 0.66-0.78;  $P < 0.001$  ตามลำดับ) (10) สำหรับการได้รับ anti-EGFR ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนานแรกมีประสิทธิผลในการเพิ่ม PFS ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว (HR 0.65; 95%CI 0.55-0.77;  $P < 0.001$ ) OS มีแนวโน้มสูงกว่า แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.83; 95%CI, 0.69-1.01;  $P = 0.07$ ) (11)

จากคู่มือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2561 เพื่อขอรับค่าบริการสาธารณสุขในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำหรับการรักษา mCRC ด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ใช้สิทธิการรักษาบัตรทองและประกันสังคม แนะนำสูตรยาเพียง 2 สูตร ได้แก่ bolus 5-FU/leucovorin, continuous 5-FU/leucovorin (12) สำหรับยามุ่งเป้าจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติสามารถเข้าถึงได้เฉพาะสิทธิข้าราชการ ซึ่งมีเงื่อนไขที่ต้องพิจารณาเฉพาะรายก่อนที่จะเบิกจ่ายยาได้ จะเห็นได้ว่าการเข้าถึงการรักษาด้วยยากลับนี้เป็นไปอย่างยากลำบากแม้ว่าจะมีผลการศึกษานับสนุนว่าการรักษา mCRC ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้าสามารถเพิ่มประสิทธิผลและการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์มีผู้ป่วย mCRC เข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก คณะผู้จัดทำวิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่พื้นฐานของการปฏิบัติงานจริงและข้อจำกัดการเข้าถึงยา

รวมถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อ PFS และ OS โดยทำการศึกษาค้นคว้าข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการวางแผนการรักษาให้เกิดประสิทธิผลต่อผู้ป่วยสูงสุด

## วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ วันที่ 29 กันยายน พ.ศ. 2563 (IRB No. 0838/62)

### กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา คือ ผู้ป่วยทุกรายที่อายุ  $\geq 18$  ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น mCRC ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นสูตรขนานแรก ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ทั้งนี้ อาจใช้ร่วมกับยามุ่งเป้าเป็นการรักษาขนานแรก เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ไม่สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และ/หรือไม่สามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์ต่อการใช้ยาเคมีบำบัดโดยแพทย์หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย และมีการแพร่กระจายไปที่สมองตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย

### ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลักของงานวิจัยแบ่งเป็น 2 ด้าน ได้แก่ 1. ด้านประสิทธิผล ประกอบด้วย OS, PFS และอัตราการตอบสนอง (response rate; RR) และ 2. ด้านความปลอดภัย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดทั้งต่อระบบโลหิตวิทยาและไม่ใช้ระบบโลหิตวิทยา ผลลัพธ์รอง ได้แก่ ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดที่ได้รับต่อแผนการรักษา (relative dose intensity per plan of treatment; RDI/plan of treatment)

### การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลโดยทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย mCRC ทุกรายที่ผ่านเกณฑ์คุณสมบัติที่กำหนดไว้ การวิจัยกำหนดรหัสผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อปกปิดข้อมูลและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ข้อมูลที่บันทึก ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ประกอบด้วย อายุ เพศ สิทธิการรักษา ระยะโรคที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็น CRC วันแรกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น mCRC อวัยวะเริ่มต้นที่เป็นมะเร็ง อวัยวะที่แพร่กระจาย ตำแหน่งของ CRC การรักษาก่อนหน้านี้เป็น mCRC ข้อมูลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งอาจใช้ร่วมกับยามุ่งเป้า ประกอบด้วยสูตรและขนาดยาเคมีบำบัดซึ่งอาจใช้ร่วมกับยามุ่งเป้าในแต่ละรอบ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบโลหิตวิทยา การประเมินความรุนแรงตามแนวทางของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยา การเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การประเมินการตอบสนองหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา การประเมินการดำเนินไปของโรค การเสียชีวิต เป็นต้น

