

การรักษา

COLORECTAL CANCER

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นรินทร์ วรวิทย์

การรักษาขึ้นกับว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วน Colon หรือ Rectum ระยะของโรคที่เป็นว่าเป็นเฉพาะที่หรือเป็นระยะแพร่กระจาย และผู้ป่วยมีเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงหรือไม่

การรักษา Colon Carcinoma

การผ่าตัด มีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

1. ระยะที่เป็นเฉพาะที่ การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่สำคัญสามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้
2. เมื่อมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การอุดตัน การแตกหรือเลือดออกจากก้อนมะเร็ง อาจพิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว
3. ระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่บางรายแม้จะเป็นระยะแพร่กระจายแล้ว ถ้ามีรอยโรคของการแพร่กระจายเพียงตำแหน่งเดียว (Isolated Metastasis) เช่น รอยโรคที่ตับหรือปอด อาจพิจารณาทำผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจาย (Metastatectomy) นั้นออก^(1,2)

สำหรับภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ CEA ในเลือดโดยตรวจไม่พบรอยโรคของมะเร็งในผู้ป่วยลำไส้ใหญ่ การผ่าตัดช่องท้องเพื่อตรวจหารอยโรคของมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

Adjuvant Radiation Therapy

การรักษาด้วยรังสีรักษาหลังผ่าตัดในผู้ป่วย Colon Carcinoma ไม่มีประโยชน์ชัดเจน ที่มีประโยชน์คือในผู้ป่วย Rectal Carcinoma หลังการผ่าตัดก้อนที่พบว่าการแพร่กระจายของมะเร็งไปสู่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง (Dukes'C)^(3,4) ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

Adjuvant Systemic Chemotherapy

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่สมควรให้ Adjuvant Systemic Chemotherapy คือระยะ Dukes'C ตามคำแนะนำของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้ 5-FU 450 mg/m/day IV 5 วัน ในครั้งแรกตามด้วยอาทิตย์ละครั้งอีก 48 อาทิตย์ และให้ Levamisole 50 mg po tid ติดต่อกัน 3 วัน อาทิตย์เว้นอาทิตย์ วิธีการรักษาแบบนี้ถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Colon Carcinoma ระยะ Dukes'C^(5,6)

สำหรับวิธีการรักษาแบบอื่นที่ให้ผลดีใกล้เคียงกับวิธีแรก ดังกล่าวข้างต้น คือ การใช้ 5-FU และ Levamisole อย่างไรก็ตามเนื่องจากการติดตามผลการรักษาแบบ Adjuvant Therapy ด้วย 5-FU และ Leucovorin ยังไม่นานเพียงพอ จึงแนะนำให้ใช้ 5-FU และ Lavamisole เป็นวิธีการรักษามาตรฐาน

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Colon Cancer ระยะ Duke'C ไปก่อนจนกว่าจะมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ 5-FU และ Leucovorin มากเพียงพอ

Adjuvant Portal Vein Infusion of 5-FU

จากการศึกษาพบว่าการฉีด 5-FU เข้าไปใน Portal Vein โดยตรงหลังจากการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามวิธีนี้ในทางปฏิบัติค่อนข้างยุ่งยาก และไม่พบว่าสามารถลดการแพร่กระจายของมะเร็งลำไส้ใหญ่ไปที่ตับได้^(7,8) จึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ นอกจากกระทำการวิจัยทางคลินิกเท่านั้น

การรักษา Rectal Carcinoma

การผ่าตัด Rectal Carcinoma⁽⁹⁾

มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วน Rectum จะอยู่ต่ำในอุ้งเชิงกราน ทำให้บางครั้งถ้ามะเร็งต่ำจำเป็นต้องทำ Colostomy ที่หน้าท้อง ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากไม่ชอบที่จะมีอุจจาระมาออกที่หน้าของ Colostomy ดังนั้นการผ่าตัดจึงจำเป็นต้องใช้วิธีที่ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคที่เป็น และในขณะเดียวกันก็ไม่ทำคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเสียไปด้วย วิธีการผ่าตัดที่นิยมในปัจจุบันนี้มีดังนี้

