



ได้รับอนุญาต
จาก ศ.น.พ.

แนวทางการรักษาและการเลือกใช้ยา ที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม (Optimal Treatment Strategies in mCRC)

เรียบเรียงและออกแบบทดสอบโดย

พว.ไวยรัฐ ประสงค์สุข

อายุรแพทย์โรคมะเร็ง โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รหัส 3-3220-000-9301/160701

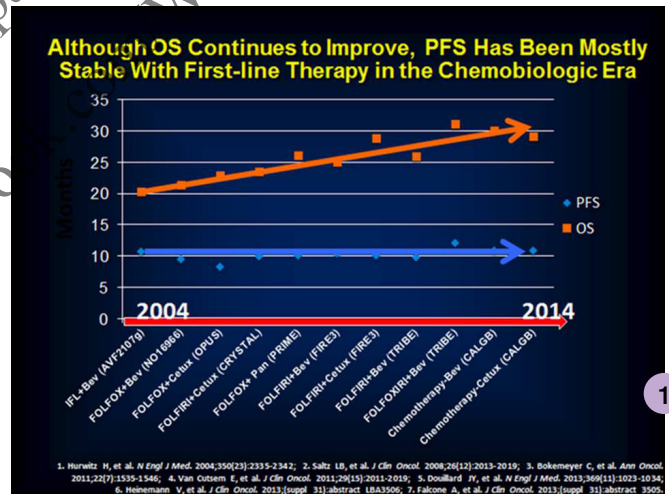
วัตถุประสงค์

1. เพื่อทบทวนความรู้เกี่ยวกับการรักษา และการใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ต้องตระหนักถึงก่อนการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละบุคคล
3. เพื่อเรียนรู้ และเพิ่มความเข้าใจต่อยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (Biologic Targeted Therapy) ที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม

ประเด็นสำคัญเกี่ยวกับแนวทางการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม โดยแยกเป็นหัวข้อต่าง ๆ ที่น่าสนใจดังนี้

1. การรักษาหลักยังคงเป็นยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน ได้แก่ สูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI โดยทั้ง 2 สูตรนี้จะต้องบริหารยาแบบผู้ป่วยใน นอกจากนี้ยังมีสูตร XELOX (CapeOx) ซึ่งสามารถบริหารยาแบบผู้ป่วยนอกได้ โดยจากข้อมูลทางการแพทย์พบว่า ทั้ง 3 สูตรนี้ไม่มีความแตกต่างในแง่ของประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการรวบรวมวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา phase III จำนวน 11 การศึกษา มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 5,768 ราย พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิด (concept of All-3-drugs) จะทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีพโดยเฉลี่ยประมาณ 23.2 เดือน⁽¹⁾ ส่วนสูตร XELIRI ซึ่งสามารถบริหารยาแบบผู้ป่วยนอกได้เช่นกัน แต่พบว่ามีประสิทธิผลที่ด้อยกว่าสูตรดังกล่าวข้างต้น และมีผลข้างเคียงมากกว่าจึงทำให้ยาสูตรนี้ไม่อยู่ในมาตรฐานการรักษา

2. ภายในระยะเวลา 10 กว่าปีที่ผ่านมา มีการใช้ยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (Biologic Targeted Therapy) ร่วมกับยาเคมีบำบัด เป็นสูตรรักษานานแรกสำหรับรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม ซึ่งสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีพโดยรวมโดยเฉลี่ยจากประมาณ 20 เดือน เป็น 30 เดือนได้ ในขณะที่ระยะเวลารอดชีพโดยโรคสงบโดยเฉลี่ยยังคงประมาณ 10 เดือนเท่าเดิม (รูปที่ 1)



3. ยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (Biologic Targeted Therapy) ที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามนั้น มักจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามเป้าหมายที่ออกฤทธิ์ ได้แก่

3.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signaling pathway ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด ได้แก่

3.1.1 Anti-VEGF monoclonal antibody เช่น bevacizumab, ramucirumab

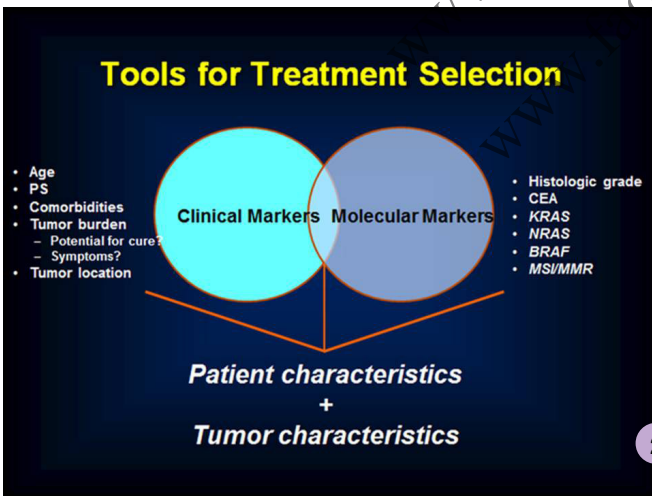
3.1.2 Recombinant fusion protein (VEGF-TRAP)
ได้แก่ aflibercept

3.1.3 Multi-kinase inhibitor (dual targeted
VEGFR2-TIE2 tyrosine kinase inhibition)
ได้แก่ regorafenib

3.2 Anti-Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR)
antibody ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง
ได้แก่ cetuximab, panitumumab

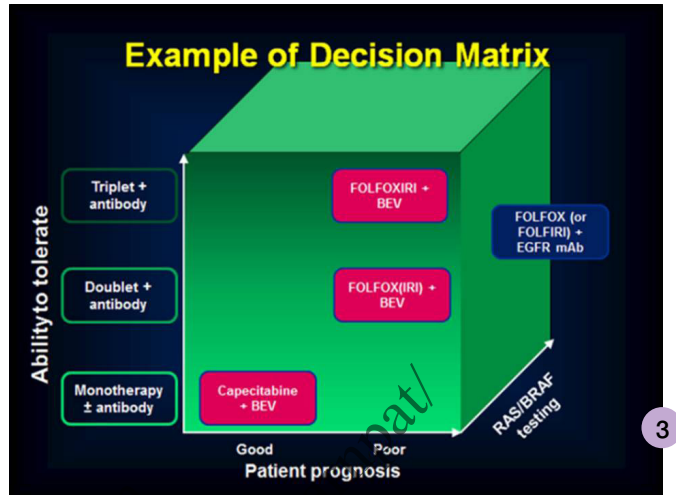
ซึ่งยาทั้ง 2 กลุ่มจะมีแนวทางการทำงานที่ต่างกัน กล่าวคือ
ยากกลุ่ม anti-EGFR antibody จะไปจับกับ receptor บนผิวก้อนมะเร็ง
ซึ่งจะขัดขวางการส่งสัญญาณที่จะกระตุ้นการเจริญเติบโตของ
เซลล์ตั้งแต่บริเวณใต้ต่อเซลล์เมมเบรน (intracellular domain)
ซึ่งพบว่าในไซโตพลาสซึมนี้ก็ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่จะช่วยนำสื่อ
สัญญาณนี้ ได้แก่ RAS และ BRAF ดังนั้น หากมีความผิดปกติ
ในบริเวณนี้ เช่น RAS mutation หรือ BRAF mutation จะยังคง
ทำให้มีสัญญาณไปกระตุ้นเซลล์มะเร็งและมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น
ต่อไป เป็นผลทำให้ไม่มีการตอบสนองต่อยากกลุ่ม anti-EGFR
antibody ดังนั้น ก่อนการให้ยาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องตรวจ RAS
status ก่อน เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาและทำนายการ
ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม anti-EGFR antibody ในขณะที่ยาในกลุ่ม
VEGF inhibitors ยังไม่มีตัวที่ใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษา
ที่จำเพาะ

