

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาและประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดขนาน
ที่สอง FOLFIRI ในมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม

Predictors of treatment response and efficacy of FOLFIRI for second line
chemotherapy in metastatic colorectal cancer

เบญญาพัชร เอี่ยมธนาสินชัย, พ.บ.*

Benyapatch Eiamthanasinchai, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

*Corresponding author, E-mail address: cafecap@hotmail.com

Received: 28 Oct 2022. Revised: 04 Nov 2022. Accepted: 10 Dec 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : มะเร็งลำไส้เป็นมะเร็งที่พบเป็นลำดับต้น และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามในปัจจุบันยังคงเป็นยาเคมีบำบัด แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง มักมีร่างกายที่ทรุดโทรมลง เนื่องจากโรคลุกลามมากขึ้นร่วมกับเคยผ่านการรับยาเคมีบำบัดมาแล้ว และอาจมีผลข้างเคียงจากยา รวมถึงมีการตอบสนองของยาลดลง ดังนั้นหากทราบลักษณะทางคลินิกและปัจจัยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง จะช่วยสร้างความมั่นใจในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรับยาเคมีบำบัด และศึกษาประสิทธิภาพของยา เพื่อให้การรักษามีประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สองสูตร FOLFIRI ในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม รวมถึงศึกษาประสิทธิภาพของยา FOLFIRI ได้แก่ ระยะเวลาโรคสงบ หรือ progression free survival (PFS) กับระยะเวลารอดชีพ หรือ overall survival (OS)
- วิธีการศึกษา** : การศึกษาแบบย้อนหลังโดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ซึ่งมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยัน ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2556 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ.2565 จากฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ โดยผู้ป่วยต้องได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 ขนาน คือ FOLFOX เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด รวมถึงศึกษาประสิทธิภาพของยาสูตร FOLFIRI เมื่อใช้เป็นยาขนานที่สอง
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สองคือ FOLFIRI จำนวน 204 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา 54 คน (ร้อยละ 26.5) และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา 150 คน (ร้อยละ 73.5) พบว่าลักษณะที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ได้แก่ body mass index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² (OR=6.62, 95% CI: 1.46-29.91, p=0.014), hemoglobin (Hb) ≥ 13 g/dl (OR=4.04, 95% CI: 1.27-12.83, p=0.018), first line response (complete response [CR]/partial response [PR]) (OR=3.80, 95% CI: 1.58-9.12, p=0.003) และ lymphovascular invasion (LVI) positive (OR=2.40, 95% CI: 1.14-5.07, p=0.021) สำหรับระยะเวลาโรคสงบ (PFS) กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา คือ 8.8 เดือน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 3.3 เดือน โดยค่ากลางของ PFS ทั้งสองกลุ่มเป็น 4.1 เดือน (hazard ratio [HR], 0.39; 95% CI, 0.28-0.54; p<0.001) ส่วนระยะเวลารอดชีพ (OS) กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา คือ 30.9 เดือน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 22.6 เดือน ค่ากลางของ OS ทั้งสองกลุ่มเป็น 23.9 เดือน (HR, 0.42; 95% CI, 0.24-0.74; p=0.003)

- สรุป** : ลักษณะที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ได้แก่ BMI ≥ 18.5 kg/m², Hb ≥ 13 g/dl, first line response (CR/PR) และ LVI positive หากพบลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดจะช่วยให้มีผลลัพธ์ที่ดีขึ้นขณะเข้ารับการรักษ ส่วนประสิทธิภาพของยา FOLFIRI หากมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดจะส่งผลให้มีระยะเวลาโรคสงบและระยะเวลารอดชีพที่ดีขึ้น
- คำสำคัญ** : มะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม เคมีบำบัดขนานที่สอง ยาเคมีบำบัด FOLFIRI

ABSTRACT

- Background** : Colorectal cancer is common cancer and leading cause of death. The standard treatment for advanced disease is chemotherapy. However patients who received second line chemotherapy often deteriorated and exhausted after first line treatment. This study aimed to identified predictive factors associated with response to chemotherapy and evaluate efficacy of FOLFIRI chemotherapy. The assessment may help in optimizing the treatment of metastatic colorectal cancer.
- Objective** : To determine the predictive factors of treatment response and efficacy of FOLFIRI for second line chemotherapy in metastatic colorectal cancer.
- Methods** : A retrospective case-control study was conducted. Metastatic colorectal cancer patients in Surin Hospital that were reviewed between January 1st, 2013 and June 30th, 2022 from electronic databases. All patients previously received FOLFOX regimen. Clinical characteristics, laboratory tests, treatments and outcomes were collected in all patients. Exploratory analyses of predictive factors and efficacy of FOLFIRI were performed.
- Results** : Two hundred and four metastatic colorectal cancer patients in Surin Hospital were recruited and classified into two groups: Responders 54 patients (26.5%) and non-responders 150 patients (73.5%). The predictive factors of response treatment of FOLFIRI were body mass index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² (OR=6.62, 95% CI: 1.46-29.91, p=0.014), hemoglobin (Hb) ≥ 13 g/dl (OR=4.04, 95% CI: 1.27-12.83, p=0.018), first line response (complete response [CR]/partial response [PR]) (OR=3.80, 95% CI: 1.58-9.12, p=0.003 and lymphovascular invasion (LVI) positive (OR=2.40, 95% CI: 1.14-5.07, p=0.021). Progression free survival (PFS) was 8.8 months in responders group and 3.3 months in non-responders group (p<0.001). Median PFS between two groups were 4.1 months (hazard ratio [HR], 0.39; 95% CI, 0.28-0.54; p<0.001). Overall survival (OS) was 30.9 months in responders group and 22.6 months in non-responders group (p=0.002). Median OS between two groups were 23.9 months (HR, 0.42; 95% CI, 0.24-0.74; p=0.003).
- Conclusions** : Predictive factors for treatment response of second line FOLFIRI chemotherapy in metastatic colorectal cancer were BMI ≥ 18.5 kg/m², Hb ≥ 13 g/dl, first line response (CR/PR) and LVI positive. These factors can be improved outcomes during chemotherapy treatment. The favorable response chemotherapy results in optimized PFS and OS.
- Keywords** : metastatic colorectal cancer, second line chemotherapy, FOLFIRI