1. Upper Third Rectum ทำ Low Anterior Resection ตามด้วย Primary Anastomosis
2. Middle Third Rectum ทำ Sphincter-saving Surgery ซึ่งอาจเป็น Low Anterior Resection Abdominosacral Resection หรือ Coloanal Resection
3. Lower Third Rectum ทำ Abdominoperineal Resection ตามด้วย Colostomy

การทำ Sphincter-saving Surgery เป็นความพยายามที่จะให้ลักษณะทางกายวิภาคของ Rectum ทำหน้าที่ได้เหมือนเดิม ให้ผู้ป่วยสามารถอุจจาระทางทวารหนักได้หลังการผ่าตัด ซึ่งมักจะต้องการการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีหรือให้ยาเคมีบำบัด หรือให้ทั้งเคมีบำบัดและการฉายรังสีร่วมกับการผ่าตัด

Radiotherapy

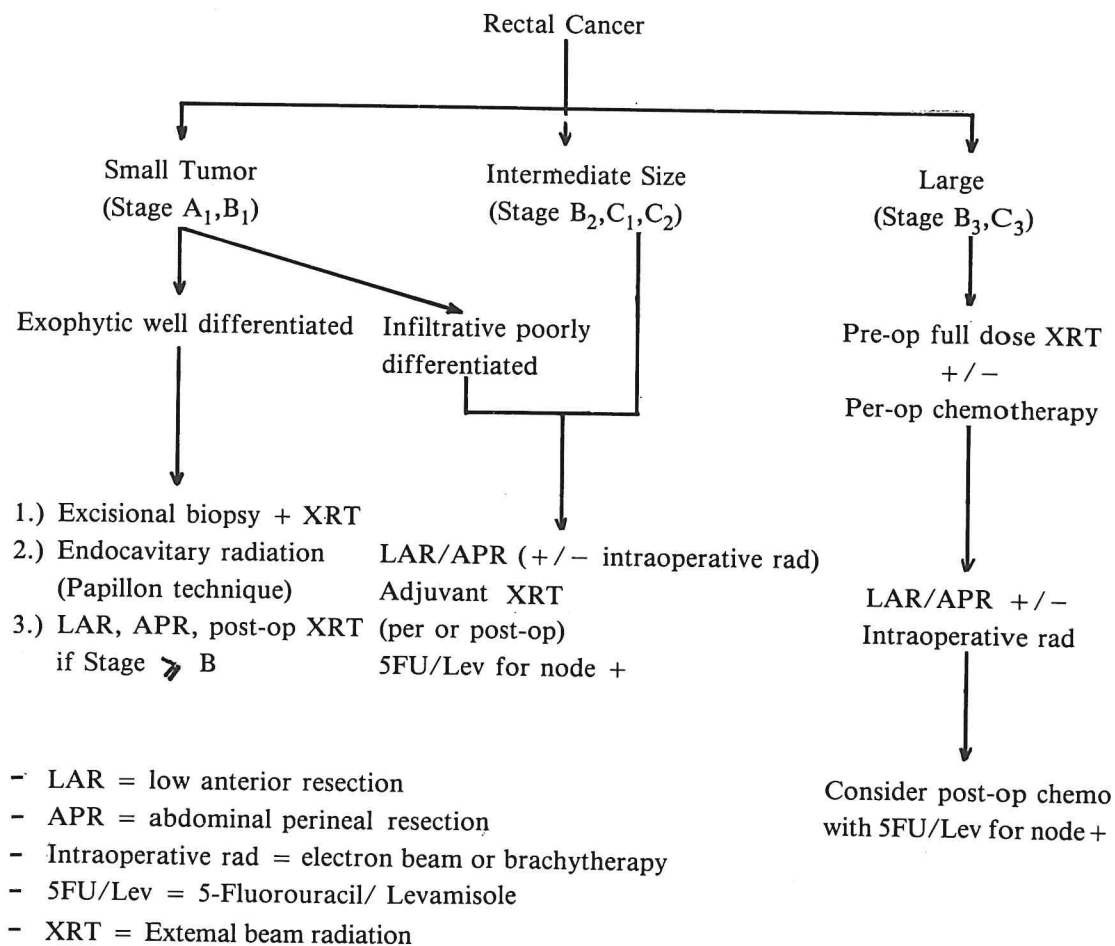
ถ้าเป็น Rectal Cancer ระยะ Dukes'C ซึ่งมะเร็งลามมาถึงต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงแล้ว ต้องพิจารณาให้ Adjuvant Radiotherapy และอาจให้ร่วมกับเคมีบำบัด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค^(10,11) (รูปที่ 1)