4. ปัจจัยที่ใช้ในการพิจารณาเลือกการรักษาและสูตรยาต่าง ๆ ให้แก่
ผู้ป่วย ประกอบไปด้วย 2 ปัจจัยใหญ่ ๆ ได้แก่ ปัจจัยของผู้ป่วย
และลักษณะของก้อนมะเร็ง (รูปที่ 2)



4.1 ปัจจัยของผู้ป่วยที่จะใช้พิจารณา ได้แก่ อายุ ความ
แข็งแรงของผู้ป่วย (performance status) โรคประจำตัวต่าง ๆ
ความรุนแรงจากอาการของโรค

4.2 ลักษณะของก้อนมะเร็ง ได้แก่ ตำแหน่งของก้อน
อาการต่าง ๆ ที่เกิดจากตัวก้อน และที่สำคัญก็คือ ลักษณะทาง
ชิ้นเนื้อและการตรวจทางชีวโมเลกุลของก้อนมะเร็ง เช่น histologic
grade, การตรวจความผิดปกติของยีน KRAS, NRAS และ BRAF
5. ตัวอย่างแนวทางสำหรับการเลือกใช้สูตรยาต่าง ๆ จะพิจารณา
ในด้านต่าง ๆ ดังนี้ (รูปที่ 3)



5.1 กรณีไม่มีภาวะตรวจยีน RAS/BRAF จะพิจารณาความ
แข็งแรงของผู้ป่วยและการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง
จากยา เช่น หากผู้ป่วยมีความแข็งแรงและไม่มีความเสี่ยงต่อการ
ให้สูตรยา อาจพิจารณาใช้สูตรยาเคมีที่เป็น doublet (FOLFOX/
FOLFIRI) หรือ triplet (FOLFOXIRI) ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุด
bevacizumab

5.2 การพยากรณ์โรคของผู้ป่วย (Patient prognosis) หาก
ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่สภาวะร่างกายไม่ค่อยแข็งแรงมาก
อาจพิจารณาเป็นยาเคมีบำบัดสูตร monotherapy โดยอาจจะให้
ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดหรือไม่ก็ได้ ได้แก่ capecitabine +/-
bevacizumab

5.3 หากมีการตรวจยีน RAS/BRAF แล้วผลการตรวจ
ทางชิ้นเนื้อไม่พบมีความผิดปกติของยีน KRAS และ/หรือ BRAF
(KRAS- และ/หรือ BRAF-wild type) จะพิจารณาเลือกสูตรยา
FOLFOX หรือ FOLFIRI ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุด ได้แก่ anti-
EGFR monoclonal antibody (cetuximab หรือ panitumumab)
หรือ VEGF inhibitors (bevacizumab)

6. หลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดกลุ่มนี้
ต่อต้านการสร้างหลอดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม
มีใจความสำคัญดังต่อไปนี้

6.1 ยากกลุ่มนี้มักจะมีคุณสมบัติเป็น cytostatic ดังนั้น
การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาจะไม่เห็นการยุบของก้อน

มะเร็งที่ชัดเจน แต่จะพบว่ายาในกลุ่มนี้จะสามารถชะลอการกำเริบของโรคได้

6.2 การศึกษาของการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรหลักทั้งสูตรที่มี irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based มีประเด็นที่น่าสนใจต่าง ๆ ได้แก่ ประโยชน์ในแง่ median OS และ/หรือ median PFS, ประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุ, ประสิทธิภาพจากการใช้ยา bevacizumab ในกรณี maintenance และ beyond progression ซึ่งเนื้อหาโดยสรุปมีดังต่อไปนี้

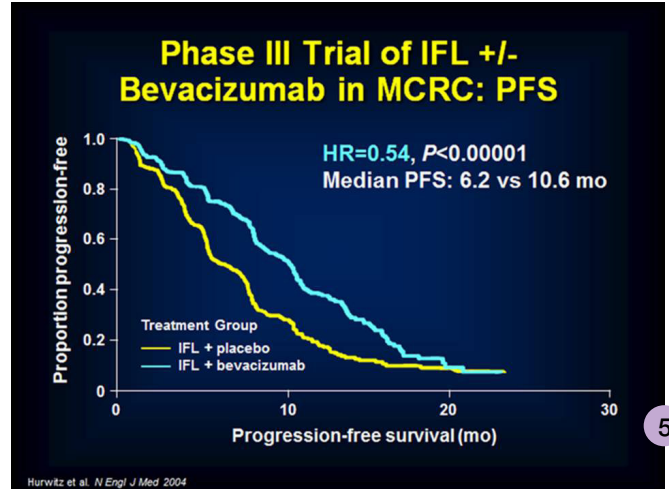
6.2.1 การศึกษาของ Hurwitz และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 พบว่าการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร IFL (irinotecan + 5FU + leucovorin) จะสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีพโดยรวมโดยเฉลี่ย (median OS) ได้ 20.3 เดือน เมื่อเทียบกับ 15.6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (p-value = 0.00004) นอกจากนี้ยังเพิ่มระยะเวลารอดชีพโดยโรคสงบโดยเฉลี่ย (median PFS) และอัตราการตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4) และจาก Kaplan-Meier curve ของ PFS จะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร IFL จะสามารถลดการกำเริบและการเสียชีวิตได้ 46% (HR = 0.54, p-value < 0.00001) (รูปที่ 5) และความแตกต่างนี้จะเห็นได้ตั้งแต่ช่วงเริ่มต้นของการรักษาแล้ว ซึ่งวิเคราะห์ที่ได้อัตราผล การศึกษานี้มีประโยชน์ในทางคลินิก (clinically meaningful)⁽²⁾

Phase III Trial IFL +/- Bevacizumab in MCRC: Efficacy

	IFL+ Placebo (n=411)	IFL+ Bevacizumab (n=402)	P Value
Median survival (mo)	15.6	20.3	0.00004
PFS (mo)	6.2	10.6	<0.00001
ORR (%)	35	45	0.0036
CR	2.2	3.7	
PR	32.5	41.2	
Duration of resp. (mo)	7.1	10.4	0.0014

