

นิพนธ์ต้นฉบับ

**เกณฑ์ทางคลินิกเพื่อทำนายการควบคุมโรคและผลการรักษา
ของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI ในมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม****เบญญาพัชร เอี่ยมธนะสินชัย, พ.บ.**

หน่วยโรคมะเร็งและเคมีบำบัด กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

Received: February 21, 2023 Revised: April 7, 2023 Accepted: July 20, 2023**บทคัดย่อ**

ที่มาของปัญหา: โรคมะเร็งลำไส้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ ปัจจุบันการรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามยังคงเป็นยาเคมีบำบัด แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง มักมีร่างกายที่ทรุดโทรมลง รวมถึงมีการควบคุมโรคได้ลดลง ดังนั้น หากมีเกณฑ์ที่สามารถทำนายหรือพยากรณ์การควบคุมโรคจากการรับยาเคมีบำบัดขนานที่สอง จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ในการรักษาเพิ่มมากขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเกณฑ์ทางคลินิกสำหรับทำนายการควบคุมโรครวมถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI คือ ระยะเวลาโรคสงบ หรือ progression-free survival (PFS) กับระยะเวลารอดชีพ หรือ overall survival (OS) เมื่อใช้เป็นยาขนานที่สองในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบย้อนหลังโดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 โดยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 ขนาน คือ FOLFOX เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกแล้วจัดเป็นเกณฑ์สำหรับทำนายการควบคุมโรคต่อยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI เมื่อใช้เป็นยาขนานที่สอง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามได้รับยาเคมีบำบัดขนานที่สองคือ FOLFIRI จำนวน 209 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ควบคุมโรคได้ 90 คน และกลุ่มที่ควบคุมโรคไม่ได้ 119 คน พบว่าลักษณะที่มีผลต่อการควบคุมโรคของยาเคมีบำบัด ได้แก่ body mass index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² (OR, 5.93; 95% CI: 2.19-16.06; $p < 0.001$), number of metastatic sites < 4 (OR, 5.44; 95% CI: 1.11-26.64; $p = 0.03$), hemoglobin (Hb) ≥ 13 g/dl (OR, 3.74; 95% CI: 1.13-12.33; $p = 0.03$), first-line response (complete response [CR]/partial response [PR]/stable disease [SD]) (OR, 2.54; 95% CI: 1.01-6.42; $p = 0.04$), PFS first-line > 12 months (OR, 2.41; 95% CI: 1.08-5.35; $p = 0.03$) และ lymphovascular invasion (LVI) positive (OR, 2.31; 95% CI: 1.06-5.04; $p = 0.03$) จากการวิเคราะห์พบว่า poor prognostic group (0-2 ปัจจัย), intermediate prognostic group (3-4 ปัจจัย) และ excellent prognostic group (5-6 ปัจจัย) มี PFS เป็น 2.7 เดือน (95% CI: 2.10-3.33), 4.7 เดือน (95% CI: 3.33-6.24) และ 7.8 เดือน (95% CI: 7.64-8.05) ตามลำดับ ส่วน OS เป็น 17.2 เดือน (95% CI: 15.70-18.71), 28.6 เดือน (95% CI: 25.01-32.20) และ 33.6 เดือน (95% CI: 26.85-40.48) ตามลำดับ โดย PFS และ OS ทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ลักษณะที่มีผลต่อการควบคุมโรคของยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ได้แก่ BMI ≥ 18.5 kg/m², number of metastatic sites < 4 , Hb ≥ 13 g/dl, first-line response (CR/PR/SD), PFS first-line > 12 months และ LVI positive เมื่อจัดแบ่งเป็นกลุ่มตามเกณฑ์ พบว่าหากมีลักษณะหรือปัจจัยที่ควบคุมโรคจำนวนมากขึ้น จะส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้นด้วย

คำสำคัญ: มะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม, ผลการรักษา, เคมีบำบัดขนานที่สอง, ยาเคมีบำบัด FOLFIRI

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Prediction Score for Disease Control and Treatment Outcomes of FOLFIRI as Second-line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer

Benyapatch Eiamthanasinchai, M.D.

Oncology, Department of Medicine, Surin Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: Colorectal cancer is a leading cause of death. The standard treatment for advanced stages is chemotherapy. However patients who have received second-line chemotherapy often feel deteriorated and exhausted after first-line treatment. The disease control of chemotherapy is reduced. This study aimed to identify the predictive factors associated with disease control and predictive score to assess the efficacy of FOLFIRI chemotherapy. The results may help in optimizing treatment for metastatic colorectal cancer

OBJECTIVE: To determine prediction score for disease control to evaluate the efficacy of FOLFIRI as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

METHODS: A retrospective case-control study was conducted. Patients at Surin Hospital diagnosed with metastatic colorectal cancer were reviewed between January 1, 2013 and June 30, 2022. All patients previously received the FOLFOX regimen. Clinical characteristics, laboratory tests and treatment outcomes for all patients were collected. Exploratory analyses of the factors associated with disease control and efficacy of FOLFIRI were performed by prediction score.