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS Statistics 21 การวิเคราะห์ประสิทธิผลทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 4 รอบ การคำนวณ OS, PFS ใช้สถิติ Cox-proportional hazard model นำเสนอโดย Kaplan-Meier estimates สำหรับ RR แบ่งเป็น complete response, partial response, stable disease และ progressive disease สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยของยาเคมีบำบัดทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 รอบ การคำนวณ %RDI ใช้สูตร [ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (mg/m<sup>2</sup>)/ระยะเวลาการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ (วัน)]หารด้วย [ขนาดยาตามมาตรฐานการรักษา(mg/m<sup>2</sup>)/ระยะเวลาตามมาตรฐานการรักษา(วัน)] คูณด้วย 100 ทั้งนี้อ้างอิงขนาดยาตามมาตรฐานการรักษาและระยะเวลาตามมาตรฐานการรักษาจากแนวทางของ NCCN การวิเคราะห์ห่าปัจจัยที่ส่งผลต่อ OS และ PFS ใช้ Cox's proportional hazard model โดยใช้ตัวแปรอิสระที่ P<0.2 ในการวิเคราะห์แบบ univariate

### ผลการวิจัย

การศึกษาพบผู้ป่วย mCRC จำนวน 130 ราย ในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล ผู้ป่วยจำนวน 16 รายไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก เนื่องจากสามารถผ่าตัดรักษามะเร็งตำแหน่งที่แพร่กระจายได้ หรือไม่สามรถติดตามผลการรักษาหรือความปลอดภัยหลังเริ่มรับยาเคมีบำบัด บางรายย้ายไปรักษาตัวต่อที่โรงพยาบาลอื่น ดังนั้น จึงมีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด จำนวน 114 ราย

### ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง

ตัวอย่าง 114 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 61.38 ±11.72 ปี ผู้ป่วยมีมะเร็งเริ่มต้นบริเวณลำไส้ใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 54.40 ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ถูกวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็น mCRC (ร้อยละ 70.20) และพบการแพร่กระจายไปที่ตับมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 68.40 (ตารางที่ 1)

### ประสิทธิผลของยาเคมีบำบัด

จากผู้ป่วย 114 ราย มีผู้ป่วย 15 ราย ไม่สามารถวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิผลได้เนื่องจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 4 รอบ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิผลเหลือ 99 ราย ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของ OS เท่ากับ 22 เดือน (95%CI 19.21 – 24.79) และค่ามัธยฐานของ PFS เท่ากับ 8.33 เดือน (95%CI 7.53 – 9.13)

งานวิจัยได้แบ่งการวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามสูตรการรักษา 3 แบบ ได้แก่ สูตรที่ประกอบด้วย oxaliplatin (71 ราย

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N= 114)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	62 (54.4)
หญิง	52 (45.6)
อายุ: ปี (ค่าเฉลี่ย,SD)	61.38 (11.72)
พื้นที่ผิวร่างกาย; ตารางเมตร (ค่าเฉลี่ย,SD)	1.61 (0.18)
ECOG performance status	
0	5 (4.4)
1	109 (95.6)
อวัยวะเริ่มต้นที่เป็นมะเร็ง	
ลำไส้ใหญ่	62 (54.4)
ไส้ตรง	39 (34.2)
ลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	13 (11.4)
ระยะโรคที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก	
ระยะที่ 1 – 3	34 (29.8)
ระยะที่ 4	80 (70.2)
อวัยวะที่แพร่กระจาย	
ตับ	78 (68.4)
ปอด	36 (31.6)
ต่อมน้ำเหลือง	40 (35.1)
อื่น ๆ	41 (36.0)

**ตารางที่ 1.** ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N= 114)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
การรักษาก่อนหน้าที่เป็น mCRC	
ไม่เคย	57 (50.0)
ผ่าตัด	28 (28.1)
ยาเคมีบำบัด	2 (1.8)
ผ่าตัดและยาเคมีบำบัด	9 (7.9)
รังสีรักษาและยาเคมีบำบัด	6 (5.2)
ผ่าตัดและยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา	8 (7.0)
การตรวจยีนส์ KRAS mutation	
KRAS mutation	18 (15.8)
KRAS wild type	17 (14.9)
ไม่ได้รับการตรวจ	79 (69.3)
สิทธิการรักษา	
สวัสดิการรักษายาบาลาข้าราชการ	67 (58.77)
หลักประกันสุขภาพ 30 บาท	37 (32.46)
ประกันสังคม	4 (3.51)
ชำระเงินเอง	6 (5.26)