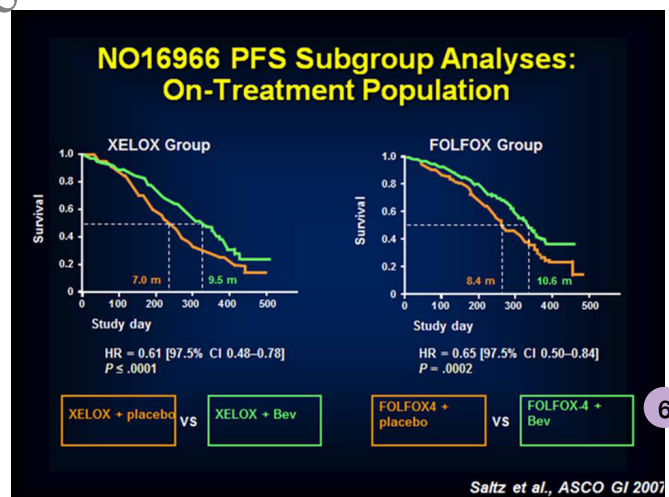
Hurwitz et al. N Engl J Med 2004

4



5

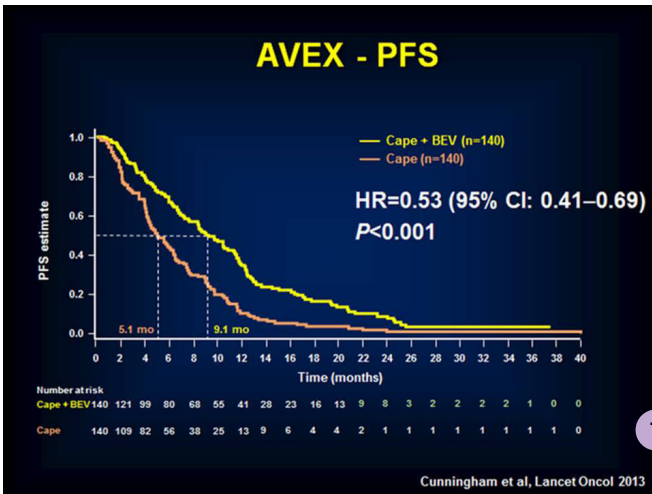
6.2.2 การศึกษา NO16966 โดย Cassidy, Saltz และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 เป็น phase III 2x2 แบบ factorial เปรียบเทียบประสิทธิภาพในแง่ PFS ระหว่าง FOLFOX/XELOX + bevacizumab กับ FOLFOX/XELOX + placebo การใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดทั้งสูตร FOLFOX และ XELOX ซึ่งผลสรุปจากการศึกษาพบว่า ยาเคมีบำบัดสูตร XELOX มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับสูตร FOLFOX และการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดทั้ง 2 สูตรข้างต้นนี้ จะสามารถเพิ่ม median PFS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 6)⁽³⁾



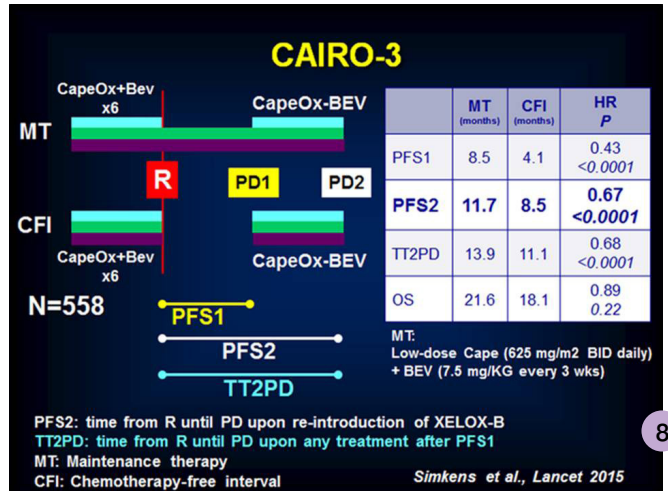
6

6.2.3 การศึกษาจากประเทศอังกฤษ (AVEX study) ประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป) พบว่าผู้ป่วย

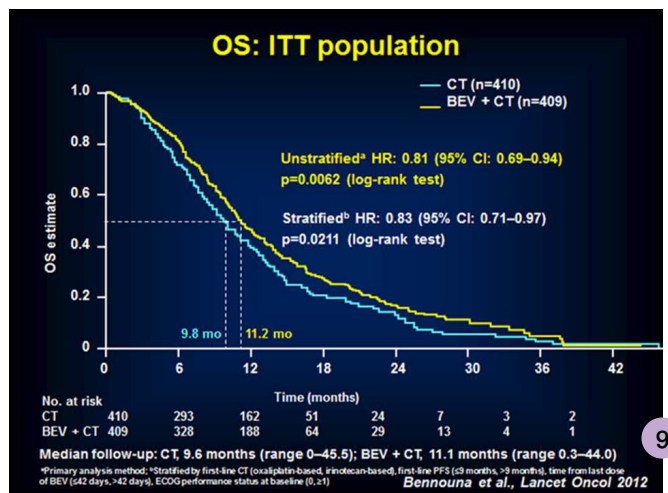
ที่ได้รับยา bevacizumab ร่วมกับ capecitabine จะมี median PFS ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา capecitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 7) และยังมี median OS มากกว่ากลุ่มที่ได้ capecitabine อย่างเดียว 3.9 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ⁽⁴⁾



6.2.4 มี 2 การศึกษาใหญ่ ๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา bevacizumab แบบ maintenance ได้แก่ CAIRO-3 (Dutch) และ AIO 0207 (German) ซึ่งในการศึกษา CAIRO-3 ได้เริ่มให้การรักษารักษาแบบ maintenance หลังจากผู้ป่วยได้รับยาสูตร CapeOx + bevacizumab ครบ 6 cycles โดยแบ่งแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่มระหว่างการได้ maintenance ด้วย capecitabine (low dose 625 mg/m² bid daily continuously) + bevacizumab กับ observation และ primary endpoint คือ PFS2 (เริ่มตั้งแต่ช่วงหลังจากได้ CapeOx + bevacizumab ครบ 6 cycles จนกระทั่งมีการกำเริบของโรคหรือเสียชีวิตหลังจากได้ reintroduce สูตรยาหลักร่วมกับ bevacizumab) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ maintenance ด้วย capecitabine + bevacizumab จะมี PFS2 ที่นานกว่ากลุ่ม observation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.7 เดือน เมื่อเทียบกับ 8.5 เดือน, HR = 0.67, p-value < 0.0001) (รูปที่ 8)⁽⁵⁾



6.2.5 TML study โดย Bennouna และคณะ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัดในกรณีของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาหลัก irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based ร่วมกับ bevacizumab แล้วมีการกำเริบของโรค (beyond progression) (หากเคยได้รับ irinotecan-based ในช่วง 1st line จะเปลี่ยนเป็น oxaliplatin-based) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัดจะมี median OS 11.2 เดือน เทียบกับ 9.8 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (HR = 0.81, p-value = 0.02) (รูปที่ 9)⁽⁶⁾