RESULTS: Two hundred and nine patients with metastatic colorectal cancer at Surin Hospital were recruited and classified into 2 groups comprising 90 patients in the disease control group and 119 patients in the progression group. The predictive factors for disease control of FOLFIRI were body mass index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² (OR, 5.93; 95% CI: 2.19-16.06; $p < 0.001$), number of metastatic sites < 4 (OR, 5.44; 95% CI: 1.11-26.64; $p = 0.03$), hemoglobin (Hb) ≥ 13 g/dl (OR, 3.74; 95% CI: 1.13-12.33; $p = 0.03$), first-line response (complete response [CR]/partial response [PR]/stable disease [SD]) (OR, 2.54; 95% CI: 1.01-6.42; $p = 0.04$), progression-free survival (PFS) first-line > 12 months (OR, 2.41; 95% CI: 1.08-5.35; $p = 0.03$) and lymphovascular invasion (LVI) positive (OR, 2.31; 95% CI: 1.06-5.04; $p = 0.03$). The poor prognostic group (0-2 factors), intermediate prognostic group (3-4 factors) and excellent prognostic group (5-6 factors) had progression-free survival (PFS) of 2.7 months (95% CI: 2.10-3.33), 4.7 months (95% CI: 3.33-6.24), and 7.8 months (95% CI: 7.64-8.05), respectively. Overall survival (OS) was 17.2 months (95% CI: 15.70- 18.71), 28.6 months (95% CI: 25.01-32.20) and 33.6 months (95% CI: 26.85-40.48), respectively. PFS and OS were statistically significant different among all three groups.

CONCLUSIONS: The predictive factors for disease control of second-line FOLFIRI chemotherapy for metastatic colorectal cancer were BMI ≥ 18.5 kg/m², number of metastatic sites < 4 , Hb ≥ 13 g/dl, first-line response (CR/PR/SD), PFS first-line > 12 months and LVI positive. The prediction score revealed that more predictive factors could result in the optimized efficacy of chemotherapy

KEYWORDS: metastatic colorectal cancer, treatment outcomes, second-line chemotherapy, FOLFIRI

บทนำ

โรคมะเร็งลำไส้เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย โดยพบเป็นอันดับที่ 3 รองจากมะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม¹ ปัจจุบันการรักษาหลักของมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามยังคงเป็นยาเคมีบำบัดซึ่งยาวนานแรก (first-line) ได้แก่ การให้ 5-fluorouracil (5-FU) และ leucovorin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีกหนึ่งชนิดคือ oxaliplatin (FOLFOX) หรือร่วมกับ irinotecan (FOLFIRI)² ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาแบบประคับประคองหรือได้รับยา 5-FU เพียงอย่างเดียว แต่ยังไม่มียาลดอาการข้างเคียงที่ชัดเจนว่าขนานแรกควรจะให้ FOLFOX หรือ FOLFIRI ก่อน เนื่องจากประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันเมื่อศึกษาลำดับให้ยาทั้งสองสูตรโดยให้สลับกัน³ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลว่า FOLFOX มีประสิทธิภาพดีกว่าสูตร irinotecan ร่วมกับ bolus 5-FU (IFL)⁴ รวมถึงผลข้างเคียงน้อยกว่า ในทางปฏิบัติ FOLFOX จึงมักใช้เป็นยาขนานแรก สำหรับยาขนานที่สอง (second-line) มีข้อมูลการให้ FOLFOX กับ FOLFIRI โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างของระยะเวลารอดชีพ หรือ overall survival (OS) ดังนั้นเมื่อให้ FOLFOX เป็นยาขนานแรก จึงตามด้วย FOLFIRI เป็นยาขนานที่สอง สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับกลุ่ม epidermal growth factor receptor inhibitor (anti-EGFR) ในกลุ่มยีน (gene) RAS ชนิดที่ไม่กลายพันธุ์ (wild-type) ได้แก่ FOLFIRI ร่วมกับ panitumumab หรือ irinotecan ร่วมกับ cetuximab พบว่ามีอัตราการตอบสนอง หรือ response rate (RR) และระยะเวลาโรคสงบ หรือ progression-free survival (PFS) เพิ่มขึ้น แต่ OS ไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^{5,6} ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับกลุ่ม vascular endothelial growth factor inhibitor (anti-VEGF) ได้แก่ FOLFOX หรือ FOLFIRI ร่วมกับ bevacizumab และ FOLFIRI ร่วมกับ aflibercept อีกทั้ง FOLFIRI ร่วมกับ ramucirumab พบว่ามี OS และ PFS เพิ่มขึ้น⁷ แต่ในปัจจุบันมีข้อจำกัดด้านสิทธิการรักษาและยาราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยมักไม่ได้รับยากลุ่ม anti-EGFR หรือ anti-VEGF ดังนั้นโดยมากผู้ป่วยจึงได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวคือ FOLFIRI เป็นยาขนานที่สอง ซึ่งการรับยาขนานที่สองอาจมีความยากลำบากมากขึ้นเนื่องจากการตอบสนองลดลงกว่าขนานแรก^{3,8}

