



การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทางระบบโลหิตจากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในผู้ป่วย มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของผู้ป่วยใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นภาพรณี อุดมผล
เพ็ญพร ราชอินทอง

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตจากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของผู้ป่วยในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ครั้งแรกตั้งแต่ 1 มกราคม 2548 - 31 ธันวาคม 2548 จนครบระยะเวลาการรักษา ติดตามการใช้ยาของผู้ป่วย 35 ราย (เพศชาย 25 ราย เพศหญิง 10 ราย) ผลการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 จำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 80 โดยพบว่าระดับ Leukocytes/White blood cells (WBC) ผิดปกติมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 85.71, Hemoglobin ร้อยละ 71.43, Neutrophils/Absolute Neutrophils (ANC) และ Platelets ร้อยละ 50 นอกจากนี้ผลการศึกษาพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 ในผู้ป่วย 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.28 โดยพบว่า ค่า ANC ผิดปกติมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 91.67 (11 ราย), WBC ร้อยละ 25 (3 ราย) และ Platelets ร้อยละ 8.33 (1 ราย) โดยเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 แพทย์แก้ไขโดยการเลื่อนรอบการรักษา ในผู้ป่วย 11 ราย และหยุดการรักษา 1 ราย

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าควรมีการให้คำปรึกษาด้านยาแก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ที่จะรับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เพื่อใช้เป็นแนวทางในการลดความรุนแรงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (วารสารโรคมะเร็ง 2551;28:34-43.)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

Abstract

Study of Hematological Effects from Using Oxaliplatin in Combination with Other Anticancer Drugs in In-patients with Colorectal Cancer of the National Cancer Institute of Thailand

By Napaporn Udomphol B.Sc. in Pharm, Penporn Rachintong B.Sc. in Pharm
Division of pharmacy, National Cancer Institute, Thailand

The aim of this study was to investigate hematological effects of Oxaliplatin use in combination with other anticancer drugs on in-patients with colorectal cancer at the National Cancer Institute, Thailand. A retrospective data collection method was used from 35 patients (25 males, 10 females) first receiving Oxaliplatin treatment in combination with other anticancer drugs during the period of January 1, 2005 to December 31, 2005 until the end of the treatment course. When treated with Oxaliplatin-based chemotherapy protocol, 28 patients (80%), had grade 1-4 hematological effects with dominating toxicity effects in Leukocytes/White blood cells(WBC)(85.71%) followed by hemoglobin (71.43%), Neutrophils/Absolute Neutrophils(ANC) and platelets (50%). In addition, the findings showed 12 patients, (34.28%), having grade 3-4 hematological effects with dominating toxicity effects in ANC (91.67%) followed by WBC (25%) and platelets (8.33 %). When grade 3-4 hematological effects occurred, the physician delayed the treatment cycles in 11 patients and stopped the treatment in one patient.

Our findings demonstrated that information and counseling on the risk of undesirable effects from oxaliplatin-based chemotherapy treatment should be provided to patients with colorectal cancer considering such treatment. (*Thai Cancer J 2008;28:34-43.*)

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข มีอุบัติการณ์สูงเป็นสาเหตุให้เกิดการเสียชีวิตจำนวนมาก ทั่วโลกพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักรายใหม่ประมาณ 780,000 ราย/ปี และเสียชีวิต 440,000 ราย/ปี สำหรับในสหรัฐอเมริกาปี พ.ศ. 2548 มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 3 โดยพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักรายใหม่ 1,45,290 ราย และเสียชีวิต 56,290 ราย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น^{1,2}

สำหรับประเทศไทยอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้น จากรายงานของกองสถิติกระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2542 โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งและมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ถึงแม้ประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักอย่างชัดเจน แต่จากสถิติสถาบันมะเร็งแห่งชาติรวบรวมปี พ.ศ. 2540 พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีอุบัติการณ์การเกิดโรคเป็นอันดับ 3 รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอดตามลำดับ โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ 1,280 ราย คิดเป็นอัตรา 2.1 รายต่อประชากร 100,000 ราย³

ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดจะมีประสิทธิผลในการรักษาสูงสุด นอกจากจะขึ้นอยู่กับ การเลือกสูตรของการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่เหมาะสม สำหรับการรักษาโรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ แล้ว การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดมีความสำคัญต่อการรักษา โดยหลักการสูตรของการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักจะมาจากการศึกษาทางคลินิกและที่สำคัญมีประสิทธิภาพดีเหมาะสม สำหรับการรักษา แต่หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษจากการใช้ยาเคมีบำบัดอาจส่งผลให้ประสิทธิผลในการรักษาลดลง และมีผลในทางลบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหรือหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และกลับบ้านไปแล้ว อาจทำให้ผู้ป่วยต้องกลับเข้ามารับการรักษาใหม่จากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดมีความรุนแรงแตกต่างกันขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาและลักษณะของผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น คลื่นไส้ เบื่ออาหาร หรือ ผื่นร่วน เป็นอาการที่ไม่รุนแรงแต่มีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย ทำให้คุณภาพชีวิตลดลงได้ จากการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดพบว่า

ความรุนแรง ความถี่ และความยุ่งยากในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีผลต่อความไม่ร่วมมือในการรักษา⁴ ประมาณร้อยละ 1-10 ของผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดนั้นเนื่องมาจากเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน⁵ นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์บางอย่างมีความรุนแรงมากจนมีผลคุกคามต่อชีวิตของผู้ป่วย หรือทำให้เกิดผลแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายรุนแรงจนเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เช่น การมีเลือดออกหรือมีการติดเชื้อโดยมีรายงานถึงอัตราการตายจากผลแทรกซ้อนของยาเคมีบำบัดถึงร้อยละ 2-10⁶

ยา Oxaliplatin เป็นยาต้านมะเร็งกลุ่มอนุพันธ์พลาตินัมที่ใช้ในการรักษาเสริมในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายร่วมกับ 5-Fluorouracil (5-FU) และ Leucovorin การใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับ 5-Fluorouracil (5-FU) และ Leucovorin สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักโดยการใช้ยา Oxaliplatin มีแบบแผนการใช้ยาหลายรูปแบบ ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยา Oxaliplatin กันอย่างกว้างขวาง^{7,8} จากสถิติการใช้ Oxaliplatin ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2547-2550 มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ประกอบกับยา Oxaliplatin มีราคาค่อนข้างสูง การสั่งใช้ยา Oxaliplatin ควรมีการส่งเสริมการใช้ยาและเลือกแบบแผนการรักษาที่เหมาะสม การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นเพื่อหาแนวทางการป้องกันหรือลดความรุนแรงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาจะเพิ่มประสิทธิผลการรักษาและสามารถลดค่าใช้จ่ายอันเป็นผลจากการรักษาผู้ป่วยที่มารักษาด้วยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น โดยศึกษาอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตที่เกิดจากการใช้ยา รวมไปถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับระบบอื่น ๆ เช่น ระบบ

ทางเดินอาหาร ระบบประสาท ผม เล็บและผิวหนัง

วัตถุประสงค์และวิธีการ

รูปแบบการวิจัย การวิจัยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive Research) เก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตจากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักและรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด

กลุ่มประชากร ประชากรศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด คือ Oxaliplatin ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพมหานคร

วิธีการคัดเลือกประชากร ผู้ป่วยในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่เข้ารับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักด้วยยา Oxaliplatin ครั้งแรกในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2548 จนครบระยะเวลาการรักษา เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- แบบขออนุมัติสั่งใช้ยา Oxaliplatin
- บันทึกรายงานการสั่งใช้ยา (ระบบคอมพิวเตอร์) ของยา Oxaliplatin เพื่อรวบรวมรายชื่อกลุ่มประชากรที่ศึกษา
- เวชระเบียนผู้ป่วย
- แบบบันทึกการใช้ยา Oxaliplatin เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยและการสั่งใช้ยา Oxaliplatin โดยแบบบันทึกการใช้ ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการสั่งใช้ยา ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดการใช้ยา วิธีการให้ยา ระยะเวลาการให้ยา และข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ติดตามอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรม ค้นคว้าข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยาจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ โดยค้นคว้าในเรื่อง คุณสมบัติทั่วไปของยา

ข้อบ่งชี้และขนาดยารวมถึงศึกษาเกณฑ์การเลือกใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา

2. สร้างแบบเก็บข้อมูลและแบบประเมินการพยากรณ์การแบ่งระดับของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