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Rectal Cancer) ระยะที่ผ่าตัดได้ด้วยการฉายรังสีก่อนผ่าตัด (Pre-operative Radiotherapy) สามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งได้ ลดขนาดของมะเร็งที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ลดการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้⁽¹²⁾ อย่างไรก็ตามแม้ว่าการศึกษาวิธีการรักษาแบบนี้ในผู้ป่วยซึ่งว่าการรักษาแบบนี้อาจได้ประโยชน์ แต่เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษายังมีไม่เพียงพอ จึงยังไม่แนะนำให้เป็นวิธีการรักษาทั่วไป และถ้าจะให้การรักษาแบบนี้ควรทำภายในขอบเขตของงานวิจัยทางคลินิกเพื่อวัดผลการตรวจสอบต่อการรักษาแบบนี้

การฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด (Adjuvant Postoperative Radiotherapy) สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรคได้ การศึกษาเปรียบเทียบแบบ Randomization ระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าการให้การฉายรังสีและยาเคมีบำบัดร่วมด้วยสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้เมื่อเปรียบเทียบกับผ่าตัดอย่างเดียว⁽¹³⁻¹⁵⁾

ในรายที่เป็นมากเฉพาะที่ (Locally Advanced Rectal Cancer) ซึ่งผ่าตัดไม่ได้ จากการศึกษาค้นคว้า 45-65% ของผู้ป่วยเหล่านี้ สามารถให้การรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนผ่าตัดได้^(16,17) แต่ปัญหาที่ยังเกิดขึ้นคือการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดสำหรับระยะแพร่กระจายของ Rectal Cancer มีหลักการแบบเดียวกับที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon Cancer) ระยะแพร่กระจายดังกล่าวในตอนต่อไป



รูปที่ 1 แสดงถึงวิธีการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนปลาย (Rectal Cancer) ซึ่งประกอบด้วยการผ่าตัด, การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด การเลือกวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ผู้ป่วยเป็น

Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer

Single Agent Chemotherapy

ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ มีอยู่หลายชนิด และให้ผลตอบสนองประมาณ 10-15% ถ้าใช้เพียงยาชนิดเดียวในการรักษา ได้แก่ 5-FU, BCNU, CCNU, Methyl-CCNU, และ Mitomycin C แต่เนื่องจากยาส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่ม Alkylating Agent ซึ่งมีผลแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ Acute Leukemia และมีผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาในระยะยาวหลายประการ เช่น Myelodysplastic Syndrome, Preleukemia และ Acute Nonlymphocytic Leukemia ในผู้ป่วย 2,067 รายที่รักษาด้วย Methyl-CCNU พบว่ามีโอกาสเกิด Leukemia Syndrome ดังกล่าวได้ถึง 12.4 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น⁽¹⁸⁾ และยาเหล่านี้ยังทำให้เกิดการกดไขกระดูกแบบเรื้อรัง รวมทั้งทำให้ไตวายได้จากยาบางตัว เช่น Mitomycin C ดังนั้นจึงไม่นิยมนำมาใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ ยกเว้นยา 5-FU ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Antimetabolites ซึ่งไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น

Combination Chemotherapy

ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีเพียงไม่กี่ชนิดนอกเหนือไปจากยา 5-FU ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงมีการพยายามนำยาเคมีบำบัดเหล่านี้มาใช้ร่วมกัน เพื่อหวังผลในการเสริมฤทธิ์การรักษาโรค และการป้องกันการดื้อยา ตัวอย่างของการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ MOF Regimen ซึ่งประกอบด้วย Methyl-CCNU, Vincristine (Oncovin) และ 5-FU เพียงตัวเดียวเพิ่มขึ้นเป็น 43% เมื่อใช้ยา 3 ชนิดดังกล่าวร่วมกัน ถึงแม้ว่าการตอบสนองต่อ MOF Regimen จะเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽¹⁹⁾ เมื่อมีการนำวิธีการให้ยาแบบนี้มาใช้ไม่ว่าจะเป็น Methyl-CCNU ร่วมกับ 5-FU (MF) หรือ MOF Regimen จากรายงานการศึกษา 8 รายงาน พบว่า อัตราตอบสนองมีตั้งแต่ 4% ถึง 40%⁽²⁰⁻²²⁾ การตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน

ดังกล่าวมักเป็นเพียง Partial Response กล่าวคือ รอยโรคที่เป็นหายไปมากกว่า 50% จากเดิม และเป็นอยู่นานมากกว่า 1 เดือน แต่ไม่พบ Complete Response ซึ่งหมายถึงการที่รอยโรคของมะเร็งระยะแพร่กระจายหายไปหมดหลังการรักษา จึงเป็นที่แน่นอนว่าโรคจะกำเริบหลังการรักษาแม้ว่าจะได้ Partial Response เนื่องจากยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในร่างกายหลังการรักษา ดังนั้นจึงมักพบว่าระยะที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดมักจะน้อยกว่า 6 เดือน หลังจากนั้นโรคก็จะกำเริบและแพร่กระจายมากขึ้นอีก จึงเป็นคำอธิบายที่ว่าทำไมแม้ว่าผลตอบสนองต่อการรักษาจะเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่พบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิดเพิ่มขึ้นด้วย

มีการนำยาเคมีบำบัดหลายชนิดที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่มาใช้ร่วมกัน ซึ่งมักจะเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม Alkylating Agents ได้แก่ Methyl-CCNU, Streptozocin และ Mitomycin C จากการศึกษา Randomized Trials เปรียบเทียบผลของการรักษาของการใช้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวร่วมกัน ไม่พบว่าดีกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงตัวเดียว⁽²³⁾ (ตารางที่ 1)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าในปัจจุบันนี้การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจายจึงยังไม่ควรใช้ทั่วไป นอกจากจะเป็นงานวิจัยเพื่อศึกษาพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย ยาเคมีบำบัดที่เป็นหลักในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือยา 5-FU แต่เนื่องจากยา 5-FU ตัวเดียวมีฤทธิ์การรักษาโรคเพียง 10-15% จึงมีการพยายามที่จะคิดค้นวิธีการใช้ยา 5-FU ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนวิธีการให้ยา (Scheduling of 5-FU) การฉีดยาเข้าไปที่บริเวณรอยโรคโดยตรง (Regional Chemotherapy) หรือการเปลี่ยนคุณสมบัติทางชีวเคมีของยา 5-FU (Biochemical Modulation) ดังจะกล่าวถึงในตอนต่อไป

ตารางที่ 1 การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด *Combination Chemotherapy* ให้ออกฤทธิ์ร่วมกับ 5-FU ไม่ได้ผลดีกว่า การใช้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

OTHER COMBINATION REGIMENS THAT APPEAR TO BE NO MORE EFFECTIVE IN COLORECTAL CANCER THAN 5-FU ALONE

AUTHOR	REGIMEN
Engstrom et al.	DTIC/methyl-CCNU.
Engstrom et al.	DTIC/mitomycin C
Falkson et al.	FU/BCNU/DTIC/vincristine
Lavin et al.	5-FU/cyclophosphamide
Haller et al.	5-FU/doxorubicin/mitomycin C (FAM)
Lavin et al.	5-FU/DTIC
Lavin et al.	5-FU/DTIC/methyl-CCNU
Lavin et al.	5-FU/DTIC/methyl-CCNU/vincristine
Lavin et al. Engstrom et al.	5-FU/hydroxyurea
Richards et al.	5-FU/methyl-CCNU/mitomycin C
Buroker et al.	5-FU/mitomycin C
Windschitl et al.	5-FU/razoxane
Lavin et al.	5-FU/6-thioguanine
Windschitl et al.	5-FU/triazinate
Engstrom et al.	Methyl-CCNU/razoxane
Windschitl et al.	Methyl-CCNU/triazinate
Windschitl et al.	Razoxane/triazinate

5-FU for Metastatic Colorectal Cancer

เนื่องจากผลตอบสนองของมะเร็งลำไส้ใหญ่ต่อ 5-FU อยู่ในระดับที่ต่ำเพียง 10-15% และยังไม่มียาอื่นที่ดีกว่านี้ จึงได้มีการพยายามปรับปรุงให้ยา 5-FU มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะที่แพร่กระจายโดยวิธีต่าง ๆ พอสรุปได้ดังนี้