หลักการและเหตุผล

มะเร็งลำไส้เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับต้นๆทั่วโลก และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตอันดับที่ 3 รองจากมะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม รวมทั้งในประเทศไทยด้วยเช่นกัน⁽¹⁾ โดยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม การรักษาหลักในปัจจุบันยังคงเป็นยาเคมีบำบัดซึ่งดีกว่าการรักษาแบบประคับประคอง ยาเคมีบำบัดขนานแรก (first line) ได้แก่ การให้ยา fluoropyrimidine (FU) ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีกหนึ่งชนิดคือ oxaliplatin (FOLFOX) หรือ irinotecan (FOLFIRI)⁽²⁾ มีประสิทธิภาพดีกว่าการได้รับ fluoropyrimidine (FU) เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีลำดับการให้ยาที่ชัดเจนว่าควรจะให้ยาสูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI ก่อนเป็นขนานแรก เนื่องจากประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันเมื่อศึกษาลำดับให้ยาทั้งสองสูตรโดยให้สลับกัน⁽³⁾ แต่เนื่องด้วยมีข้อมูลว่ายาสูตร FOLFOX มีประสิทธิภาพดีกว่าสูตร irinotecan ร่วมกับ bolus 5FU (IFL)⁽⁴⁾ รวมถึง ผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้น ในทางปฏิบัติจึงมักใช้สูตร FOLFOX เป็นยาขนานแรก และ FOLFIRI เป็นยาขนานที่สอง สำหรับยาขนานที่สอง (second line) มีข้อมูลการให้ FOLFOX หรือ FOLFIRI โดยพบว่า ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลารอดชีพ หรือ overall survival (OS) แต่การให้ยา FOLFOX มีแนวโน้มระยะเวลาโรคสงบ หรือ progression free survival (PFS) และ อัตราการตอบสนอง หรือ response rate (RR) ที่ดีกว่า FOLFIRI^(3,5) สำหรับการให้ยา FOLFOX ร่วมกับ bevacizumab ซึ่งเป็น biologic agent พบว่า มี RR, PFS และ OS ดีกว่า FOLFOX อย่างเดียวในขนานที่สอง⁽⁶⁾ ส่วนการให้เคมีบำบัดร่วมกับกลุ่ม epidermal growth factor receptor inhibitor (anti-EGFR) ได้แก่ FOLFIRI ร่วมกับ panitumumab หรือ irinotecan ร่วมกับ cetuximab พบว่า มี RR และ PFS ที่เพิ่มขึ้น แต่ OS ไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^(7, 8) ปัจจุบันผู้ป่วยมักเข้าไม่ถึงการได้รับยากกลุ่ม biologic agent หรือ anti-EGFR เนื่องจากข้อจำกัดด้านสิทธิการรักษา อีกทั้งเป็นยาราคาสูง และ OS ไม่แตกต่าง โดยมากผู้ป่วยจึงได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวคือสูตร FOLFIRI เป็นขนานที่สองโดยข้อมูลการตอบสนองต่อยา FOLFIRI