3. เก็บรวบรวมข้อมูล ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ด้วยยา Oxaliplatin ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการเก็บข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ซึ่งประกอบด้วย HN อายุ เพศ น้ำหนัก ประวัติแพ้ยา และเก็บรวบรวมข้อมูลตามหัวข้อของแบบประเมินการพยากรณ์และการแบ่งระดับความรุนแรงที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัดตามเกณฑ์ของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V. 3.0⁹

4. วิเคราะห์ผลโดยการประเมินผลตามเกณฑ์ในแบบประเมินการพยากรณ์ที่จัดทำขึ้น แบ่งระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตจากการใช้ยาตามเกณฑ์ประเมินที่จัดทำขึ้นและรวบรวมข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้ สถิติเชิงพรรณนาแสดงค่าความถี่และร้อยละ

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

อายุและเพศ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดคือ ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2548 จนครบระยะเวลาการรักษา กลุ่มตัวอย่างมีจำนวนทั้งสิ้น 35 ราย ผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยเพศชาย 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43 เพศหญิง 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.57 ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งเพศชายและหญิงที่ได้รับยา Oxaliplatin อายุอยู่ในช่วง 31-40 ปี และ 51-60 ปีมากที่สุด คือช่วงละ 11 ราย อายุโดยเฉลี่ยของเพศชายคือ 56.7 ± 11.6 ปี เพศหญิง 53.3 ± 15.2 ปี

สิทธิการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมด 35 รายที่ได้รับยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบว่าผู้ป่วยใช้สิทธิการรักษาแบ่งเป็น 3 ประเภท คือ เงินสด ประกันสังคม ต้นสังกัด จากการศึกษพบว่า ผู้ป่วยใช้สิทธิการรักษา ต้นสังกัดมากที่สุดคือ 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.57 รองลงมาคือ ประกันสังคม เงินสด ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

| ข้อมูลพื้นฐาน | เพศชาย (n = 25) | เพศหญิง (n = 10) | รวม |
|----------------------|--------------------|---------------------|------------|
| อายุเฉลี่ย (ปี ± SD) | 56.7 ± 11.6 | 53.3 ± 15.2 | - |
| ช่วงอายุ (ปี) | 31-40 | 51-60 | - |
| สิทธิการรักษา | | | |
| • เงินสด | 3 (12) | 1 (10) | 4 (11.43) |
| • ประกันสังคม | 6 (24) | 1 (10) | 7 (20.00) |
| • ต้นสังกัด | 16 (64) | 8 (80) | 24 (68.57) |
| รวม | 25 (100) | 10 (100) | 35 (100) |

n = จำนวนผู้ป่วย, ตัวเลขใน () = ร้อยละ

การศึกษารูปแบบการส่งใช้ยา

ภาวะโรค การศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้รับการวินิจฉัยว่าแพร่กระจายไปยังทวารหนักมากที่สุดคือ 20 ราย (ร้อยละ 57.14) รองลงมาคือแพร่กระจายไป ตับ 7 ราย (ร้อยละ 20.00) ปอด 6 ราย (ร้อยละ 17.14) และกระดูกตามลำดับเพศชายแพร่กระจายไปทวารหนักมากที่สุด คือ 15 ราย (ร้อยละ 60) รองลงไปคือ ตับ 6 ราย (ร้อยละ 24) ปอด 3 ราย (ร้อยละ 12) และ กระดูก 1 ราย (ร้อยละ 4) เพศหญิงพบระยะแพร่กระจายไปทวารหนักมากที่สุดคือ 5 ราย (ร้อยละ 50) รองลงไปคือ ปอด 3 ราย (ร้อยละ 12) ตับ 1 รายและกระดูก 1 ราย (ร้อยละ 10)

สูตรการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย 35 ราย ได้รับการรักษาด้วย Oxaliplatin ด้วยสูตรยา 4 ประเภทคือ FOLFOX, CAPOX, monotherapy และไม่ทราบแน่ชัด พบว่าแพทย์สั่งใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นด้วยสูตรการรักษา FOLFOX มากที่สุด 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43 รองลงมาคือ

ไม่ทราบสูตรการรักษาแน่ชัด 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.43 และสูตรการรักษา CAPOX เท่ากับ Monotherapy 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.57 (ตารางที่ 2)