1. **Regional Chemotherapy** เป็นวิธีการฉีดยาเคมีเข้าไปสู่บริเวณที่เป็นตำแหน่งของมะเร็ง

ที่แพร่กระจายไปโดยตรง เช่น การฉีดยา 5-FU เข้าไปที่ตับผ่านทาง Hepatic Artery โดยตรง ซึ่งผลการตอบสนองมีได้ตั้งแต่ 40-60% เมื่อเทียบกับการให้ยาทางเส้นเลือดดำ ซึ่งจะได้ผลประมาณ 10-20%^(23,24) ซึ่งถึงแม้การตอบสนองจะดีกว่า แต่ไม่พบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากวิธีการรักษาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การใช้ Regional Chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายไปที่ตับ

Investigations	Drug	Mode	NO. of		Objective Response Rate (%)	Survival Rate (mo)
			Patients	Dose		
Kemeny et al. ⁽²²⁾	FUDR	I.V.	51	0.125 mg/kg/d × 14 d q 28 d	20	12
		IA	48	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	50	17
Hohn et al. ⁽²⁵⁾	FUDR	I.V.	72	0.075 mg/kg/d × 14 d q 28 d	10	16.1
		IA	64	0.20 mg/kg/d × 14 d q 28 d	42	16.7
Chang et al. ⁽²⁶⁾	FUDR	I.V.	32	0.125 mg/kg/d × 14 d q 28 d	17	12
		IA	32	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	62	17
Martin et al. ⁽²⁷⁾	5-FU	I.V.	33	500 mg/kg/d × 14 d q 28 d	21	10.5
		IA	36	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	48	12.6
Rougier et al. ⁽²⁴⁾	5-FU	I.V.	82	500 mg/kg/d × 14 d q 28 d	-	10
		IA	81	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	-	14

5-FU, 5-Fluorouracil ; FUDR, floxuridine : I.V. ; intravenous ; IA, intraarterial.

2. Infusional Schedules เนื่องจากยา 5-FU เป็น Antimetabolites Chemotherapy ซึ่งเป็น Cell Cycle-Specific, Phase-Specific Chemotherapy ดังนั้นการบริหารยาแบบต่อเนื่องเพื่อรักษาระดับยาให้คงที่ในกระแสเลือด จะช่วยให้เซลล์มะเร็งได้รับยาเคมีบำบัดตลอดเวลา ทำให้เมื่อเซลล์ที่ไม่แบ่งตัวซึ่งจะไม่ตอบสนองต่อยา (Kinetic Resistance) เมื่อเข้าสู่ Cell Cycle จะตอบสนองต่อยาได้

Lockich และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย 174 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา 5-FU แบบ Protracted Infusional FUra (PIF) โดยให้ยา 5-FU 300 mg/m²/วัน ทาง

เส้นเลือดดำเป็นครั้ง ๆ (IV Bolus) 500 mg/m²/วัน เป็นเวลา 5 วัน พบว่าการให้แบบ PIF มีการตอบสนอง 30% ในขณะที่การให้แบบเป็นครั้ง ๆ มีการตอบสนองเพียง 8% (ตารางที่ 3) ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ Mucositis และ 5-25% ของผู้ป่วยจะเกิด Hand-foot Syndrome การให้ยาแบบต่อเนื่องแบบ Protracted Infusional 5-Fluorouracil มีการตอบสนองตั้งแต่ 8-44% ดังแสดงในตารางที่ 4 เนื่องจากความไม่สะดวกในการที่จะต้องใช้ Catheter หรือ Port พิเศษในการให้ยา ตลอดจนต้องใช้ Portable Pump ในการบริหารแบบผู้ป่วยนอก ทำให้ค่าใช้จ่ายของการให้ยาแบบนี้จะมีราคาสูงกว่าการฉีดยาเป็นครั้ง ๆ จึงยังไม่มี การนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยในปัจจุบันนี้

ตารางที่ 3 แสดงถึงผลการใช้ *Protracted Infusional 5-FU* เปรียบเทียบกับการให้ยาแบบ *IV Bolus* ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย

	PIF (300 mg/m ² /day)	Bolus FUra (500 mg/m ² × 5)	p Value
Evaluable patients	87	87	
Complete responses	4 (5%)	0	
Partial responses	22 (25%)	7 (8%)	
Complete and partial responses	26 (30%)	7 (8%)	<0.001
98% Confidence interval	(21%, 41%)	(3%, 14%)	

ตารางที่ 4 แสดงถึงผลของการใช้ *Protracted Infusional 5-fluorouracil* ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย

Reference	Responses/Trial Size	Percentage
Wade et al. ⁽²⁹⁾	53/100	53
Hansen et al. ⁽³⁰⁾	31/81	38
Molina et al. ⁽³¹⁾	11/25	44
Lokich et al. ⁽²⁸⁾	21/25	38
Belt et al. ⁽³²⁾	10/26	8
Leichman et al. ⁽³³⁾	5/16	31
Benedetto et al. ⁽³⁴⁾	3/9	33

3. Biochemical Modulation of 5-FU

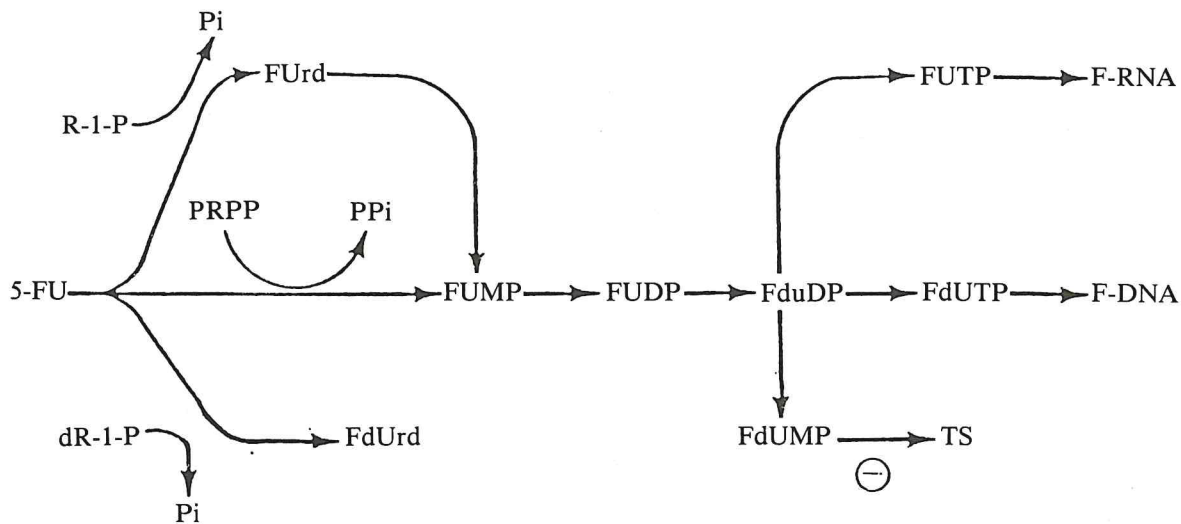
5-FU เป็นยาในกลุ่ม Antimetabolite Chemotherapy เมื่อเข้าไปในเซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น Fluorodeoxyuridine Monophosphate (FdUMP) ซึ่งจะจับกับเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง DNA ชื่อ Thymidylate Synthetase (TS) เอนไซม์นี้ทำหน้าที่สร้าง Thymidylate ซึ่งเป็น Precursor ของ Deoxythymidine Triphosphate ซึ่งเป็น Nucleotide ที่จำเป็นในการสร้าง DNA เมื่อมีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ จึงทำให้การสร้าง DNA ถูกยับยั้งไปด้วย^(35,36)

กลไกที่สองที่ 5-FU ยับยั้งเซลล์มะเร็งคือ 5-FU จะเปลี่ยนจาก Fluorodeoxyuridine Diphosphate

(FdUDP) กลายเป็น Fluorodeoxyuridine Triphosphate (FdUTP) ซึ่งจะจับกับสายของ DNA (DNA Incorporation) ทำให้เกิดการแตกแยกของสาย DNA (DNA Strand Break)^(37,38)