โดยในจำนวนนี้ 31 รายได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ bevacizumab สูตรที่ประกอบด้วย irinotecan (11 ราย โดยในจำนวนนี้ 3 รายได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ bevacizumab) และสูตรที่ประกอบด้วย 5-FU (17 ราย) ผลการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ OS เท่ากับ 22.0 เดือน, 31.07 เดือน และ 21.90 เดือน ตามลำดับ ส่วนค่ามัธยฐานของ PFS เท่ากับ 9.53 เดือน, 7.40 เดือน และ 7.76 เดือน ตามลำดับ สำหรับการตอบสนองหลังได้รับยาเคมีบำบัดพบว่า เป็นแบบ partial response 51 ราย (ร้อยละ 44.74) stable disease 35 ราย (ร้อยละ 30.70) และ progressive disease 28 ราย (ร้อยละ 24.56) ทั้งนี้ไม่พบการตอบสนองแบบ complete response ในการศึกษารั้งนี้

**ด้านความปลอดภัยของการรักษา**

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยแสดงดังตารางที่ 2 และ 3

**ตารางที่ 3.** อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โลหิตวิทยาหลังได้รับยาเคมีบำบัด (ผู้ป่วยบางส่วนได้รับยามุ่งเป้าด้วย)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยา	จำนวน (ร้อยละ)
อาการชาตามปลายมือปลายเท้า	55 (48.2)
เยื่อช่องปากอักเสบ	54 (47.4)
อ่อนเพลีย	40 (35.1)
อักเสบบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า	11 (9.6)
ภาวะภูมิไวเกิน	4 (3.5)
โรคหลอดเลือดสมอง	2 (1.8)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วย oxaliplatin จำนวน 71 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 43 ราย ในจำนวนนี้ มี 11 รายที่ต้องลดขนาดยาหรือเลื่อนระยะเวลาการรับยาเคมีบำบัดออก หรือเปลี่ยนสูตรการรักษาเนื่องจากเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ เยื่อช่องปากอักเสบ อักเสบบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า และท้องเสีย ผู้ป่วยอีก 9 รายต้องหยุดการรักษา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา oxaliplatin จำนวน 4 ราย (ได้แก่ ภาวะภูมิไวเกิน 1 ราย ชาตามปลายมือปลายเท้า 2 ราย และอ่อนเพลียมาก 1 ราย) และอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา bevacizumab จำนวน 5 ราย (ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง 3 รายและภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ 2 ราย) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย irinotecan จำนวน 11 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 8 ราย

**ตารางที่ 2.** อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยาหลังได้รับยาเคมีบำบัด (ผู้ป่วยบางส่วนได้รับยามุ่งเป้าด้วย)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา	ระดับความรุนแรง, จำนวน (ร้อยละ)		
	รวมทุกระดับ	ระดับ 1 – 2	ระดับ 3 - 4
โลหิตจาง	41 (35.96)	35 (30.70)	6 (5.26)
เกล็ดเลือดต่ำ	35 (30.70)	34 (29.81)	1 (0.89)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ	37 (32.45)	24 (21.05)	13 (11.40)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวร่วมกับมีไข	1 (0.89)	0 (0)	1 (0.89)

ในจำนวนนี้ 2 รายถูกลดขนาดยาหรือเลื่อนระยะเวลาการรับยาเคมีบำบัดออก หรือต้องเปลี่ยนสูตรการรักษา เนื่องจากเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ แต่ไม่พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษา

### ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดต่อแผนการรักษา

ผู้ป่วยที่มีการวิเคราะห์หา %RDI ต่อแผนการรักษา มีทั้งหมด 114 ราย ค่าเฉลี่ย RDI/plan of treatment ของยาเคมีบำบัดทุกสูตรเท่ากับร้อยละ 84.55 โดย RDI/plan of treatment จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัดมีดังนี้ สูตรที่ประกอบด้วย oxaliplatin ร้อยละ 78.02 สูตรที่ประกอบด้วย irinotecan ร้อยละ 84.55 และสูตรที่ประกอบด้วย 5-FU ร้อยละ 92.81

### การวิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งผลต่อ OS และ PFS

จากการวิเคราะห์แบบ multivariate ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง OS และ PFS กับปัจจัยดังต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ เพศ พื้นที่ผิวร่างกาย การรักษาที่ได้รับก่อนที่จะถูกวินิจฉัยว่าเป็น mCRC, performance status อวัยวะเริ่มต้น ที่เป็น มะเร็ง ตำแหน่งของ CRC ค่า carcinoembryonic antigen เริ่มต้นก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด และสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ( $P>0.05$ )

### การอภิปรายผล

การรักษา mCRC ด้วยยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มการรอดชีพและคุณภาพชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นตัวเลือก ได้แก่ fluoropyrimidines การใช้ oxaliplatin หรือ irinotecan ร่วมกับ fluoropyrimidines สามารถเพิ่มการรอดชีพให้สูงขึ้น (13) งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วย mCRC ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรก พบว่า ในด้านประสิทธิผล ยามีค่ามัธยฐานของ PFS ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (8.33 เดือน เทียบกับ 8-10 เดือน) (7,14) สำหรับค่ามัธยฐานของ OS มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (22 เดือน เทียบกับ 14 – 21 เดือน) (13) เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วย oxaliplatin ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 44 ได้รับ bevacizumab รวมด้วย ในกลุ่มนี้มีค่ามัธยฐานของ PFS สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (9.53 เดือน เทียบกับ 8.0 – 9.4 เดือน) มีค่ามัธยฐานของ OS เท่ากับ 22.0 เดือน

ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ผู้ป่วย mCRC ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วย oxaliplatin อย่างเดียว เท่ากับ 19.9 เดือน แต่เมื่อเพิ่มยา bevacizumab เข้ามาในแผนการรักษา มีค่ามัธยฐานของ OS เท่ากับ 21.3 เดือน (14) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย irinotecan ในงานวิจัยนี้มีค่ามัธยฐานของ PFS เท่ากับ 7.4 เดือน สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้า (6.9 – 10.6 เดือน) (9,15) สำหรับค่ามัธยฐานของ OS เท่ากับ 31.07 เดือน แนวโน้มสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า 20.5 เดือน (5) หลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาขนานแรกในงานวิจัยนี้ ผู้ป่วยร้อยละ 71 ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สองและสามตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่สามารถได้รับการรักษาขนานอื่น ๆ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาขนานแรก

ในงานวิจัยนี้ ไม่พบผู้ป่วยที่การตอบสนองเป็น complete response แต่พบ partial response 51 ราย (ร้อยละ 44.74) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 34 – 55 (14,16) ในด้านความปลอดภัย พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยาที่พบในงานวิจัยนี้มีอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกันในทุกระดับความรุนแรง แต่ที่ระดับความรุนแรง 1 – 2 มีอุบัติการณ์ของโลหิตจางและเกล็ดเลือดต่ำสูงกว่าเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำเล็กน้อย สำหรับความรุนแรงระดับ 3 – 4 พบการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำมากที่สุด แนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าเป็นไปในทางเดียวกัน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยา ที่พบบ่อยมีความใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า คือ อาการชาตามปลายมือปลายเท้า และเย็บช่องปากอักเสบ(17) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา oxaliplatin ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้ได้รับยาที่ประกอบด้วย oxaliplatin

ผู้ป่วยจำนวน 76 รายได้รับการปรับลดขนาดยาเคมีบำบัด เลื่อนระยะห่างการรับยาเคมีบำบัดออก เปลี่ยนสูตรการรักษา หรือหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อันเป็นผลอันเนื่องมาจากความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ค่าเฉลี่ยของ RDI ในงานวิจัยนี้อยู่ในระดับที่มากกว่าร้อยละ 80 ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า RDI น้อยกว่าร้อยละ 78.3 จะส่งผลต่อ PFS แต่ไม่ส่งผลต่อ OS (18) อย่างไรก็ตามสูตรยาที่ประกอบด้วย oxaliplatin มีค่าเฉลี่ย RDI เท่ากับร้อยละ 78.02 เนื่องจากผลข้างเคียงเม็ดเลือดขาวนิว