ร่วมกับผู้ป่วยมักมีสภาพร่างกายที่ทรุดโทรมลงจากโรคลุกลามมากขึ้น จึงอาจรับยาเคมีบำบัดต่อได้ไม่นานหรือไม่ต่อเนื่อง แต่หากมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือควบคุมโรคได้ (disease control) จะทำให้อาการของโรคดีขึ้น และอาจส่งผลให้อายุของผู้ป่วยยืนยาวขึ้น ซึ่งมีหลายการศึกษาที่วิเคราะห์ห้ปัจจัยที่มีผลต่อ PFS หรือ OS ของยาขนานที่สองที่มี irinotecan ร่วมด้วย⁹ แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่จะทำนายการตอบสนองและควบคุมโรคได้ต่อยา รวมถึงยังไม่มี biomarker ที่ช่วยเลือกผู้ป่วยที่จะเข้ารับยา ในขณะที่การใช้ยา biologic agent หรือ targeted therapy เช่น panitumumab, cetuximab, encorafenib, trastuzumab มีการตรวจ biomarker คือ ยีน RAS mutation, BRAF mutation, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)^{10, 11} เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่จะตอบสนองต่อยา และการศึกษาก่อนหน้านี้มีเพียงข้อมูล OS กับ PFS ของยา FOLFIRI ที่เป็นแบบ sequential³ ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพของยาในยาขนานที่สอง FOLFIRI มีแนวโน้มด้อยกว่า FOLFOX และต่อมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาขนานที่สอง FOLFIRI⁸ โดยเปรียบเทียบขนาดยาที่ต่างกัน แต่ผลลัพธ์ที่ได้อาจไม่ครอบคลุมสำหรับประเมินประสิทธิภาพขนาดยาที่ใช้ในปัจจุบัน

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและปัจจัยเพื่อทำนายการควบคุมโรคได้ต่อการรับยา FOLFIRI เป็นยาขนานที่สอง ในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม รวมถึงการจัดกลุ่มและแบ่งเป็นเกณฑ์ตามจำนวนปัจจัยที่พบ (clinical prediction score) เพื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา คือ PFS และ OS ซึ่งหากทราบลักษณะดังกล่าวรวมถึงประสิทธิภาพของยา จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ในการรักษาเพิ่มขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) โดยเปรียบเทียบประชากรสองกลุ่มเชิงวิเคราะห์ (case-control study) งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่ 63/2565

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในการศึกษา มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้า

คือ ผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ทั้งชายและหญิง โดยเป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม ซึ่งมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยัน ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 ทั้งที่ได้รับการผ่าตัดและไม่เคยผ่าตัดก่อนที่ลำไส้ (primary tumor) เคยผ่าตัดก่อนมะเร็งที่ลำไส้ในระยะเริ่มต้นแล้วกลับเป็นซ้ำ เคยผ่าตัดและไม่เคยผ่าตัดก่อนมะเร็งที่กระจาย (metastatic site) ได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 ขนานในระยะลุกลามคือ FOLFOX ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกคือ ไม่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ข้อมูลประวัติไม่สมบูรณ์ ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRI หรือสูตรอื่นที่ไม่ใช่ FOLFOX เป็นขนานแรก ไม่สามารถประเมินการตอบสนองของยาได้ด้วยภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ computerized tomography scan (CT scan) เก็บข้อมูลโดยสืบค้นประวัติจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล (HOSxP) รวบรวมประวัติผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลตรวจชิ้นเนื้อ ผลการตรวจ CT scan โดยประเมินการตอบสนองและควบคุมโรคได้ต่อการรักษาตามเกณฑ์ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1¹² ประเมินประสิทธิภาพของยาโดยคำนวณระยะเวลา นับจากวันเริ่มให้ยาเคมีบำบัด FOLFIRI รอบที่ 1 เป็นวันแรก จนถึงวันที่ตรวจพบว่าโรคลุกลามเป็น PFS และคำนวณระยะเวลานับจากวันเริ่มให้ยาเคมีบำบัด FOLFIRI รอบที่ 1 เป็นวันแรก จนถึงวันที่เสียชีวิต หรือวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เป็น OS ส่งตรวจ CT scan ทุก 2-3 เดือน ซึ่งมีข้อจำกัดตามลำดับคิวการนัดตรวจของโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทางคลินิกของประชากรแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลในเชิงปริมาณที่เป็นค่าต่อเนื่อง ใช้ความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงนับ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรที่ต้องการศึกษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดด้วย univariate analysis โดยใช้ Chi-square 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) วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดด้วยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ Stata/SE 15.1