นอกจากนี้ 5-FU ยังถูกเปลี่ยนแปลงจาก FdUDP กลายเป็น Fluorouridine Triphosphate (FUTP) ซึ่งจะจับกับ RNA ทุกชนิด ทำให้เซลล์สร้าง RNA ที่ผิดปกติ ส่งผลให้ไม่มีการสร้างโปรตีนหรือเกิดการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ ทำให้หน้าที่ของเซลล์เสียไป (ตามรูปที่ 2) จะเห็นได้ว่า 5-FU สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ โดยยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA โดยผลิตภัณฑ์ของ 5-FU ที่เกิดขึ้นเมื่อยาเข้าไปในเซลล์เป้าหมาย⁽³⁹⁾

รูปที่ 2 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของ 5-FU ภายในเซลล์

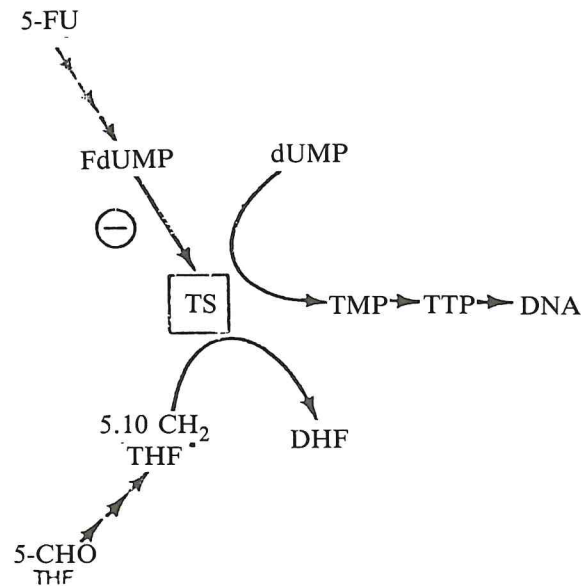


Metabolism of 5-fluorouracil (5-FU). R-1-P indicates ribose-1-phosphate ; dR-1-P, deoxyribose-1-phosphate ; Pi, inorganic phosphate ; PRPP, Phosphoribosylpyrophosphate ; FUrd, Fluorouridine ; PPi, inorganic pyrophosphate ; FdUrd, fluorodeoxyuridine ; FUMP, fluorouridine monophosphate ; FUDP, fluorouridine diphosphate ; FduDP, fluorodeoxyuridine diphosphate ; TS, thymidylate synthase ; FUTP, fluorouridine triphosphate ; and FdUTP, fluorodeoxyuridine triphosphate.

Reduced Folate เป็น Cofactors สำหรับปฏิกิริยาทางเคมีของ Thymidylate Synthetase เมื่อเอ็นไซม์ทำปฏิกิริยากับ Deoxyuridine Monophosphate (dUMP) หรือ FdUMP เพื่อเปลี่ยนเป็น Thymidylate และ Stabilization ของ Thymidylate Synthetase (รูปที่ 3) Cofactor นี้จำเป็นสำหรับการจ่ายคาร์บอนโมเลกุล (One-carbon Transfer) สำหรับปฏิกิริยาเคมีของกรดอะมิโนและการสร้าง Purine และ Pyrimidine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการ

สร้าง DNA Reduced Folate ในฟอร์มของ 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-CH₂THF) จะให้คาร์บอนโมเลกุลสำหรับ 5-methyl Group ของ Thymidylate เวลาที่ Folate เข้าไปในเซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็น Polyglutamates ซึ่ง Glutamate Residues จะจับผ่าน Gamma-carboxyl Groups⁽⁴⁰⁾ การเปลี่ยนแปลงนี้จะทำให้เพิ่มการจับกับ Thymidylate Synthetase และลดอัตราที่ Nucleotides แยกออกจากเอ็นไซม์⁽⁴¹⁻⁴³⁾

รูปที่ 3 แสดงถึงการยับยั้งการสร้าง DNA ภายในเซลล์โดย 5-FU



Thymidylate synthase (TS) catalyzes the conversion of deoxyuridine monophosphate (dUMP) to thymidylate (TMP).

Inhibition of TS by fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) leads to inhibition of DNA synthesis. 5-CHO-THF indicates 5-formyl-tetrahydrofolate (folinic acid); 5,10-CH₂-THF, 5,10-methylenetetrahydrofolate; DHF, dihydrofolate; and TTP, thymidine triphosphate.