จากตารางที่ 2 ช่วงการรักษา(รอบ) พบว่า ช่วงการรักษา 6-10 รอบ มากที่สุดคือ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.29 รองลงมา คือ ช่วงการรักษา 0-5 รอบ เท่ากับช่วงการรักษา 10-15 รอบ คือช่วงละ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.43 และ มากกว่า 15 รอบ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.85

การประเมินการส่งใช้ยา การประเมินการให้ยาโดยใช้เกณฑ์การประเมินตามแนวทางการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology^{7,8} โดยในการศึกษาคั้งนี้ประเมินการส่งใช้ยาของแพทย์ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย 35 ราย ทั้งหมด 290 ครั้ง โดยมีผลการประเมินการส่งใช้ยาในด้านต่างๆ ดังนี้

1. ด้านข้อบ่งใช้ การส่งใช้ยา Oxaliplatin ร่วม

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลรูปแบบการส่งใช้ยาของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่ได้รับยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

| ข้อมูล | เพศชาย | เพศหญิง | รวม |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |
| สูตรการรักษา | | | |
| ● FOLFOX | 18 (72) | 7 (70) | 25 (71.43) |
| ● CAPOX | 2 (8) | 1 (1) | 3 (8.57) |
| ● monotherapy | 3 (12) | 0 (0) | 3 (8.57) |
| ● ไม่ทราบแน่ชัด | 2 (8) | 2 (2) | 4 (11.43) |
| รวม | 25 | 10 | 35 |
| ช่วงการรักษา (รอบ) | | | |
| ● 0 ถึง 5 | 6 (24) | 5 (50) | 11 (31.43) |
| ● 6 ถึง 10 | 9 (36) | 3 (30) | 12 (34.29) |
| ● 10 ถึง 15 | 9 (36) | 2 (20) | 11 (31.43) |
| ● มากกว่า 15 | 1 (4) | 0 (0) | 1 (2.85) |
| รวม | 25 | 10 | 35 |

กับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย 35 ราย พบว่า การสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ในด้านข้อบ่งใช้ 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.00 ไม่สามารถประเมินการสั่งใช้ยาได้ร้อยละ 20 เนื่องจากเป็นการใช้สูตรยาในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนักด้วยสูตรยา Monotherapy 3 ราย ไม่สามารถระบุสูตรยาในการรักษา 4 ราย

2. ด้านขนาดยาและระยะเวลาการรักษา การประเมินขนาดการสั่งใช้ยาที่ตรงตามเกณฑ์การสั่งใช้ยา โดยประเมินขนาดการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์การสั่งใช้ยาด้านข้อบ่งใช้ 28 ราย พบว่า มีการสั่งใช้ยาในสูตร FOLFOX 25 ราย การสั่งใช้ยาในสูตร CAPOX 3 ราย ขนาดการใช้ยาตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 92.86 ไม่ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 7.14 ขนาดการสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์เนื่องจากมีการสั่งใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าเกณฑ์ 1 ราย และขนาดการใช้ยาดำกว่าเกณฑ์ 1 ราย

การประเมินระยะเวลาในการสั่งใช้ยา ประเมินระยะเวลาในการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์การรักษาทุกราย แม้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีรอบการรักษาซ้ำจากกำหนดอันเนื่องมาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอยู่ในระดับรุนแรง ซึ่งแพทย์เลื่อนรอบการรักษาหรือเหตุผลของผู้ป่วยเอง เช่น ผู้ป่วยปฏิเสธการมารับรักษา ผู้ป่วยเกิดปัญหาเกี่ยวกับสิทธิการรักษา

3. อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตจากการใช้ยา

3.1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 การประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ได้รับยา Oxaliplatin 35 ราย จากการให้สูตรยา FOLFOX, CAPOX, Monotherapy และใช้ ยา Oxaliplatin ร่วมกับยา Tegafur/Uracil (Uracil-mustard) (ไม่ทราบสูตรการรักษา) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 จำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 80 เกิดจากสูตรการรักษา CAPOX 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 100 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ด้วยสูตรการรักษา

FOLFOX 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 84 รองลงมาคือ สูตรยา monotherapy 2 ราย ร้อยละ 66.67 และ การใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยา Tegafur/Uracil (Uracil-mustard) (ไม่ทราบสูตรการรักษา) 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ตามลำดับ

พิจารณาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 แยกพิจารณาตามผลปฏิบัติการทางระบบโลหิต ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 ในผู้ป่วย 28 ราย พบระดับเม็ดเลือดขาว [Leukocytes/White blood cells (WBC)] นิดปกติมากที่สุด คือ 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.71 รองลงมา คือระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43, นิวโทรฟิล [Neutrophils/Absolute Neutrophils (ANC)] 14 ราย และเกล็ดเลือด (Platelets) 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.00 ตามลำดับ

3.2 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 จากการศึกษพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 จากการให้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในผู้ป่วย 35 ราย พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3-4 ทั้งหมด

ตารางที่ 3 แสดงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 จากการให้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย แยกตามค่าปฏิบัติการทางระบบโลหิต

| การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 1-4 | จำนวน (ราย) | ร้อยละ* |
|--|-------------|---------|
| ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) | 20 | 71.43 |
| เม็ดเลือดขาว (WBC) | 24 | 85.71 |
| นิวโทรฟิล (Neutrophils) | 14 | 50.00 |
| เกล็ดเลือด (Platelets) | 14 | 50.00 |

* คิดร้อยละจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับ 1-4 ทั้งหมด คือ 28 ราย

12 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.28 พิจารณาตามสูตรการ
รักษา พบว่าสูตรยา FOLFOX เกิดอาการไม่พึง
ประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 มากที่สุดคือ 11 ราย

ตารางที่ 4 แสดงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบ
โลหิตระดับ 3-4 จากการให้ยา Oxaliplatin
ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในมะเร็ง
ลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย

| การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 | จำนวน (ราย) | ร้อยละ* |
|--|----------------|---------|
| ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) | 0 | 0.00 |
| เม็ดเลือดขาว (WBC) | 3 | 25.00 |
| นิวโทรฟิล (Neutrophils) | 11 | 91.67 |
| เกล็ดเลือด (Platelets) | 1 | 8.33 |

*คิดร้อยละจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก
การใช้ยา ระดับ 3-4 ทั้งหมด คือ 12 ราย

คิดเป็นร้อยละ 44.00 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา
ด้วยยาสูตร FOLFOX (25 ราย) จากสูตรยา CAPOX
1 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ
การรักษาด้วยสูตรยา CAPOX (3 ราย)

จากตารางที่ 4 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็ง
ลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการรักษาด้วยยา
Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ที่เกิดอาการ
ไม่พึงประสงค์ระดับ 3-4 จำนวน 12 ราย พบว่าค่า
นิวโทรฟิล [Neutrophils/Absolute Neutrophils
(ANC)] ผิดปกติมากที่สุดคือ พบในผู้ป่วย 11 ราย
คิดเป็นร้อยละ 91.67 รองลงมาคือ ระดับ เม็ดเลือดขาว
[Leukocytes/White blood cells (WBC)] 3 ราย
คิดเป็นร้อยละ 25 และเกล็ดเลือด (Platelets) 1 ราย
คิดเป็นร้อยละ 8.33 ตามลำดับ โดยเมื่อเกิดอาการไม่
พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 แพทย์ที่ทำการ
รักษาแก้ไขโดยการเลื่อนรอบการรักษา ในผู้ป่วยที่เกิด
อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตระดับ 3-4 11 ราย

ตารางที่ 5 แสดงอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบต่างๆ จากการให้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยา
เคมีบำบัดชนิดอื่น ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย

| อาการไม่พึงประสงค์ | จำนวน (ราย) | ร้อยละ* |
|---|-------------|---------|
| 1. อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร | | |
| ● คลื่นไส้/อาเจียน | 12 | 34.29 |
| ● เบื่ออาหาร | 7 | 20.00 |
| ● ท้องเสีย | 1 | 2.86 |
| ● ท้องผูก | 7 | 20.00 |
| 2. อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ | | |
| ● อาการเกี่ยวกับปลายประสาท | 8 | 22.86 |
| 3. อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิต | | |
| ● ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ | 24 | 68.57 |
| ● ภาวะโลหิตจาง | 20 | 57.14 |
| ● ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ | 14 | 40.00 |
| 4. อ่อนเพลีย | 7 | 20 |

*ร้อยละคิดจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin
ทั้งหมด คือ 35 ราย

และหยุดการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น 1 ราย

3.3 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับระบบอื่นในร่างกาย การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดกับระบบต่างๆ ในร่างกาย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นเกิดอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อระบบโลหิตสูงที่สุด (เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุด) รองลงไปคือ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (พบการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนมากที่สุด) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ และอาการอ่อนเพลียตามลำดับ (ตารางที่ 5)

วิจารณ์และสรุป

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยในที่มาับการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในสถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ได้รับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ครั้งแรกตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2548 จนครบระยะเวลาการรักษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 10 ราย (ร้อยละ 28.57) และเพศชาย 25 ราย (ร้อยละ 71.43) อายุโดยเฉลี่ยของเพศชายคือ 56.7 ± 11.6 ปี เพศหญิง 53.3 ± 15.2 ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในไทยที่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงและมีแนวโน้มการเกิดมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น³

ผู้ป่วยใช้สิทธิการรักษาประเภทต้นสังกัดมากที่สุดคือ 24 ราย (ร้อยละ 68.57) รองลงมาคือ ประกันสังคม ตามลำดับ จากการศึกษาไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับสิทธิการรักษาโครงการสุขภาพถ้วนหน้าของกระทรวงสาธารณสุขเนื่องจาก ยา Oxaliplatin เป็นยาที่ไม่ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ดังนั้นการสั่งใช้ยาของแพทย์จึงมีข้อจำกัดในด้านค่ารักษาพยาบาลโดยค่าใช้จ่ายด้านยาที่ไม่สามารถเบิกค่ารักษาจากโรงพยาบาลต้นสังกัดได้ รวมไปถึงแพทย์เลือกใช้สูตรการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักด้วยยาเคมีบำบัด

ตามรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติได้ด้วยสูตรการรักษาตามมาตรฐานของ NCCN^{7,8} คือสูตรการรักษาด้วยยา 5-Fluorouracil (5-FU) ร่วมกับ Calcium leucovorin รูปแบบการสั่งใช้ยาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้รับการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ด้วยสูตรยา 4 ประเภท คือ FOLFOX, CAPOX, monotherapy และสูตรการรักษาไม่ทราบแน่ชัด คือ การใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยา Tegafur/Uracil (Uracil mustard) ที่ไม่เป็นไปตามสูตรการรักษาตามแนวทางการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของ NCCN^{7,8}

สรุปข้อมูลการศึกษาการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายที่ใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ดังนี้

1. ภาวะโรค พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักแพร่กระจายไปยังทวารหนักมากที่สุด รองลงมาคือ ตับปอด กระดูก ตามลำดับ

2. สูตรการรักษาด้วยยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น พบว่าแพทย์เลือกใช้สูตร FOLFOX มากที่สุด รองลงมาคือ ไม่ทราบสูตรการรักษาแน่ชัด และ CAPOX เท่ากับ Monotherapy ตามลำดับ

3. ช่วงการรักษา (รอบ) พบว่า ช่วงการรักษา 6-10 รอบ มากที่สุดคือ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.29 รองลงมา คือ ช่วงการรักษา 0-5 รอบ เท่ากับช่วงการรักษา 10-15 รอบ คือ ช่วงละ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.43 และมากกว่า 15 รอบ (1 ราย) ตามลำดับ

การประเมินการใช้ยาโดยใช้เกณฑ์การประเมินตามแนวทางการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของ NCCN^{7,8} ผลการประเมินการสั่งใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในด้านต่างๆ ดังนี้

1. ด้านข้อบ่งใช้ จากการประเมินการสั่งใช้ยาโดยรวมพบว่าส่วนใหญ่แพทย์มีการสั่งใช้ยาที่ตรงตามเกณฑ์ในด้านข้อบ่งใช้ ซึ่งการสั่งใช้ยาที่ไม่สามารถประเมินการสั่งใช้ยาได้เนื่องจากเป็นการใช้สูตรยาในการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักด้วยสูตรยา Monotherapy และไม่สามารถระบุสูตรยาในการรักษาได้

2. ด้านขนาดยาและระยะเวลาการรักษา จากการประเมินการสั่งใช้ยาโดยรวมพบว่าส่วนใหญ่แพทย์มีการสั่งใช้ยาที่ตรงตามเกณฑ์ในด้านขนาดยาและระยะเวลาการรักษา โดยขนาดยาไม่ตรงการรักษาเพียง 2 รายคือขนาดการรักษาดำและสูงกว่าเกณฑ์การประเมินด้านระยะเวลาในการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์การรักษาทุกราย อาจมีรอบการรักษาซ้ำจากกำหนดอันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือเหตุผลของผู้ป่วยเอง

3. ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่ได้รับยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นประเมินโดยแบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของ National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria (CTC)⁹ พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับ 1-4 ร้อยละ 80 โดยพบว่าระดับ WBC ผิดปกติมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 85.71 รองลงมาคือระดับ hemoglobin, ANC และ platelets ตามลำดับ

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ระดับ 3-4 ในผู้ป่วย 12 รายคิดเป็นร้อยละ 34.28 ซึ่งเกิดจากการรักษาด้วยสูตรยา FOLFOX มากที่สุดโดยพบว่าระดับ ANC ผิดปกติมากที่สุดคือ เกิดในผู้ป่วย 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.67 รองลงมาคือค่า WBC และ platelets ตามลำดับ แพทย์พิจารณาให้เลื่อนรอบการรักษาเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาระดับ 3-4 และ 1 รายให้หยุดการรักษา

นอกจากนี้การศึกษายังพบว่าการใช้ยา Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระบบของร่างกาย ได้แก่ ระบบทางเดินอาหาร, ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ, ระบบโลหิต ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีผลต่อการรักษาดังนี้

- ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ พบผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการรุนแรงจนต้องหยุดการรักษาด้วยยา

Oxaliplatin ในรอบการรักษาที่ 12 เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเท้าชาเจ็บฝ่าเท้า, มือชาและเจ็บ ไม่สามารถติดกระดุม จับตะเกียบ หรือจับสิ่งของต่างๆ ได้

- ระบบโลหิต พบผู้ป่วย 3 ราย โดยเกิดอาการเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) 2 ราย ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพในการป้องกันภาวะแทรกซ้อน 1 รายและได้รับยา granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 1 ราย และผู้ป่วย 1 รายเกิดภาวะติดเชื้อโดยผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพในการรักษา

- อาการอ่อนเพลียที่มีผลต่อการรักษาพบในผู้ป่วย 3 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยเกิดอาการอ่อนเพลียมากหลังจากให้ยาเคมีบำบัดมีผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา 1 ราย, ผู้ป่วยขอย้ายไปรักษาในโรงพยาบาลใกล้บ้าน 1 รายและขอเลื่อนรอบการรักษา 1 ราย

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

การศึกษาเกี่ยวกับการสั่งใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาควรมีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ปัจจุบัน เก็บข้อมูลได้ครบถ้วน รวมไปถึงเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย หากเกิดกรณีการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดการสั่งใช้ยา รวมถึงกรณีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะสามารถแก้ไขได้ทันที สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ควรมีการเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบอื่นๆ ของร่างกายโดยประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบต่างๆ ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์ธีรภูมิ คุหะเปรมะ ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ได้อนุญาตให้ทำงานวิจัยนี้ พร้อมทั้งสนับสนุนการดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณบุคลากรในแผนกเวชระเบียนมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลนี้และบุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลการวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Medina PJ, Davis LE. Pharmacotherapy: colorectal cancer, 6th ed. The McGraw-Hill companies, Inc; 2002. p. 238-41.
2. Jenal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;10-30.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. สถิติโรคมะเร็ง ปี 2544-2547. Available from: <http://www.nci.go.th>. Accessed February 28, 2007.
4. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. J Clin Oncol 1988;6: 1746-52.
5. Valley AW, Boehnke LL. Cancer chemotherapy: prevention and management of common toxicities. In: Wood ME, Bunn PA, editors. Hematology oncology secret. Singapore: Access & Distribution Pte; 1994. p.182-4.
6. McLaughin CJ. Principles of chemotherapy. In: Cameron RB, editor. A large clinical manual practical oncology. New Jersey: Prentice-Hall Internation; 1994. p. 13.
7. Rectal Cancer. NCCN (National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guidelines in Oncology V2 2006, Chemotherapy for Advance or metastatic Disease: 1-6.
8. Colon Cancer. NCCN (National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guidelines in Oncology V2 2006, Chemotherapy for Advance or metastatic Disease: 1-6.
9. National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria (CTC), CTC version 3 Available at: <http://ctep.nih.gov>. Accessed December 12, 2003.