ผลการศึกษา

ประชากรในการศึกษาเป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลาม จำนวน 209 คน พบว่ามีผู้ที่ควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัดขนานที่สอง FOLFIRI (complete response [CR]/partial response [PR]/stable disease [SD]) หรือ disease control rate (DCR) จำนวน 90 คน (ร้อยละ 43.1) ซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ควบคุมโรคไม่ได้ (progressive disease [PD]) หรือ progression จำนวน 119 คน (ร้อยละ 56.9) แต่มีการควบคุมโรคได้ต่อยาขนานแรก (CR/PR/SD) จำนวน 164 คน (ร้อยละ 78.5) มากกว่าขนานที่สอง เมื่อนำลักษณะทางคลินิกมาวิเคราะห์พบว่า อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ควบคุมโรคได้ต่อยา FOLFIRI คือ 59.0 ± 14.4 ปี มากกว่ากลุ่มที่ควบคุมโรคไม่ได้ คือ 57.5 ± 11.8 ปี แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.36$) ส่วนใหญ่มีสภาพร่างกายที่อยู่ในเกณฑ์ดีโดยประเมินจาก Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) อยู่ที่ 0-1 จำนวน 184 คน (ร้อยละ 88) แบ่งเป็นเพศชาย 117 คน (ร้อยละ 56) ส่วนการผ่าตัดก่อนมะเร็งลำไส้ (resection primary tumor) การพบเซลล์มะเร็งบริเวณหลอดเลือดแดงกับหลอดเลือดน้ำเหลืองจากการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือ lymphovascular invasion (LVI) positive การควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัดขนานแรก หรือ first-line response (CR/PR/SD) การกระจายไปอวัยวะอื่นๆ (number of metastatic sites) < 4 ตำแหน่ง ระยะเวลาโรคสงบของยาเคมีบำบัดขนานแรก (PFS first-line) > 12 เดือน ดัชนีมวลกาย หรือ body mass index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² hemoglobin (Hb) ≥ 13 g/dl และ albumin ≥ 3.5 g/dl พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ควบคุมโรคได้และกลุ่มที่ควบคุมโรคไม่ได้ ($p = 0.005, 0.01, 0.006, 0.003, < 0.001, < 0.001, 0.005$ และ 0.03 ตามลำดับ) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของประชากรกับการควบคุมโรคของยาเคมีบำบัด