6.3 นอกจากนี้ยังมียาออกฤทธิ์เฉพาะจุดที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดตัวอื่น ๆ เช่น aflibercept และ ramucirumab

ที่มีข้อมูลทางการแพทย์ (phase III) ในกรณีที่มีการกำเริบของโรค หลังจากที่ได้รับยา bevacizumab เป็น 1st line ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่า การใช้ยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (afibercept, ramucirumab) ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐาน จะสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีพโดยเฉลี่ย และระยะเวลารอดชีพชีวิตโดยโรคสงบโดยเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 10)⁽⁷⁻⁸⁾

Comparison of Phase III Trials

Agent	Bevacizumab		Ziv-aflibercept		Ramucirumab	
Study	TML		VELOUR		RAISE	
1 st Line Tx	Chemo+BEV		FP-Oxali+/- BEV		FP-Oxali+BEV	
	Chemo- BEV	Chemo	FOLFIRI + AFL	FOLFIRI + PL	FOLFIRI + RAM	FOLFIRI + PL
N pts	409	410	612	614	536	536
mOS (mos)	11.2	9.8	13.5	12.1	13.3	11.7
	HR 0.81 p=0.0062		HR 0.82 p=0.0032		HR 0.84 p=0.022	
mPFS (mos)	5.7	4.1	6.9	4.7	5.7	4.5
	HR 0.68 p<0.0001		HR 0.76 p=0.00007		HR 0.79 p=0.0005	
RR (%)	5.4	3.9	19.8	11.1	13.4	12.5

Bennouna et al., Lancet Oncol 2012
van Cutsem., JCO 2012
Taberero et al., ASCO GI 2015

FP = fluoropyrimidine

7. หลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดกลุ่มที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (anti-EGFR monoclonal antibody) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม มีใจความสำคัญดังต่อไปนี้

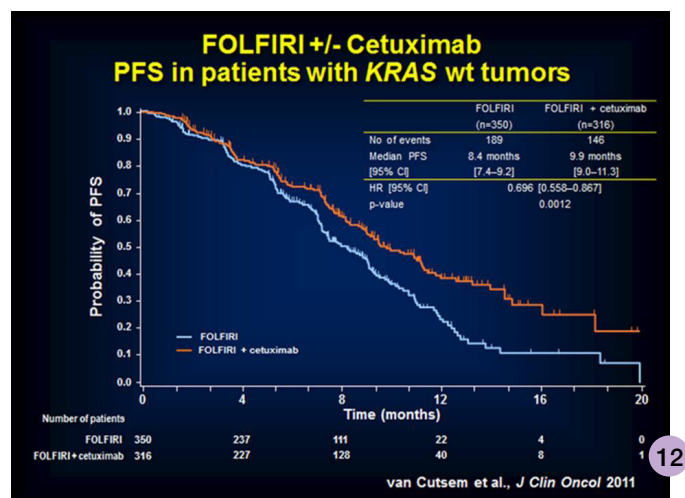
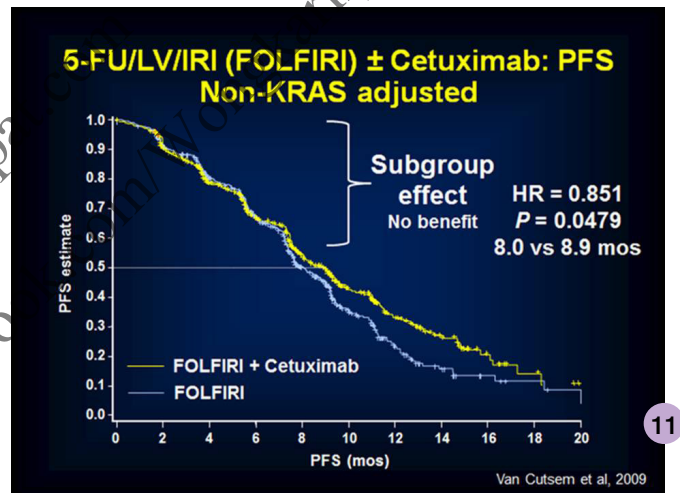
7.1 ยา cetuximab และ panitumumab เป็นยาในกลุ่มเดียวกัน แตกต่างกันตรงยา panitumumab เป็น fully human monoclonal antibody ดังนั้น จึงไม่มีผลข้างเคียงในแง่ของการแพ้ และไม่ต้องให้ยาแก้แพ้ (premedication) ก่อนบริหารยา ซึ่งข้อแตกต่างจากยา cetuximab แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบมีความแตกต่างทางคลินิกในแง่ประสิทธิภาพระหว่างยา 2 ตัวนี้

7.2 การตรวจยีน KRAS, NRAS, BRAF จากก้อนมะเร็งจะเป็นตัวทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากกลุ่มนี้ กล่าวคือ หากผู้ป่วยมีผลการตรวจยีนผิดปกติ ได้แก่ KRAS mutation, BRAF mutation หรือแม้แต่ HER2-overexpression จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา anti-EGFR monoclonal antibody นอกจากนี้ยังมีบางข้อมูลกล่าวว่า ผู้ป่วยที่มีรอยโรคหลักอยู่ที่ตำแหน่งลำไส้ใหญ่ข้างขวาอาจจะไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่มนี้ด้วยเช่นกัน

7.3 การศึกษาของการใช้ยา cetuximab/panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรหลักทั้งสูตรที่มี irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based มีประเด็นที่น่าสนใจต่าง ๆ ได้แก่ ประโยชน์ในแง่ median OS และ/หรือ median PFS

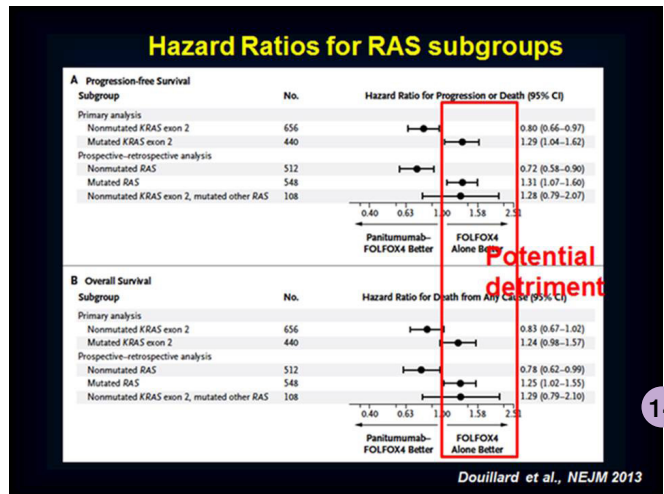
7.3.1 CRYSTAL study โดย Van Cutsem และ

คณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มี EGFR expression (การศึกษานี้ยังไม่ได้เฝ้าการตรวจ KRAS เป็นเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้างานวิจัย) และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน โดยแบ่งการรักษาแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ FOLFIRI + cetuximab กับ FOLFIRI อย่างเดียว และ primary endpoint คือ PFS ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FOLFIRI + cetuximab มี median PFS 8.9 เดือน เมื่อเทียบกับ 8 เดือนในกลุ่ม FOLFIRI (HR = 0.85, p-value = 0.04) แต่อย่างไรก็ตาม จาก Kaplan-Meier curve จะเห็นว่ากราฟทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันในช่วงแรก (รูปที่ 11) ซึ่งจากการวิเคราะห์พบว่าอาจเกิดจาก subgroup effect ดังนั้น จึงทำให้ความน่าเชื่อถือของ