โทรฟิวต่ำหรืออาการขาดตามปลายมือปลายเท้า จึงทำให้แพทย์ต้องลดขนาดยาเคมีบำบัด หรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกเพื่อให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อ OS และ PFS ของงานวิจัยนี้ ไม่พบปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ต่อประสิทธิผลของยาเคมีบำบัด ทั้งนี้อาจเกิดจากขนาดกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย จึงส่งผลให้ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์

งานวิจัยนี้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลังในการรักษาผู้ป่วย mCRC ที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานแรกบนพื้นฐานของการปฏิบัติงานจริง และการมีข้อจำกัดการเข้าถึงยาผลการวิจัยสามารถนำไปใช้วางแผนการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับความครบถ้วนของข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียนหรือไม่มีการบันทึกผลข้างเคียงในเวชระเบียนทุกครั้ง ผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัด นอกจากนั้นงานวิจัยยังมีข้อจำกัดอื่น ๆ เช่น ขนาดตัวอย่างน้อย เป็นการศึกษารetrospective จากโรงพยาบาลแห่งเดียว ดังนั้นหากต้องการนำงานวิจัยนี้ไปศึกษาต่อในอนาคตควรเพิ่มโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล เพื่อให้มีขนาดตัวอย่างมากขึ้น และควรคำนึงถึงปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา เพื่อให้ผลลัพธ์สุดท้ายของงานวิจัยมีความถูกต้องแม่นยำ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในวงกว้างได้มากขึ้น

## สรุป

การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนานแรกในผู้ป่วย mCRC พบว่า OS เท่ากับ 22.0 เดือน(95% CI ; 19.21-24.79) PFS เท่ากับ 8.33 เดือน (95% CI; 7.53-9.13) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา ได้แก่ โลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งมีอุบัติการณ์เกิดใกล้เคียงกัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ และเยื่อช่องปากอักเสบ เป็นต้น ค่า RDI เฉลี่ยในการศึกษา คือ ร้อยละ 84.55

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากหัวหน้าหน่วยและเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียน รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยาโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการเข้าเก็บข้อมูลและ

สืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วย และขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer [online]. 2018 [cited Feb 8, 2020]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer).
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: Cancer today [online]. 2020 [cited Feb 8, 2022]. Available from: [gco.iarc.fr/today](http://gco.iarc.fr/today).
3. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer [online]. 2022 [cited Feb 27, 2022]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
4. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer [online]. 2022 [cited Feb 27, 2022]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
5. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, et al. FOLFOX and FOLFIRI use in stage IV colon cancer: Analysis of SEER-Medicare data. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18: 133-40.
6. Munker S, Gerken M, Fest P, Ott C, Schnoy E, Fichtner-Feigl S, et al. Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects. *BMC Cancer* 2018; 18: 455.
7. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
8. Loree JM, Mulder KE, Ghosh S, Spratlin JL. Retrospective comparison of CAPOX and FOLFOX dose intensity, toxicity, and clinical outcomes in the treatment of metastatic colon cancer. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 154-60.

9. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-6.
10. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012; 12: 89.
11. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96: 156-66.
12. National health security office. Adult cancer management guideline 2018 for reimbursement by National Health Security Office [online]. 2018 [cited Feb 27, 2022]. Available from: [www.nhso.go.th/storage/files/shares/PDF/Protocol\\_UC01.pdf](http://www.nhso.go.th/storage/files/shares/PDF/Protocol_UC01.pdf).
13. Aparicio J, Esposito F, Serrano S, Falco E, Escudero P, Ruiz-Casado A, et al. Metastatic colorectal cancer. First line therapy for unresectable disease. *J Clin Med* 2020; 9: 3889.
14. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2335-42.
16. Ikoma N, Raghav K, Chang G. An Update on randomized clinical trials in metastatic colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 667-87.
17. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
18. Iazevic I, Vaillant W, Basso M, Salignon K. Survival and relative dose intensity of 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan in real-life treatment of metastatic colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020; 24: 150-6.