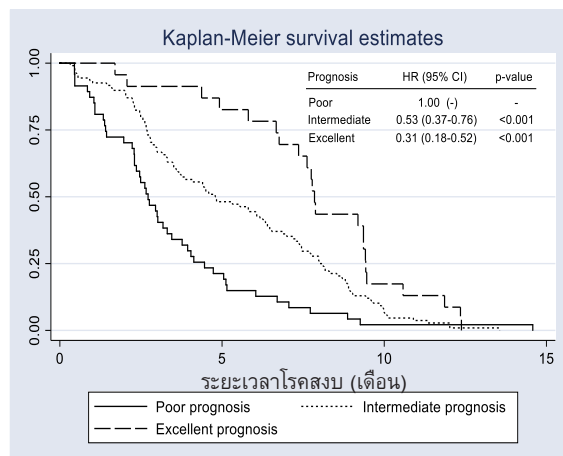
Characteristics	Number (n=209)	Disease control (n=90)	Progression (n=119)	p-value
Age, mean±SD (years)	58.7±11.7	59.0±14.4	57.5±11.8	0.36
Gender, male	117 (56.0)	54 (60.0)	63 (52.9)	0.32
ECOG				0.10
0-1	184 (88.0)	83 (92.2)	101 (84.9)	
2	25 (12.0)	7 (7.8)	18 (15.1)	
Location of primary tumor				0.53
Rectum	75 (35.9)	28 (31.1)	47 (39.5)	
Sigmoid	87 (41.6)	42 (46.7)	45 (37.8)	
Colon	47 (22.5)	20 (22.2)	27 (22.7)	
Side of tumor				0.35
Left	178 (85.2)	79 (87.8)	99 (83.2)	
Right	31 (14.8)	11 (12.2)	20 (16.8)	
Stage at diagnosis				0.36
2-3	46 (22.0)	20 (22.2)	26 (21.8)	
4	163 (78.0)	70 (77.8)	93 (78.2)	
Adjuvant chemotherapy	89 (42.6)	44 (48.9)	45 (37.8)	0.10
Previous radiation therapy	38 (18.2)	15 (16.7)	23 (19.3)	0.62
Resection of primary tumor	152 (73.1)	74 (83.1)	78 (65.5)	0.005
Histologic grade				0.10
Well differentiated	58 (30.4)	23 (28.4)	35 (31.8)	
Moderate differentiated	124 (64.9)	57 (70.4)	67 (60.9)	
Poorly differentiated	9 (4.7)	1 (1.2)	8 (7.3)	
Lymphovascular invasion (LVI) positive	96 (51.6)	52 (61.9)	44 (43.1)	0.01
First-line response				0.006
CR/PR/SD	164 (78.5)	79 (87.8)	85 (71.4)	
PD	45 (21.5)	11 (12.2)	34 (28.6)	
Number of metastatic sites <4	190 (90.9)	88 (97.8)	102 (85.7)	0.003
Lung metastasis	97 (46.4)	37 (41.1)	60 (50.4)	0.20
Liver metastasis	140 (67.0)	58 (64.4)	82 (68.9)	0.55
Peritoneal metastasis	29 (13.8)	9 (10.0)	20 (16.8)	0.15
PFS first-line >12 months	61 (29.2)	39 (43.3)	22 (18.5)	<0.001
Age ≥65 years	61 (29.2)	29 (32.2)	32 (26.9)	0.44
Body mass index (BMI) ≥18.5 kg/m ²	162 (77.5)	84 (93.3)	78 (65.5)	<0.001
Hemoglobin (Hb) ≥13 g/dl	24 (11.5)	17 (18.9)	7 (5.9)	0.005
Alkaline phosphatase (ALP) ≤120 U/L	82 (39.4)	42 (46.7)	40 (33.9)	0.06
Albumin ≥3.5 g/dl	171 (83.4)	81 (90.0)	90 (78.3)	0.03
Carcinoembryonic antigen (CEA) <5 ng/ml	23 (11.3)	14 (15.9)	9 (7.8)	0.07

จากการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่า BMI ≥18.5 kg/m² มีผลในการควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัด FOLFIRI มากที่สุด (OR, 5.93; 95% CI: 2.19-16.06; $p<0.001$) รองลงมาคือ number of metastatic sites <4 (OR, 5.44; 95% CI: 1.11-26.64; $p=0.03$), Hb ≥13 g/dl (OR, 3.74; 95% CI: 1.13-12.33;

$p=0.03$), first-line response (CR/PR/SD) (OR, 2.54; 95% CI: 1.01-6.42; $p=0.04$), PFS first-line >12 months (OR, 2.41; 95% CI: 1.08-5.35; $p=0.03$) และ LVI

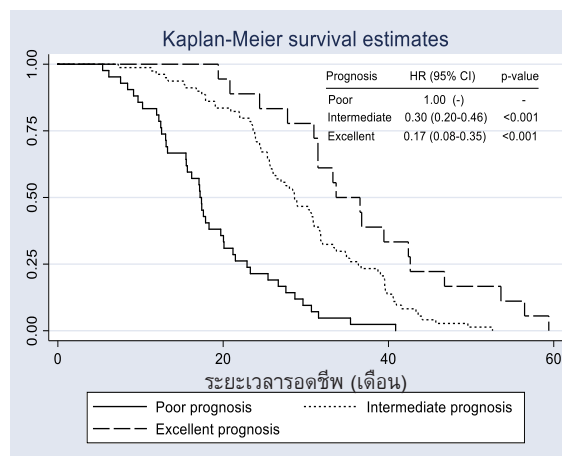
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ความสำคัญของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัด

Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Resection of primary tumor	2.59	1.32-5.07	0.005	0.94	0.36-2.46	0.90
LVI positive	2.14	1.18-3.86	0.01	2.31	1.06-5.04	0.03
First-line response (CR/PR/SD)	2.87	1.36-6.05	0.006	2.54	1.01-6.42	0.04
Number of metastatic sites <4	7.33	1.64-32.62	0.003	5.44	1.11-26.64	0.03
PFS first-line >12 months	3.37	1.80-6.28	<0.001	2.41	1.08-5.35	0.03
BMI ≥ 18.5 kg/m ²	7.35	2.96-18.29	<0.001	5.93	2.19-16.06	<0.001
Hb ≥ 13 g/dl	3.72	1.47-9.42	0.005	3.74	1.13-12.33	0.03
Albumin ≥ 3.5 g/dl	2.50	1.10-5.67	0.03	0.71	0.25-2.03	0.52



รูปที่ 1 ระยะเวลาโรคสงบเมื่อแบ่งตามกลุ่ม

เมื่อแบ่งกลุ่มเพื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา FOLFIRI ตามจำนวนปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคได้ โดยจัดเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มี 0-2 ปัจจัย จัดเป็น poor prognostic group กลุ่มที่มี 3-4 ปัจจัย จัดเป็น intermediate prognostic group กลุ่มที่มี 5-6 ปัจจัย จัดเป็น excellent prognostic group จากการวิเคราะห์ PFS พบว่า poor prognostic group มี PFS สั้นที่สุด คือ 2.7 เดือน (95% CI: 2.10-3.33) ส่วน intermediate prognostic group มี PFS ยาวขึ้นคือ 4.7 เดือน (95% CI: 3.33-6.24) โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR], 0.53; 95% CI: 0.37-0.76; $p<0.001$) และ excellent prognostic group มี PFS ยาวที่สุดคือ 7.8 เดือน (95% CI: 7.64-8.05) โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 2 ระยะเวลาการรอดชีพเมื่อแบ่งตามกลุ่ม

ทางสถิติ (HR, 0.31; 95% CI: 0.18-0.52; $p<0.001$) (รูปที่ 1) โดยค่ากลางของ PFS ของทั้งสามกลุ่มเป็น 4.4 เดือน (95% CI: 3.53-5.39) (ตารางที่ 3) สำหรับ OS พบว่า poor prognostic group มี OS น้อยที่สุด คือ 17.2 เดือน (95% CI: 15.70-18.71) ส่วน intermediate prognostic group มี OS มากขึ้นคือ 28.6 เดือน (95% CI: 25.01-32.20) โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 0.30; 95% CI: 0.20-0.46; $p<0.001$) และ excellent prognostic group มี OS ยาวที่สุดคือ 33.6 เดือน (95% CI: 26.85-40.48) โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 0.17; 95% CI: 0.08-0.35; $p<0.001$) (รูปที่ 2) โดยค่ากลางของ OS ของทั้งสามกลุ่มเป็น 25.9 เดือน (95% CI: 23.30-28.59) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ระยะเวลาโรคสงบเมื่อจัดเป็นกลุ่มตามจำนวนปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัด

Prognostic groups	Number (n=209)	Median PFS, months (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Overall		4.4 (3.53-5.39)		
Poor	51 (24.4)	2.7 (2.10-3.33)	1.00 (-)	-
Intermediate	124 (59.3)	4.7 (3.33-6.24)	0.53 (0.37-0.76)	<0.001
Excellent	34 (16.3)	7.8 (7.64-8.05)	0.31 (0.18-0.52)	<0.001

ตารางที่ 4 ระยะเวลาการรอดชีพเมื่อจัดเป็นกลุ่มตามจำนวนปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัด

Prognostic groups	Number (n=209)	Median OS, months (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Overall		25.9 (23.30-28.59)		
Poor	51 (24.4)	17.2 (15.70-18.71)	1.00 (-)	-
Intermediate	124 (59.3)	28.6 (25.01-32.20)	0.30 (0.20-0.46)	<0.001
Excellent	34 (16.3)	33.6 (26.85-40.48)	0.17 (0.08-0.35)	<0.001