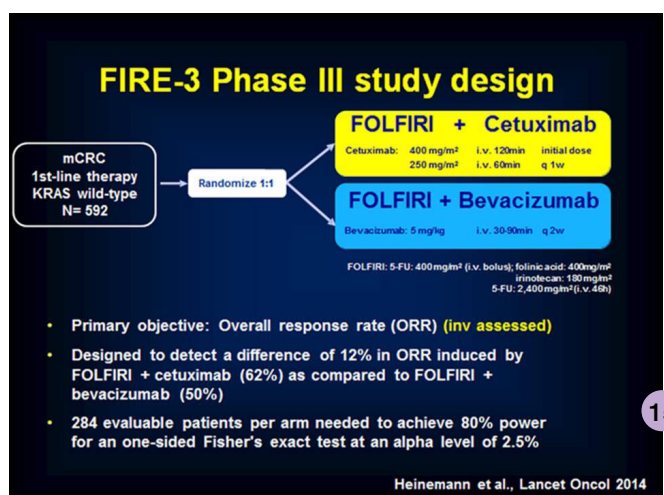
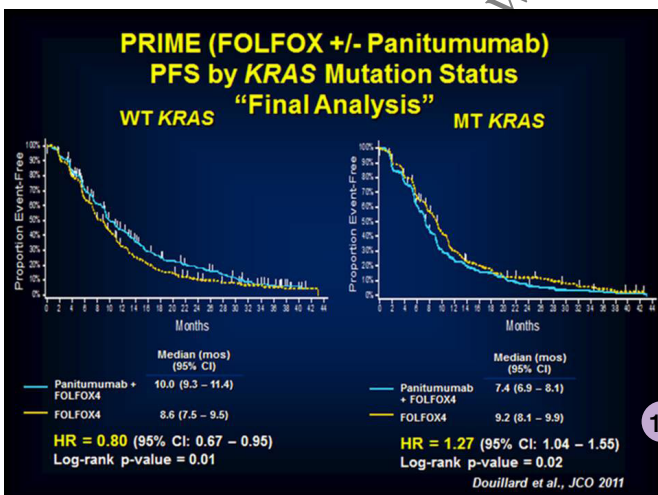
การศึกษานี้น้อยลง และเมื่อได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมเกี่ยวกับ subgroup โดยเฉพาะกลุ่มที่มี KRAS-wild type พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FOLFIRI + cetuximab จะมี median PFS เพิ่มขึ้นเป็น 9.9 เดือน เทียบกับ 8.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้ FOLFIRI (HR = 0.69, p-value = 0.001) (รูปที่ 12)⁽⁹⁾

7.3.2 PRIME study โดย Douillard และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มีการตรวจยีน KRAS จากก้อนมะเร็งและยังไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่มตามการรักษา ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ FOLFOX + panitumumab และกลุ่มที่ได้รับ FOLFOX ผลของการศึกษาพบว่า การใช้ยา panitumumab ร่วมกับยาเคมี FOLFOX จะมี median PFS ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FOLFOX ในกรณีที่มีผู้ป่วยมียีน KRAS เป็นแบบ wild type (10 เดือน เทียบกับ 8.6 เดือน, HR = 0.8, p-value = 0.01) (รูปที่ 13) และจากการวิเคราะห์ใน subgroup ของผู้ป่วยจะพบว่า median OS ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ FOLFOX เพียงอย่างเดียวจะมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยีนเป็น mutated KRAS exon 2, mutated RAS และ non-mutated KRAS exon 2 ร่วมกับ mutated other RAS (รูปที่ 14)⁽¹⁰⁾

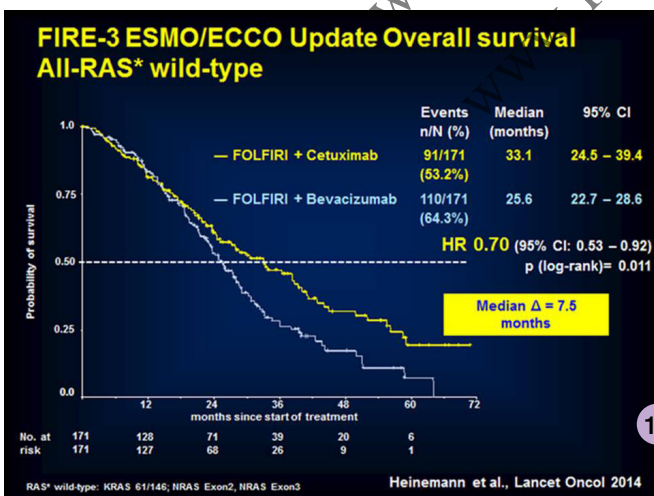


7.4 ข้อมูลทางการแพทย์ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ยา bevacizumab กับยา cetuximab โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน มี 2 การศึกษา ได้แก่

7.4.1 FIRE-3 study โดย Heinemann และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่มี KRAS ชนิด wild type และยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม (1:1) ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร FOLFIRI + cetuximab และกลุ่มที่ได้รับ FOLFIRI + bevacizumab และ primary endpoint ของการศึกษานี้คือ อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (Overall response rate: ORR) (รูปที่ 15) ซึ่งผลของการศึกษานี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ORR) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้ FOLFIRI +