เป็นร้อยละ 4 ถึง 23^(3, 9, 10) แต่ทว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง มักจะมีสภาพร่างกายที่ทรุดโทรมลงเนื่องจากโรคลุกลามมากขึ้นร่วมกับเคยผ่านการรับยาเคมีบำบัดมาแล้ว อวัยวะบางส่วนทำงานแย่ลงเช่น ตับและไต จึงรับยาเคมีบำบัดต่อได้ไม่นานและมีผลข้างเคียงจากยา รวมถึงมีการตอบสนองของยาตกลง แต่หากหลังรับยาเคมีบำบัดแล้วมีการตอบสนองดี น่าจะส่งผลให้อาการของโรคทุเลาลงและอาจช่วยให้อายุของผู้ป่วยยืนยาวขึ้น จึงมีหลายการศึกษาที่วิเคราะห์แล้วพบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อ PFS หรือ OS ของการรับยาเคมีบำบัดขนานที่สองที่มีส่วนประกอบของยา irinotecan ร่วมด้วย^(11,12) เช่น pathologic poorly differentiation, peritoneal metastasis, PFS first line <6 months จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์ที่ไม่ดีต่อการรักษา ส่วนค่า carbohydrate antigen 125(CA125) ระดับสูงจะสัมพันธ์กับการพยากรณ์ที่ไม่ดีต่อการรักษา เป็นต้น แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่จะทำนายการตอบสนองต่อยา โดยก่อนหน้านี้ไม่มี biomarker ที่ช่วยเลือกผู้ป่วยว่ารายใดมีโอกาสตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้บ้าง ในขณะที่การใช้ยา biologic หรือ targeted treatment เช่น panitumumab, cetuximab, encorafenib, trastuzumab มีการตรวจ biomarker คือ RAS mutation, BRAF mutation, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)^(13, 14) เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่จะตอบสนองต่อยา อีกทั้งการศึกษาก่อนหน้านี้มีข้อมูล OS กับ PFS ยา FOLFIRI แต่เป็นแบบ sequential⁽³⁾ และพบว่าประสิทธิภาพยาในขนานที่สอง FOLFIRI จะมีแนวโน้มที่ด้อยกว่า FOLFOX จึงมีการศึกษาต่อมาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา FOLFIRI เมื่อใช้ยาเป็นขนานที่สอง⁽¹⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ขนาดและวิธีการให้ยาแตกต่างจากในปัจจุบัน ทำให้การประเมินประสิทธิภาพอาจมีความคลาดเคลื่อนได้

การศึกษานี้ต้องการวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิกและปัจจัยที่จะทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI เมื่อใช้เป็นยาขนานที่สองในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม เนื่องจากหากทราบลักษณะดังกล่าวทำให้ช่วยคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรับยาและสร้างความมั่นใจในการรักษาให้มากขึ้น รวมถึงศึกษาประสิทธิภาพของยาด้วย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI รวมถึงประสิทธิภาพของยา คือ ระยะโรคสงบ (PFS) กับระยะเวลารอดชีพ (OS) เมื่อใช้เป็นยาขนานที่สองในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) โดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์ (case-control study) ประชากรศึกษามีเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปทั้งชายและหญิง โดยเป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามซึ่งมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยัน ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2556 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ.2565 ทั้งที่ได้รับการผ่าตัดและไม่เคยผ่าตัดก้อนที่ลำไส้ (primary tumor) เคยผ่าตัดก้อนมะเร็งที่ลำไส้ในระยะเริ่มต้นแล้วกลับเป็นซ้ำ เคยผ่าตัดและไม่เคยผ่าตัดก้อนมะเร็งที่กระจาย (metastatic site) หรือผ่าตัดไม่ได้ (unresectable) ได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 ขนานในระยะลุกลามคือ FOLFOX ได้รับเคมีบำบัดขนานที่สองภายใน 2 เดือนหลังจากมีหลักฐานโรคลุกลามมากขึ้น ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกออกคือ ไม่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ข้อมูลประวัติไม่สมบูรณ์ ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI หรือสูตรอื่นที่ไม่ใช่ FOLFOX เป็นขนานแรก ไม่สามารถประเมินการตอบสนององยาได้ด้วยภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ computerized tomography scan (CT scan) เก็บข้อมูลโดยสืบค้นประวัติจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล (HOSxP) รวบรวมประวัติผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลตรวจชิ้นเนื้อ ผลการตรวจ CT scan โดยประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ RECIST version 1.1⁽¹⁵⁾ และประเมินประสิทธิภาพโดยคำนวณระยะเวลานับจากวันเริ่มให้ยาเคมีบำบัด FOLFIRI รอบที่ 1 เป็นวันแรก จนถึงวันที่ตรวจพบว่าเป็นโรคลุกลาม เป็นระยะเวลาโรคสงบ หรือ progression free survival (PFS) และ คำนวณระยะเวลานับจากวัน

เริ่มให้ยาเคมีบำบัด FOLFIRI รอบที่ 1 เป็นวันแรก จนถึงวันที่เสียชีวิต หรือวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2565 เป็นระยะเวลารอดชีพ หรือ overall survival (OS) ส่งตรวจ CT scan ทุก 2-3 เดือน หรือทุก 4-6 รอบ ขณะได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง โดยที่ระยะเวลาส่งตรวจมีความไม่แน่นอนเนื่องจากข้อจำกัดของลำดับคิวการนัดตรวจของโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทางคลินิกของประชากร แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลในเชิงปริมาณที่เป็นค่าต่อเนื่อง ใช้ความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลแจกแจง วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรที่ต้องการศึกษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดด้วย univariate analysis โดยใช้ chi-square (χ^2 -test) แล้วนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ด้วย multiple logistic regression แสดงผลข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์เป็น odds ratio (OR), p-value และ 95% confidence interval (CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ วิเคราะห์ survival time analysis โดยใช้ Kaplan-Meier method และ log-rank test เปรียบเทียบ survival curve ส่วน Cox regression สำหรับ hazard ratio (HR)

งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์กรแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่รับรอง 43/2565

ผลการศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม จำนวน 204 คน แบ่งเป็นเพศชาย 113 คน (ร้อยละ 55.4) ส่วนใหญ่มีสภาพร่างกายที่อยู่ในเกณฑ์ดี โดยประเมินจาก Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) อยู่ที่ 0-1 จำนวน 178 คน (ร้อยละ 90.8) มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง แบ่งเป็น complete response (CR) และ partial response (PR) จำนวน 54 คน (ร้อยละ 26.5) และมักกระจายไปที่ตับมากที่สุดคือ 136 คน (ร้อยละ 66.7) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษา (n=204)

Characteristics	n (%)
Age (years), Mean($\pm$ SD)	58.57 $\pm$ 11.7
Gender, male	113(55.4%)
ECOG	
0	32(16.3%)
1	146(74.5%)
2	18(9.2%)
Adjuvant chemotherapy regimen	
Tegafur/uracil	5(2.5%)
Mayo (5FU/leucovorin)	22(10.8%)
FOLFOX	17(8.3%)
No adjuvant chemotherapy	160(78.4%)
Median PFS first line, months (95% CI)	9.8(8.8-10.8)
Second line response	
Complete response (CR)	0(0%)
Partial response (PR)	54(26.5%)
Stable disease (SD)	32(15.7%)
Progressive disease (PD)	118(57.8%)
BMI (kg/m ²), Mean($\pm$ SD)	22 $\pm$ 4.3
Organ involvement	
Liver	136(66.7%)
Lung	96(47.1%)
Peritoneal	29(15.8%)
Lymph node	107(52.5%)
Other	67(32.8%)

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของประชากรกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

Characteristics	Number (n=204)	Responders (n=54)	Non-responders (n=150)	p-value
Age (years), Mean($\pm$ SD)	58.57 $\pm$ 11.7	60.54 $\pm$ 12.1	57.86 $\pm$ 11.5	0.369
Gender, male	113(55.4%)	32(59.3%)	81(54.0%)	0.527
Location of primary tumor				0.707
Rectum	72(35.3%)	18(33.3%)	54(36.0%)	
Sigmoid	85(41.7%)	25(46.3%)	60(40.0%)	
Colon	47(23.0%)	11(20.4%)	36(24.0%)	
Side of tumor				0.505
Left	172(84.7%)	47(88.7%)	125(83.3%)	
Right	32(15.8%)	6(11.3%)	26(17.2%)	
Stage at diagnosis				0.195
2	6(2.9%)	1(1.9%)	5(3.3%)	
3	40(19.6%)	15(27.8%)	25(16.7%)	
4	158(77.5%)	38(70.4%)	120(80%)	
Adjuvant chemotherapy	43(21.1%)	15(27.8%)	28(18.7%)	0.176
Adjuvant radiation	36(17.8%)	8(15.4%)	28(18.7%)	0.678
Resection primary tumor	149(73.4%)	44(83.0%)	105(70.0%)	0.072

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของประชากรกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (ต่อ)

Characteristics	Number (n=204)	Responders (n=54)	Non-responders (n=150)	p-value
Resection metastatic site				0.141
Liver	13(6.4%)	4(7.4%)	9(6%)	
Lung	4(2%)	3(5.6%)	1(0.7%)	
Ovary	1(0.5%)	0(0%)	1(0.7%)	
No resection	186(91.2%)	47(87%)	139(92.7%)	
Histologic grade				0.108
Well differentiated	56(30.1%)	14(29.2%)	42(30.4%)	
Moderate differentiated	121(65.1%)	34(70.8%)	87(63.0%)	
Poorly differentiated	9(4.8%)	0(1.3%)	9(6.5%)	
LVI Positive	95(51.6%)	34(66.7%)	61(45.9%)	0.014*
First line response				< 0.001*
- CR/PR	117(57.4%)	42(77.8%)	75(50.0%)	
- SD/PD	87(42.6%)	12(22.2%)	75(50.0%)	
Number metastatic sites				0.381
1	58(28.4%)	18(33.3%)	40(26.7%)	
≥2	146(71.6%)	36(66.7%)	110(73.3%)	
Lung metastasis	96(47.1%)	25(46.3%)	71(47.3%)	1.000
Liver metastasis	136(66.7%)	35(64.8%)	101(67.3%)	0.739
Peritoneal metastasis	29(15.8%)	4(8.7%)	25(18.1%)	0.163
PFS first line ≥9 months	120(58.8%)	41(75.9%)	79(52.7%)	0.004*
Age ≥65 years	58(28.4%)	19(35.2%)	39(26.0%)	0.220
BMI ≥18.5 kg/m ²	160(80.0%)	52(96.3%)	108(74%)	<0.001*
Hb ≥13 g/dl	18(8.8%)	10(18.5%)	8(5.3%)	0.009*
White blood cell ≤ 10,000 mm ³	160(78.4%)	45(83.3%)	115(76.7%)	0.341
Alkaline phosphatase ≤ 120 U/L	77(37.9%)	25(46.3%)	52(34.9%)	0.145
Glomerular filtration rate (GFR) ≥90 ml/min	75(40.8%)	23(46.9%)	52(38.5%)	0.314
Albumin ≥3.5 g/dl	153(78.6%)	47(87.0%)	111(75.5%)	0.084
Carcinoembryonic antigen (CEA) <5 ng/ml	23(11.6%)	8(15.1%)	15(10.3%)	0.452