อภิปรายผล

การรักษา มะเร็งลำไส้ระยะลุกลามด้วยยาเคมีบำบัด เป้าหมายเพื่อประคับประคองควบคุมโรคโดยคาดหวังให้มีการตอบสนองต่อยาและเพิ่มอัตราการรอดชีพ อย่างไรก็ตามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต้องดีขึ้นควบคู่กันไปขณะรับการรักษา แต่การได้รับยาขนานที่สองนั้นพบว่ามีการตอบสนองและควบคุมโรคได้น้อยกว่าขนานแรก^{3,8} อาจเนื่องมาจากกลไกการดื้อยาหรือลักษณะทางชีวโมเลกุลของมะเร็งรวมถึงลักษณะที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีผลต่อการตอบสนองของยา⁹ จากการศึกษา GERCOR³ มีกลุ่มที่ควบคุมโรคได้ต่อยาร้อยละ 34 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ คือร้อยละ 43.1 อาจเป็นเพราะใน GERCOR มีส่วนที่ประเมินการตอบสนองของยาไม่ได้ ร้อยละ 14 และมีเกณฑ์ประเมินการตอบสนองที่ต่างกัน รวมถึงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษามีความแตกต่างกัน โดยการศึกษาในอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 58 ปี ซึ่งน้อยกว่าใน GERCOR คือ 65 ปี แต่การศึกษานี้ผลวิเคราะห์พบว่าอายุไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ควบคุมโรคได้และควบคุมโรคไม่ได้ ส่วนเพศชายใน GERCOR มีร้อยละ 72 มากกว่าในการศึกษานี้คือร้อยละ 56 แต่การศึกษานี้ผลวิเคราะห์พบว่าเพศไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ควบคุมโรคได้และควบคุมโรคไม่ได้ และมีอีกหลายปัจจัยที่ใน GERCOR ไม่ได้นำมาวิเคราะห์เหมือนในการศึกษานี้ ซึ่งในการศึกษานี้พบลักษณะที่ทำนายการควบคุมโรคได้ต่อยา FOLFIRI คือ BMI ≥ 18.5 kg/m² โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ

Omar Abdel-Rahman และคณะ พบว่า BMI ต่ำสัมพันธ์กับการเกิด hematologic toxicity จากยาเคมีบำบัด ซึ่ง BMI ที่สูงขึ้นจะมี OS เพิ่มขึ้นด้วย¹³ อีกปัจจัยคือ number of metastatic sites <4 จากการศึกษาพบว่าหากมีการกระจายของมะเร็งไปหลายอวัยวะจะสัมพันธ์กับการดื้อต่อยาเคมีบำบัด¹⁴ ส่วน Hb ≥ 13 g/dl พบว่าสัมพันธ์กับการตอบสนองและควบคุมโรคได้ต่อยาเคมีบำบัด¹⁵ สำหรับ first-line response (CR/PR/SD) และ PFS first-line >12 months นั้น การได้ยาขนานที่สองที่มี irinotecan ร่วมด้วยจะสัมพันธ์กับ PFS, OS ที่มากขึ้น⁹ อาจมีแนวโน้มว่า tumor ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด ส่วน LVI positive เป็น predictive factor ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด เนื่องจากมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูงขึ้นในมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น¹⁵ สำหรับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาพบว่า PFS ในการศึกษาที่อยู่ที่ 4.4 เดือน ซึ่งนานกว่า GERCOR คือ 2.5 เดือน โดยอาจเป็นเพราะการศึกษานี้เป็น retrospective study และมีการประเมิน CT scan ห่างกว่าใน GERCOR จึงตรวจพบโรคลุกลามได้ช้ากว่า หรือเกณฑ์ที่ใช้ประเมินไม่เท่ากัน ส่วน OS ในการศึกษาที่อยู่ที่ 25.9 เดือน ซึ่งยาวกว่า GERCOR คือ 20.6 เดือน⁹ โดยอาจเป็นจากการศึกษานี้มีกลุ่มที่ควบคุมโรคได้มากกว่า GERCOR รวมถึงการศึกษานี้ประชากรอาจมีลักษณะปัจจัยที่ควบคุมโรคได้ต่อยามากกว่า ซึ่งไม่ได้นำไปวิเคราะห์ใน GERCOR จึงนำมาเปรียบเทียบกันไม่ได้ สำหรับประสิทธิภาพของยาหากแบ่งตามกลุ่มพบว่า เมื่อให้ยาขนานที่สอง FOLFIRI ในกลุ่ม poor prognosis หรือ

มีปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคเป็นจำนวน 0-2 ปัจจัย จะมี PFS น้อยที่สุดคือ 2.7 เดือน ร่วมกับ OS 17.2 เดือน ดังนั้นในกลุ่มนี้ควรเลือกการรักษาที่เป็นยาเคมีบำบัด FOLFIRI ร่วมกับ biologic agent เช่น bevacizumab, cetuximab, panitumumab เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ส่วนกลุ่ม intermediate prognosis หรือมีปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคเป็นจำนวน 3-4 ปัจจัย จะมี PFS ยาวขึ้นคือ 4.7 เดือน ร่วมกับ OS 28.6 เดือน โดยในกลุ่มนี้อาจจะเลือกการรักษาที่เป็นยาเคมีบำบัดร่วมกับ biologic agent โดยเฉพาะผู้ที่ขาดปัจจัยที่มีผลมากต่อการควบคุมโรค ได้แก่ BMI ≥ 18.5 kg/m², number of metastatic sites < 4 และ Hb ≥ 13 g/dl ส่วนกลุ่ม excellent prognosis หรือมีปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคเป็นจำนวน 5-6 ปัจจัย จะมี PFS ยาวที่สุด คือ 7.8 เดือน ร่วมกับ OS 33.6 เดือน ซึ่งในกลุ่มนี้เหมาะกับการให้เคมีบำบัดอย่างเดียวเพราะสามารถควบคุมโรคได้ดีอยู่แล้ว จากการศึกษาพบว่า การได้รับยา FOLFIRI เป็นเวลานานที่สองนั้น มีจำนวนคนที่ควบคุมโรคไม่ได้มากกว่าคนที่ควบคุมโรคได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา GERCOR อีกทั้งมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา เช่น ติดเชื้อ ลำไส้อุดตัน ไตวาย เนื้องอก ตับอักเสบ เป็นต้น ทำให้ได้รับยาไม่ครบหรือเสียชีวิตไปก่อน ดังนั้นจึงควรนำ clinical prediction score ที่จะทำนายการควบคุมโรคได้ต่อยา FOLFIRI เมื่อใช้เป็นเวลานานที่สองมาประกอบเพื่อวางแผนการรักษา แต่หากผู้ป่วยมี ECOG ที่แย่งหลังรับยาเคมีบำบัดขนานแรก และอยู่ในกลุ่ม poor prognosis รวมถึงไม่สามารถรับยาเคมีบำบัด ร่วมกับ biologic agent ได้ อาจจะเลือกวิธีการรักษาเป็นประคับประคองแทน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาย้อนหลังจึงทำให้พบปัจจัยทำนายการควบคุมโรคต่อยาได้ไม่ครอบคลุม รวมถึงข้อมูลผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและห้องปฏิบัติการมีความไม่ครบถ้วนบางส่วน แต่ได้ทำการวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis เพื่อลดอคติดังกล่าว อีกทั้ง PFS อาจมีค่าคลาดเคลื่อนเนื่องจากข้อจำกัดของลำดับการตรวจ CT scan ที่นาน จึงควรศึกษาแบบ prospective cohort study เพิ่มเติม

มะเร็งลำไส้ระยะลุกลามมีแนวโน้มการควบคุมโรคได้ลดลงจากยาเคมีบำบัดขนานที่สอง แต่หากนำเกณฑ์

ทางคลินิกเพื่อทำนายการควบคุมโรคมาพิจารณาการรักษาด้วย จะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาให้ดีขึ้นได้

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Insamran W, Sangrajang S. National Cancer Control Program of Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2020;21:577-582.
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005;352:476-87.
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;22:229-37.
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;22:23-30.
5. Sobrero A, Lenz HJ, Eng C, Scheithauer W, Middleton G, Chen W, et al. Extended RAS analysis of the phase III EPIC trial: irinotecan + cetuximab versus irinotecan as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Oncologist [Internet]. 2021[cited 2023 Mar 5];26(2):e261-9.
6. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25:107-16.
7. Lee JJ, Sun W. Options for second-line treatment in metastatic colorectal cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2016;14:46-54.
8. Bidard FC, Tournigand C, André T, Mabro M, Figer A, Cervantes A, et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. Ann Oncol 2009;20:1042-7.
9. Basade M, Mane A. Optimum patient selection for

- irinotecan-containing regimens in metastatic colorectal cancer: literature review and lessons from clinical practice. *Indian J Cancer* 2021;58:5-16.
10. 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 per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2021;124:587-94.
 11. Guarini C, Grassi T, Pezzicoli G, Porta C. Beyond RAS and BRAF: HER2, a New Actionable Oncotarget in Advanced Colorectal Cancer. *Int J MolSci*[Internet]. 2021[cited 2023 Mar 5];22(13):6813.
 12. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-7.
 13. 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*[Internet]. 2019[cited 2023 May 15];18(4):e385-93.
 14. Gherman A, Balacescu L, Gheorghe-Cetean S, Vlad C, Balacescu O, Irimie A, et al. Current and new predictors for treatment response in metastatic colorectal cancer. The role of circulating miRNAs as biomarkers. *Int J MolSci* [Internet]2020 [cited 2023 May 15];21(6):2089. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/6/2089>.
 15. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update. *J ClinOncol* 2022;40:892-910.