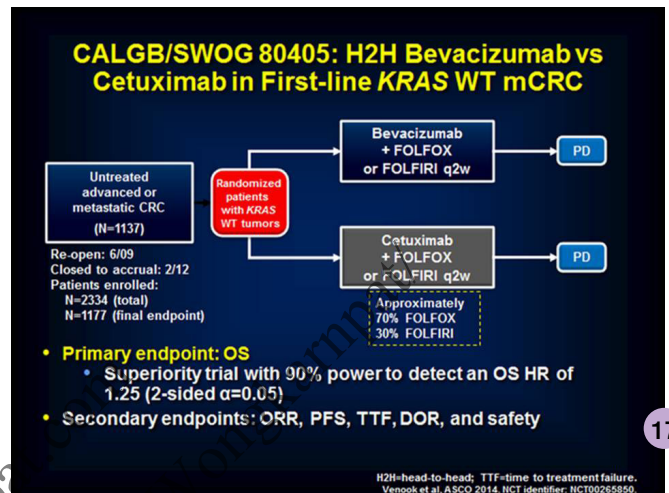
cetuximab จะมี ORR 62% เมื่อเทียบกับ 58% ในกลุ่มที่ได้ FOLFIRI + bevacizumab (OR 1.18, p-value = 0.18) และไม่มี ความแตกต่างกันในด้าน PFS แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FOLFIRI + cetuximab จะมี median OS มากกว่ากลุ่มที่ได้ FOLFIRI + bevacizumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (33.1 เดือน เทียบกับ 25.6 เดือน, HR = 0.7, p-value = 0.01) (รูปที่ 16) ซึ่งการศึกษานี้ได้ถูกวิพากษ์วิจารณ์เนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันในด้าน ORR ซึ่งเป็น primary endpoint (การศึกษาทางการแพทย์ส่วนใหญ่จะไม่ค่อยใช้ ORR เป็น primary endpoint) แต่พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้าน OS โดยจะเห็นความแตกต่างที่ชัดเจนในช่วงหลังที่ระยะเวลาเกิน 1 ปีไปแล้ว ซึ่งนักวิเคราะห์ได้ตั้งสมมติฐานว่า อาจเป็นผลมาจากการได้รับการรักษาหลังจากการที่โรครคกำเริบโดยกลุ่มที่ได้ cetuximab เป็น 1st line อาจจะได้รับ การรักษาใน 2nd line ด้วย bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด ดังนั้น เพื่อเป็นการ ยืนยันผลการศึกษาในด้าน OS ดังกล่าว จึงควรมีการศึกษาที่วางแผนให้ OS เป็น primary endpoint เพื่อเป็นการกำจัดปัจจัย เบี่ยงเบนอื่น ๆ⁽¹¹⁾



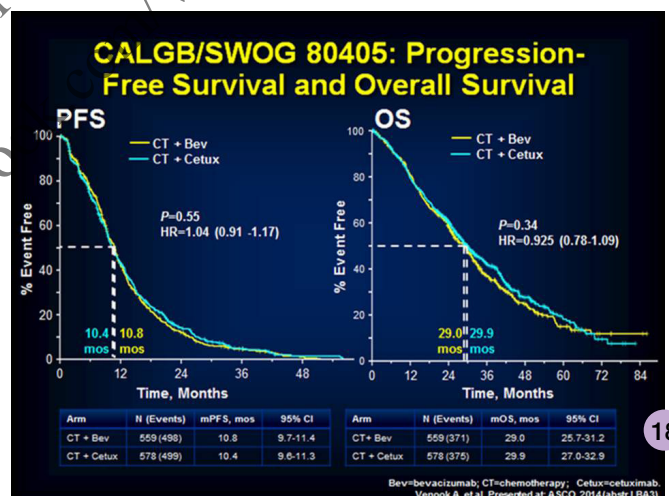
16

7.4.2 CALGB 80405 โดย Venook และคณะ ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะแบบเดียวกับ

FIRE-3 study และได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม (รูปที่ 17) ผลของการศึกษานี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในด้านของ OS และ PFS ตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูลในทุก ๆ subgroup (FOLFOX versus FOLFIRI, All RAS-wild type ทั้ง PFS และ OS, และ FOLFOX with all RAS-wild type versus FOLFIRI with all RAS-wild type) (รูปที่ 18)⁽¹²⁾



17



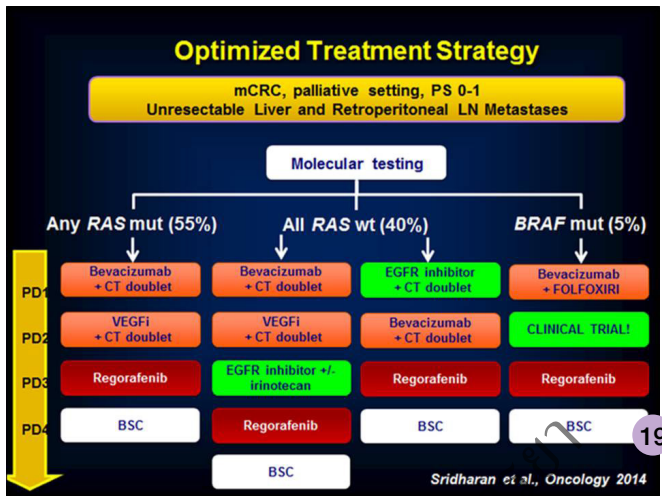
18

8. บทสรุปแนวทางการพิจารณาเลือกใช้ยาต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม มีดังต่อไปนี้

8.1 ในกรณี 1st line มีแนวทางการเลือกจ่ายยา 2 แบบ - หากผู้ป่วยมี all RAS ชนิด wild type อาจพิจารณาเป็นยากกลุ่ม anti-EGFR monoclonal antibody (cetuximab หรือ panitumumab) ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/fluorouracil/leucovorin) (ตามหลักฐานทางการแพทย์ FIRE-3, PRIME, CALGB 80405)

หรืออาจพิจารณา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/fluorouracil/leucovorin) (ตามหลักฐานทางการแพทย์ CAIRO-3, TML, CALGB 80405)

- หากผู้ป่วยมี any RAS ชนิด mutation ควรพิจารณาเป็นยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/fluorouracil/leucovorin) (ตามหลักฐานทางการแพทย์ CAIRO-3, TML, CALGB 80405) (รูปที่ 19)



8.2 นอกจากนี้แนวทางปฏิบัติสำหรับการเลือกใช้ยาที่ Mayo clinic มีดังต่อไปนี้

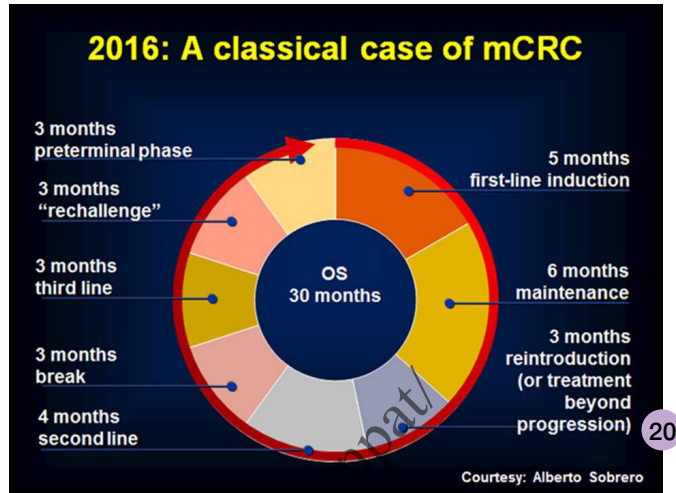
- ลำดับที่ 1: 1st line เริ่มด้วยยาสูตร mFOLFOX7 + bevacizumab (โดยสูตรนี้จะมีข้อจำกัดสำหรับการให้เคมีบำบัดแค่ 8 cycles เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงจากยา oxaliplatin ได้แก่ peripheral neuropathy) จากนั้นให้การรักษาแบบ maintenance ด้วย low dose capecitabine (625 mg/m² bid daily continuously) + bevacizumab