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากข้อมูลพบว่า มีผู้ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI (CR/PR) หรือ responders คิดเป็นจำนวน 54 คน (ร้อยละ 26.5) ซึ่งน้อยกว่า ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยา (SD/PD) หรือ non-responders คิดเป็นจำนวน 150 คน (ร้อยละ 73.5) แต่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานแรก (CR/PR) จำนวน 117 คน (ร้อยละ 57.3) มากกว่าขนานที่สอง เมื่อนำลักษณะทางคลินิกมาวิเคราะห์พบว่า อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา FOLFIRI (60.54 ± 12.1 ปี) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา (57.86 ± 11.5 ปี) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.369$) ส่วนการพบเซลล์

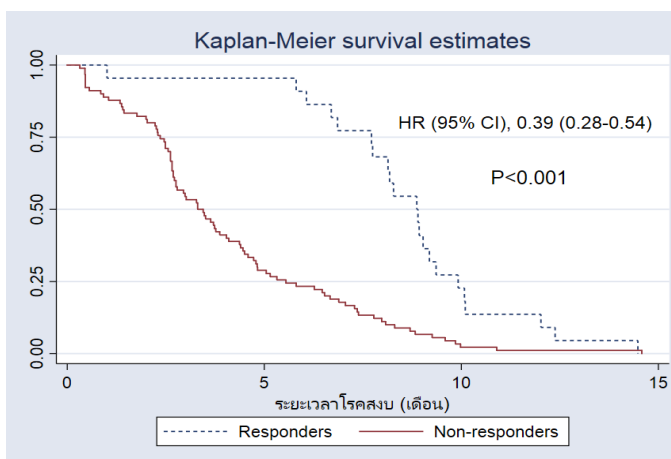
มะเร็งบริเวณหลอดเลือดแดงกับหลอดเลือดน้ำเหลืองจากการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือ lymphovascular invasion (LVI) positive การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานแรก หรือ first line response (CR/PR) ระยะเวลาโรคสงบของยาเคมีบำบัดขนานแรก (PFS first line) ≥ 9 เดือน ดัชนีมวลกาย หรือ body mass index (BMI) ≥18.5 kg/m² และ hemoglobin (Hb) ≥13 g/dl พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา FOLFIRI และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$, <0.001 , 0.004 , <0.001 และ 0.009 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ความสำคัญของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

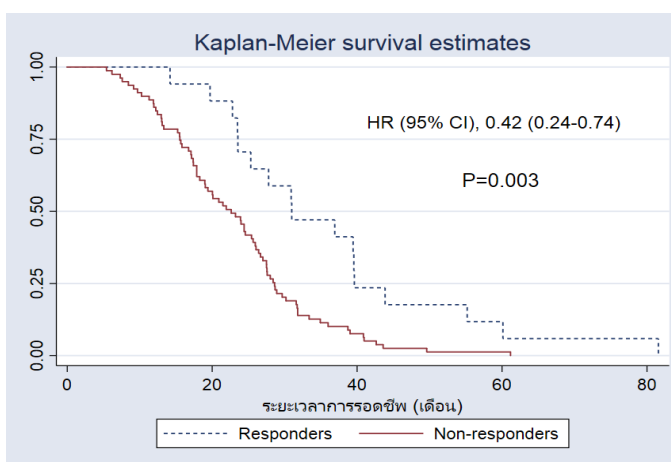
Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
LVI positive	2.36	1.20-4.63	0.014*	2.40	1.14-5.07	0.021*
First line response (CR/PR)	3.50	1.70-7.16	<0.001*	3.80	1.58-9.12	0.003*
PFS first line ≥ 9 mo	2.83	1.40-5.71	0.004*	1.43	0.61-3.36	0.408
BMI ≥ 18.5 kg/m ²	10.11	2.35-43.39	<0.001*	6.62	1.46-29.91	0.014*
Hb ≥ 13 g/dl	4.03	1.50-10.84	0.009*	4.04	1.27-12.83	0.018*

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่า BMI ≥ 18.5 kg/m² มีผลในการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด FOLFIRI มากที่สุด (OR = 6.62, 95%CI: 1.46-29.91, P=0.014) รองลงมาคือ Hb ≥ 13 g/dl (OR=4.04, 95% CI: 1.27-12.83, p=0.018), first line response (CR/PR) (OR=3.80, 95%CI: 1.58-9.12, p=0.003) และ LVI positive (OR=2.4, 95% CI: 1.14-5.07, p=0.021) ตามลำดับ (ตารางที่ 3)



ภาพที่ 1 ระยะเวลาโรคสงบเมื่อแบ่งตามการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด



ภาพที่ 2 ระยะเวลาการรอดชีพเมื่อแบ่งตามการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

จากการวิเคราะห์ระยะเวลาโรคสงบ (PFS) พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด FOLFIRI มี PFS ที่มากกว่า คือ 8.8 เดือน (95% CI, 8.00-9.73) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 3.3 เดือน (95% CI, 2.60-4.01) โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR], 0.39; 95% CI, 0.28-0.54; $p < 0.001$) (ภาพที่ 1) โดยค่ากลางของ PFS ทั้งสองกลุ่มเป็น 4.1 เดือน (95% CI, 3.15-5.04)

ส่วนการวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีพ (OS) พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด FOLFIRI มี OS มากกว่า คือ 30.9 เดือน (95% CI, 18.7-43.25) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 22.6 เดือน (95% CI, 18.82-26.43) โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 0.42; 95% CI, 0.24-0.74; $p = 0.003$) (ภาพที่ 2) โดยค่ากลางของ OS ทั้งสองกลุ่มเป็น 23.9 เดือน (95% CI, 21.45-26.50) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ระยะเวลาโรคสงบและระยะเวลาการรอดชีพกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด

Efficacy	Overall (n=204)	Responders (n=54)	Non-responders (n=150)	HR (95% CI)	p-value
Median PFS, months (95% CI)	4.1 (3.15-5.04)	8.8 (8.00-9.73)	3.3 (2.60-4.01)	0.39 (0.28-0.54)	<0.001*
Median OS, months (95% CI)	23.9 (21.45-26.50)	30.9 (18.7-43.25)	22.6 (18.82-26.43)	0.42 (0.24-0.74)	0.003*

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

วิจารณ์

ในปัจจุบันการรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามยังคงเป็นยาเคมีบำบัด ซึ่งเป้าหมายเพื่อควบคุมโรคโดยคาดหวังให้มีการตอบสนองต่อยาและนำไปสู่อัตราการรอดชีพที่มากขึ้น รวมถึงมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่การได้รับยาเคมีบำบัดเป็นขนานที่สองนั้น อาจมีข้อจำกัดที่ทำให้การตอบสนองต่อยาไม่ได้ผลดีเท่าขนานแรก การศึกษานี้จึงได้วิเคราะห์ลักษณะทางคลินิกเพื่อทำนายการตอบสนองต่อยา เพื่อช่วยคัดเลือกผู้ป่วยให้ได้รับประโยชน์สูงสุดในการรักษา จากผลการศึกษานี้พบว่ามะเร็งลำไส้ระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สองเป็นสูตร FOLFIRI นั้น มีผู้ที่ตอบสนองต่อยา (RR) ร้อยละ 26.5 และไม่ตอบสนองต่อยาร้อยละ 73.5 ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^(3, 9, 10) ที่พบว่ายาเคมีบำบัดขนานที่สองจะมีกลุ่มที่ตอบสนองต่อน้อยลง โดยมี RR อยู่ที่ร้อยละ 4-23 และไม่ตอบสนองต่อยาร้อยละ 63-94 อาจเนื่องมาจากกลไกการดื้อยาหรือลักษณะทางชีวโมเลกุลของมะเร็งที่มีผลต่อการตอบสนองของยา⁽¹⁶⁾ จากการศึกษา GERCOR⁽³⁾ มีการตอบสนองต่อยาขนานที่สอง FOLFIRI ร้อยละ 4 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ อาจเป็นเพราะใน GERCOR มีส่วนที่ประเมินการตอบสนองของยาไม่ได้ ร้อยละ 14 และมีเกณฑ์ประเมิน

การตอบสนองที่ต่างกัน โดย GERCOR ให้ PR คือ ก้อนที่ใช่วัด (measurable lesion) มีขนาดลดลงร้อยละ 50 ถ้าไม่ถึงจะเป็น SD และถ้าโตขึ้นร้อยละ 25 เป็น PD แต่การศึกษานี้ให้ PR คือก้อนที่ใช่วัดลดลงร้อยละ 30 และโตขึ้นร้อยละ 20 เป็น PD⁽¹⁵⁾ รวมถึงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ต่างกัน โดยใน GERCOR มีข้อมูลมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่น 1 ตำแหน่งเป็นร้อยละ 59 ก่อนให้ยาขนานแรก แต่การศึกษานี้เป็นร้อยละ 28.5 ก่อนให้ยาขนานที่สอง จึงเปรียบเทียบกับได้ไม่ชัดเจน แต่การตอบสนองต่อยาขนานแรก FOLFOX ใกล้เคียงกันคือ GERCOR ร้อยละ 54 เทียบกับการศึกษานี้เป็นร้อยละ 57.3 สำหรับอายุเฉลี่ยในการศึกษานี้คือ 58 ปี ซึ่งน้อยกว่า GERCOR คือ 65 ปี ส่วนเพศชายใน GERCOR มีร้อยละ 72 มากกว่าในการศึกษานี้ คือ ร้อยละ 55 แต่การศึกษานี้พบว่าอายุและเพศไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยา และมีอีกหลายปัจจัยที่ GERCOR ไม่ได้นำมาวิเคราะห์เหมือนในการศึกษานี้ โดยในการศึกษานี้พบว่าลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อยา FOLFIRI ได้แก่ BMI ≥ 18.5 kg/m², Hb ≥ 13 g/dL, first line response (CR/PR) และ LVI positive สำหรับ BMI ≥ 18.5 kg/m²

สอดคล้องกับการศึกษาของ Omar Abdel-Rahman และคณะ พบว่าการที่ BMI ต่ำสัมพันธ์กับความเสี่ยงมากขึ้นจากยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะ hematologic toxicity เช่น โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่ง BMI ที่มากขึ้นจะมี OS ที่เพิ่มขึ้นด้วย⁽¹⁷⁾ ส่วน Hb ≥ 13 g/dl สอดคล้องกับการศึกษาของ Tampellini M และคณะ ที่พบว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง หรือ Hb > 12 g/dl มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด PFS และ OS ดีกว่ากลุ่มที่มีภาวะโลหิตจาง โดยภาวะโลหิตจางอาจทำให้เกิด tissue hypoxia กระตุ้นสารเคมีในร่างกาย ทำให้สร้างเส้นเลือดมาเลี้ยงก้อนมะเร็งและลูกกลมเพิ่มขึ้น หรือเกิดสาร thymidine phosphorylase มีผลให้ดื้อต่อยา 5FU⁽¹⁸⁾ ส่วน first line response (CR/PR) นั้น อาจมีแนวโน้มว่า tumor จะตอบสนองต่อเคมีบำบัดได้ดี และการเปลี่ยนสูตรเคมีบำบัดจาก FOLFOX เป็น FOLFIRI มีส่วนป้องกันกลไก resistance ต่อยาอีกด้วย⁽¹⁹⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mitsukuni Suenaga และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา FOLFIRI เป็นขนานที่สอง ที่ตอบสนองดีต่อขนานแรก FOLFOX นั้น สัมพันธ์กับการมี PFS, OS ที่มากขึ้น⁽¹²⁾ สำหรับ LVI positive ถือเป็น poor prognostic factor มีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูงขึ้นในมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น รวมถึงเป็น predictive factor ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริม⁽²⁰⁾ เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรค สำหรับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาพบว่า PFS ในการศึกษาขึ้นอยู่กับ 4.1 เดือน ซึ่งนานกว่า GERCOR คือ 2.5 เดือน โดยอาจเป็นเพราะการศึกษานี้ประเมิน CT scan ห่างกว่าใน GERCOR เนื่องจากในทางปฏิบัติที่โรงพยาบาลมีลำดับคิวการตรวจ CT scan ที่ยาว และจากการเป็น retrospective study แต่ใน GERCOR จะมีระยะเวลาประเมิน CT scan ที่กำหนดชัดเจน จึงสามารถตรวจพบโรคลูกกลมได้เร็วกว่า หรือเกณฑ์ที่ใช้ประเมินไม่เท่ากัน ทั้งสองการศึกษา ร่วมกับบุคลากรที่ประเมินภาพรังสีเป็นคนละกลุ่มกัน จึงมี PFS ที่ต่างกัน อีกทั้งใน GERCOR ได้รับการผ่าตัดก่อนมะเร็งที่กระจายร้อยละ 22 หลังการได้ขนานแรก FOLFOX เทียบกับการศึกษานี้ผ่าตัดร้อยละ 8.9 โดยการผ่าตัดทำให้ได้รับขนานที่สอง

ช้าลง และจำนวนคนรับขนานที่สองใน GERCOR ลดลง อาจส่งผลต่อ PFS ให้คลาดเคลื่อนได้ ส่วน OS ในการศึกษาขึ้นอยู่กับ 23.9 เดือน ซึ่งยาวกว่า GERCOR คือ 20.6 เดือน⁽³⁾ โดยอาจเป็นจากในการศึกษานี้มีกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา FOLFIRI มากกว่า GERCOR รวมถึงความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของประชากร โดยในการศึกษานี้ประชากรอาจมีลักษณะปัจจัยที่จะตอบสนองต่อยามากขึ้น ซึ่งไม่ได้นำไปวิเคราะห์ใน GERCOR จึงนำมาเปรียบเทียบกันไม่ได้ จากการศึกษาพบว่า การได้รับยา FOLFIRI เป็นขนานที่สองนั้นมี PFS ที่สั้นกว่า FOLFOX ที่ให้เป็นขนานแรก และการได้รับยา FOLFIRI มีจำนวนคนที่ไม่ตอบสนองต่อยามากกว่าคนที่ตอบสนองต่อยา ซึ่งสอดคล้องกับ GERCOR อีกทั้งมะเร็งลำไส้ระยะลูกกลมมักจะมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ลำไส้อุดตัน เลือดออกทางเดินอาหาร ติดเชื้อ ดีซ่าน ไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น ทำให้รับยาเคมีบำบัดได้ไม่ครบ หรือเสียชีวิตไปก่อน ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรได้รับยาที่มีโอกาสตอบสนองมากที่สุดก่อน ซึ่งการศึกษานี้ พบว่าเมื่อให้ FOLFIRI เป็นขนานที่สองนั้น กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา มี PFS 8.8 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 3.3 เดือน และในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา มี OS 30.9 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือ 22.6 เดือน เพราะฉะนั้นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาจะมี PFS และ OS ที่มากกว่า ดังนั้นจึงควรนำลักษณะที่จะทำนายการตอบสนองต่อยา FOLFIRI เมื่อใช้เป็นขนานที่สองมาพิจารณาการรักษา ร่วมกับ ซึ่งปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้คือ BMI และ Hb โดยการดูแลแนะนำเรื่องสารอาหารให้กับผู้ป่วยเพื่อเพิ่มน้ำหนัก หากมีภาวะโลหิตจางก็ควรหาสาเหตุที่แก้ไขได้ เช่น เลือดออกทางเดินอาหาร ขาดธาตุเหล็ก และการขาดสารอาหาร เป็นต้น ซึ่งในบางรายที่ไม่พบลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อยา อาจเลือกการรักษาที่เป็นเคมีบำบัด FOLFIRI ร่วมกับ biologic treatment เช่น bevacizumab, cetuximab, panitumumab^(7, 13) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา แต่หากผู้ป่วยมี ECOG ที่แย่งหลังรับยาเคมีบำบัดขนานแรก ร่วมกับไม่พบลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อยา อาจเลือกวิธีการรักษาเป็นประคับประคองแทนการรับยาเคมีบำบัด