- ลำดับที่ 2: หากมีการกำเริบของโรคหลังจากให้การรักษาแบบ maintenance แล้วให้ oxaliplatin-based อีกครั้ง หรือเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเป็น FOLFIRI ให้ร่วมกับยา bevacizumab

- ลำดับที่ 3: หากมีการกำเริบจากการให้ยาลำดับที่ 2 แล้วให้ยากลับ anti-EGFR monoclonal antibody (cetuximab หรือ panitumumab) ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร irinotecan-based

- ลำดับที่ 4: หากมีการกำเริบจากการให้ยาลำดับที่ 3 แล้ว อาจต้องพิจารณาการรักษาที่เป็น 4th line ได้แก่ ยา regorafenib หรือให้ยา oxaliplatin ถ้าผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาชนิดนี้ อีกครั้งมาก่อน

จะเห็นได้ว่าหากเริ่มการรักษาด้วยการเลือกสูตรยาที่มี bevacizumab ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน (ตามแนวทางปฏิบัติที่ Mayo clinic) ผู้ป่วยจะมีโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยยาทั้งหมด 4 ขนาน (until 4th line treatment) ซึ่งจะมีผลทำให้สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพ (ระยะเวลาการรอดชีพโดยเฉลี่ยประมาณ 30 เดือน) (รูปที่ 20)



9. บทสรุปจากการสัมมนาเชิงปฏิบัติโดยผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาในประเทศไทยเกี่ยวกับแนวทางการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม มีดังต่อไปนี้ (อย่างไรก็ตาม ความเหมาะสมของการรักษาต้องประเมินในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา ทีมสหสาขาวิชาชีพ รวมถึงผู้ป่วยและญาติ)

9.1 พิจารณาลักษณะการแพร่กระจายว่าผ่าตัดได้หรือไม่

9.1.1 หากพบว่าสามารถผ่าตัดได้ตั้งแต่ตอนแรก แนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัดก่อน (resection และ/หรือ local therapy) แล้วค่อยพิจารณาให้การรักษาด้วย adjuvant chemotherapy (FOLFOX หรือ CapeOx)

9.1.2 หากประเมินแล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ในตอนแรก แต่มีแนวโน้มที่อาจจะผ่าตัดได้ (unresectable, potentially convertible) มี 2 แนวทางในการพิจารณาการรักษา ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยมี RAS Status เป็นอย่างไร

- หากผู้ป่วยมี any RAS ชนิด mutation พิจารณาให้ neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRI หรือ FOLFOX หรือ CapeOx หรือ FOLFIRI) ซึ่งอาจให้ร่วมกับ bevacizumab ก่อนประมาณ 2-3 เดือน แล้วค่อยประเมินเรื่องการผ่าตัด (resection) และอาจพิจารณา

adjuvant chemotherapy (FOLFOX หรือ 5FU/LV) อีกประมาณ 6 cycles หรือสังเกตอาการ (observation) หลังจากผ่าตัดเสร็จ

- หากผู้ป่วยมี KRAS/NRAS ชนิด wild type อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (FOLFOX หรือ FOLFIRI) ซึ่งอาจใช้ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (cetuximab หรือ bevacizumab) หรือ FOLFOXIRI ร่วมกับ bevacizumab ก่อนประมาณ 2-3 เดือน แล้วค่อยประเมินเรื่องการผ่าตัด และอาจพิจารณา adjuvant chemotherapy (FOLFOX หรือ 5FU/LV) อีกประมาณ 6 cycles หรือสังเกตอาการ (observation) หลังจากผ่าตัดเสร็จ

- 9.1.3 หากประเมินแล้วว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ (Unresectable metastasis) การรักษาด้วย 1st line palliative systemic therapy จะเป็นการรักษาหลัก หากผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่แข็งแรง (ECOG performance status 0-2) โดยหลักการเลือกสูตรยา มีดังต่อไปนี้
- ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับ adjuvant FOLFOX หรือ CapeOx มาก่อนภายใน 12 เดือน สูตรยาที่เหมาะสมควรเป็น FOLFIRI ร่วมกับ bevacizumab หรือ cetuximab
 - ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับ adjuvant FOLFOX หรือ CapeOx มานานมากกว่า 12 เดือน หรือเคยได้รับยาสูตร 5FU/LV หรือ capecitabine หรือไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน สูตรยาที่เหมาะสมในกรณี 1st line ได้แก่ ยาเคมีบำบัด (FOLFOX หรือ CapeOx หรือ FOLFIRI) ซึ่งอาจใช้ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (bevacizumab หรือ cetuximab)

ข้อสังเกต :

- แนวทางการเลือกใช้ยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ ขึ้นกับผลการตรวจยีน RAS
 - หากผู้ป่วยมี all RAS ชนิด wild type พิจารณาเป็นยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ ได้แก่ ยากลุ่ม anti-EGFR monoclonal antibody (cetuximab หรือ panitumumab) หรือยา bevacizumab

ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/fluorouracil/leucovorin)

- หากผู้ป่วยมี any RAS ชนิด mutation ควรพิจารณาเป็นยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/fluorouracil/leucovorin)
 - หากเริ่มด้วยยาสูตรที่มี oxaliplatin-based จะมีข้อจำกัดสำหรับการให้เคมีบำบัดประมาณ 8 cycles เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ peripheral neuropathy หรือหากผู้ป่วยมีอาการชาที่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเบาหวาน (diabetic neuropathy) อาจพิจารณาเลือกสูตรยา irinotecan-based เช่น FOLFIRI

9.2 การรักษาแบบ maintenance ด้วย low dose capecitabine (625 mg/m² bid daily continuously) +/- bevacizumab ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผลการอภิปรายเกี่ยวกับประโยชน์และผลข้างเคียง รวมถึงเรื่องค่าใช้จ่ายระหว่างแพทย์ผู้รักษากับผู้ป่วยและญาติ

9.3 แนวทางการรักษาในกรณี 2nd line มีดังต่อไปนี้

- 9.3.1 การเลือกใช้ยาเคมีบำบัด หากผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาสูตร oxaliplatin-based ในกรณี 1st line แนะนำให้เลือกยาสูตร irinotecan-based ได้แก่ FOLFIRI หรือในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาสูตร irinotecan-based เป็น 1st line แนะนำให้เลือกยาสูตร oxaliplatin-based ได้แก่ FOLFOX
- 9.3.2 สำหรับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ มีแนวทางการดังต่อไปนี้
- หากผู้ป่วยมี any RAS ชนิด mutation และได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังกล่าวข้างต้นเป็น 1st line จะมี 2 ทางเลือก ได้แก่
 - ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือ
 - ยาเคมีบำบัดร่วมกับให้ bevacizumab ต่อ (bevacizumab beyond progression) หรือ FOLFIRI + ziv-aflibercept หรือ FOLFIRI + ramucirumab
 - หากผู้ป่วยมี all RAS ชนิด wild type และได้รับ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังกล่าวข้างต้นเป็น 1st line จะมี 3 ทางเลือก ได้แก่

- ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือ
 - ยาเคมีบำบัดร่วมกับ cetuximab หรือ
 - ยาเคมีบำบัดร่วมกับให้ bevacizumab ต่อ (bevacizumab beyond progression) หรือ FOLFIRI + ziv-aflibercept หรือ FOLFIRI + ramucirumab
- หากผู้ป่วยมี all RAS ชนิด wild type และได้รับ cetuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังกล่าวข้างต้นเป็น 1st line จะมี 2 ทางเลือกได้แก่

- ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือ
- ยาเคมีบำบัดร่วมกับให้ bevacizumab (แนะนำ) หรือ FOLFIRI + ziv-aflibercept หรือ FOLFIRI + ramucirumab

9.4 สำหรับยาที่ใช้พิจารณาสำหรับการรักษาในกรณี 3rd line มี 2 ชนิดตามหลักฐานทางการแพทย์ ได้แก่ ยา regorafenib หรือ trifluridine + tipiracil (TAS-102) หากผู้ป่วยยังมีสภาพร่างกายที่แข็งแรง (ECOG performance 0-2)

Acknowledgement

Focus group Participants

Prof.Axel Grothey, MD.

Mayo Clinic Rochester, Minnesota, USA

Asst.Prof.Ekaphop Sirachainan, MD.

Ramathibodi Hospital

Assoc.Prof.Vichien Srimuninnimit, MD.

Siriraj Hospital

Assoc.Prof.Virote Sriuranpong, MD., PhD.

King Chulalongkorn Memorial Hospital

Suebpong Tanasanvimon, MD.

King Chulalongkorn Memorial Hospital

Asst.Prof.Chaiyut Charoentum, MD.

Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Naiyarat Prasongsook, MD., MS.

Phramongkutklo Hospital

Chanyoot Bandidwattanawong, MD.

Vajira Hospital

Harit Suwanrusme, MD.

Bumrungrad International Hospital

Phisit Suwanprattheep, MD.

Suratthani Hospital

Natchadol Kittiwarat, MD.

Bangkok Hospital

References

1. Grothey A, Sargent D. Overall Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer Correlates with Availability of Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin Regardless of Whether Doublet or Single-Agent Therapy is Used First-Line. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9441-9442.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
3. Cassidy J, Clarke S, Saltz L, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *British Journal of Cancer* 2011;105:58-64.
4. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-1085.
5. Sicking LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO-3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385(9980):1843-1852.
6. Bennouna J, Sartre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.
7. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomised trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-3506.
8. Tabernero J, Yoshiko T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499-508.
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
10. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-1355.
11. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-1075.
12. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients with KRAS wild-type (WT) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon. *Annals of Oncology* 2014;25(2):ii105-ii117.

1. ข้อใดไม่ถูกต้อง

- ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วย mCRC ได้แก่ สูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI หรือสูตร XELOX ซึ่งจากข้อมูลทางการแพทย์พบว่าทั้ง 3 สูตรนี้ไม่มีความแตกต่างในแง่ของประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ปัจจัยในการรักษาผู้ป่วย mCRC ต้องพิจารณาด้วยความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งปัจจัยของผู้ป่วยและลักษณะของมะเร็ง โดยให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ
- ผู้ป่วย mCRC ในกลุ่ม RAS ชนิด MT กรณี 1st line อาจพิจารณายาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐาน (irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based/ fluorouracil/leucovorin) ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุด bevacizumab
- ผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่มีอาการร่างกายไม่ค่อยแข็งแรงมากอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOXIRI ร่วมกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุด bevacizumab

2. ข้อใดถูกต้อง

- ใน PRIME study จะพบ potential detriment ในกลุ่มที่ใช้ panitumumab + FOLFOX ในกลุ่มผู้ป่วยประเภท Nonmutated KRAS exon 2 และ Nonmutated RAS
- ผู้ป่วย mCRC ในกลุ่ม RAS ชนิด WT กรณี 1st line สามารถเลือกให้ยาทั้งในกลุ่ม anti-EGFR + ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน หรือ bevacizumab + ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน
- ยา cetuximab และ panitumumab เป็นยาในกลุ่มเดียวกัน แตกต่างกันตรงที่ cetuximab เป็น fully human monoclonal antibody จึงไม่มีผลข้างเคียงในแง่ของอาการแพ้
- ผู้ป่วย mCRC ในกลุ่ม RAS MT กรณี potentially resectable อาจสามารถใช้ยากกลุ่ม anti-EGFR + ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน

3. ข้อใดไม่ใช่สูตรยาในการรักษาผู้ป่วย mCRC ที่มี RAS mutant

- EGFR inhibitor + CT doublet
- Bevacizumab + FOLFOXIRI
- VEGFi + CT doublet
- CT doublet

4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพ (Biologic Targeted Therapy)

- ปัจจุบันยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดทางชีวภาพที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามนั้น แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitors และ Anti-Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) antibody
- ยากกลุ่ม anti-EGFR antibody จะออกฤทธิ์โดยไปจับกับ ligand บนผิวก้อนมะเร็งซึ่งจะขัดขวางการส่งสัญญาณที่จะกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ การใช้ยาในกลุ่ม anti-EGFR antibody จำเป็นต้องตรวจ RAS status ก่อน เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาและทำนายการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม anti-EGFR antibody
- ยากกลุ่ม VEGF inhibitors จะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด มักจะมีคุณสมบัติเป็น cytostatic พบว่ายากกลุ่มนี้จะสามารถชะลอการกำเริบของโรคได้ยากในกลุ่มนี้ได้แก่ bevacizumab, panitumumab เป็นต้น

5. ยาออกฤทธิ์เฉพาะจุดชนิดใดที่ยังไม่มีการศึกษาใน phase III ว่าสามารถใช้ใน 1st line ของผู้ป่วย mCRC

- Aflibercept
- Bevacizumab
- Cetuximab
- Panitumumab

แนวทางการรักษาและการเลือกใช้ยา ที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม

(Optimal Treatment Strategies in mCRC)

กระดาษคำตอบ

CME PLUS

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

นพ. พญ.

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ว

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี.....
 สาขา.....ร.พ.
 ร.พ.รัฐบาล ร.พ.เอกชน คลินิก อื่น ๆ.....ที่อยู่เลขที่.....
 หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
 รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D
1	A	B	C	D
2	A	B	C	D
3	A	B	C	D
4	A	B	C	D
5	A	B	C	D

เรื่อง แนวทางการรักษาและการเลือกใช้ยา
 ที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม
 (Optimal Treatment Strategies in mCRC)
 รหัส 3-3220-000-9301/160701

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 3 ใน 5 ข้อ จะได้รับ 1 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 5 ข้อ

ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CME

.....

.....

.....

โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/16 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700
 โทร. 0-2435-2345 ต่อ 225, 109 แฟกซ์ 0-2435-4024