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจาก เป็นการศึกษาย้อนหลังจึงทำให้พบลักษณะทำนาย การตอบสนองต่อยาได้ไม่ครอบคลุม และ PFS อาจมี ค่าคลาดเคลื่อน เนื่องจากข้อจำกัดของลำดับการตรวจ CT scan ที่นาน จึงควรศึกษาแบบ prospective cohort study เพิ่มเติม

สรุป

มะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม เมื่อได้รับยาเคมีบำบัด ขนานที่สองมีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาลดลง แต่ เมื่อพบลักษณะที่ทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด จะช่วยให้การรักษามีผลลัพธ์ที่ดีขึ้น โดยลักษณะที่มีผล ต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ได้แก่ BMI ≥ 18.5 kg/m², Hb ≥ 13 g/dl, first line response(CR/PR) และ LVI positive ส่วนประสิทธิภาพของยา FOLFIRI หากมี การตอบสนองที่ดีต่อยาเคมีบำบัดจะส่งผลให้มีระยะเวลา โรคสงบและระยะเวลารอดชีพที่เพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. National Insamran W, Sangrajrang S. Cancer Control Program of Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2020;21(3):577-82. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.3.577.
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352(5):476-87. doi: 10.1056/NEJMra040958.
3. 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(2):229-37. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.

4. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23-30. doi: 10.1200/JCO.2004.09.046.
5. Seymour MT. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): A 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC) J Clin Oncol 2005;23(16 suppl):3518. DOI:10.1200/JCO.2005.23.16_SUPPL.3518.
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25(12):1539-44. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
7. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010; 28(31): 4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055.

8. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1193.
9. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00150-1.
10. Mabro M, Artru P, André T, Flesch M, Maindrault-Goebel F, Landi B, et al. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006;94(9):1287-92. doi: 10.1038/sj.bjc.6603095.
11. Shitara K, Matsuo K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, et al. Prognostic factors for metastatic colorectal cancer patients undergoing irinotecan-based second-line chemotherapy. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4(5-6):168-72.
12. Suenaga M, Matsusaka S, Ueno M, Yamamoto N, Shinozaki E, Mizunuma N, et al. Predictors of the efficacy of FOLFIRI plus bevacizumab as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients. *Surg Today* 2011;41(8):1067-74. doi: 10.1007/s00595-010-4432-8.
13. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and perprotocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2021;124(3):587-94. doi: 10.1038/s41416-020-01140-9.
14. Guarini C, Grassi T, Pezzicoli G, Porta C. Beyond RAS and BRAF: HER2, a New Actionable Oncotarget in Advanced Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):6813. doi: 10.3390/ijms22136813.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
16. Ross JS, Torres-Mora J, Wagle N, Jennings TA, Jones DM. Biomarker-based prediction of response to therapy for colorectal cancer: current perspective. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(3):478-90. doi: 10.1309/AJCP2Y8KTD POAORH.
17. Abdel-Rahman O. Effect of Body Mass Index on 5-FU-Based Chemotherapy Toxicity and Efficacy Among Patients With Metastatic Colorectal Cancer; A Pooled Analysis of 5 Randomized Trials. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(4):e385-e393. doi: 10.1016/j.clcc.2019.07.005.
18. Tampellini M, Saini A, Alabiso I, Bitossi R, Brizzi MP, Sculli CM, et al. The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006; 95(1):13-20. doi: 10.1038/sj.bjc.6603204.

19. Moreau LC, Rajan R, Thirlwell MP, Alcindor T.
Response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer after exposure to oxaliplatin in the adjuvant setting. *Anticancer Res* 2013; 33(4):1765-8.
20. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al.
American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3408-19. doi: 10.1200/JCO.2004.05.063.