เมื่อให้ Folic Acid กับเซลล์ เซลล์จะรับเข้าไปในเซลล์และเปลี่ยนแปลงเป็น 5,10-CH₂-THF และ Polyglutamation เมื่อมีการเปลี่ยนขึ้นของ 5,10-CH₂-THF ภายในเซลล์ Reduced Folate Cofactor ดังกล่าว จะจับกับ FdUMP และ Thymidylate Synthetase เกิดเป็น Ternary Complex ขึ้นทำให้เอ็นไซม์ Thymidylate Synthetase ไม่สามารถทำงานได้ เกิดการยับยั้งการสร้าง DNA และเกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง (Cytotoxicity) ในที่สุด⁽³⁹⁻⁴⁴⁾

จะเห็นได้ว่าการจะเพิ่มฤทธิ์ของการทำลายเซลล์มะเร็งของ 5-FU สามารถทำได้โดยเปลี่ยนแปลงที่

ปฏิกิริยาทางชีวเคมีของ 5-FU ภายในเซลล์ โดยการให้สารต่างๆ ร่วมกับ 5-FU เช่น Leucovorin Calcium ซึ่งเป็น Folic Acid ที่ออกฤทธิ์โดยจับกับเอ็นไซม์ Thymidylate Synthetase และ Active Metabolites ของ 5-FU ภายในเซลล์ คือ FdUMP นอกจากนี้ยังมียาหรือสารอีกหลายชนิดที่จะเพิ่มฤทธิ์ของ 5-FU ประกอบด้วย Methotrexate, N-phosphocetyl-L-aspartate (PALA), Thymidine, Allopurinol, Hydroxyurea, Pyrimidine, Purines, L-histidinol, และ Recombinant Interferon สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยาหรือสารต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นได้สรุปไว้แล้วในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การเพิ่มฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของ 5-FU ด้วยวิธีการทางชีวเคมี (Biochemical Modulation)

Modulating Agent	Increased Cytotoxicity	Decreased Toxicity	Mechanism
Methotrexate	X		Augments FUTP formation by expanding intracellular PRPP pools ; increases FUTP incorporation into RNA
PALA	X		Augments FUTP formation by expanding intracellular PRPP pools ; increases FUTP incorporation into RNA ; decreases dUMP formation
Hydroxyurea	X		Inhibits ribonucleotide reduction and prevents tumor rescue by normal nucleotides
Interferon	X		Enhances accumulation of FdUMP ; inhibits overexpression of TS
Thymidine		X	Prolongs half-life of 5-FU by decreasing 5-FU breakdown ; increases 5-FU incorporation into RNA
Purine bases		X	Increases R-1-P, which leads to increased 5-FU catabolism
L-histidinol		X	Causes a reversible arrest in normal cell cycle

*PALA indicates N-phosphonacetyl-L-aspartate ; FUTP, fluorouridine triphosphate ; PRPP, phosphoribosylpyrophosphate ; dUMP, deoxyuridine monophosphate ; FdUMP, fluorodeoxyuridine monophosphate ; TS, thymidylate synthase ; 5-FU, 5-fluorodeoxyuridine ; and R-1-P, ribose-1-phosphate.

5-FU plus Leucovorin Calcium

การที่ Folinic Acid มีฤทธิ์จับกับเอนไซม์ Thymidylate Synthetase และ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU เกิดเป็น Ternary Complex ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในการสร้าง DNA เป็นกลไกสำคัญทางชีวเคมีที่เสริมฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของยา 5-FU จึงมีผู้นำ Folinic Acid ในฟอร์มของ Leucovorin Calcium มาใช้ร่วมกับ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย Folinic Acid ที่มีขายอยู่ในประเทศไทยเป็นเกลือแคลเซียมของ d และ l isomer ซึ่งจะเปลี่ยน

ไปเป็น 5,10-CH₂-THF และ Polyglutamation ภายในเซลล์

จากการศึกษาการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่เป็น Phase III Randomized Studies 9 รายการ เปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ยา 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium มีการตอบสนองของโรคสูงกว่าการให้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว^(45,53) ดังแสดงในตารางที่ 6 อย่างไรก็ตามขนาดของยาที่ใช้และวิธีการให้ยา ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าวิธีใดจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด มีการ

ศึกษาที่น่าสนใจ 2 รายที่พบว่าการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยได้ คือ การศึกษาของ Erlichman ใช้ 5-FU 370 mg/m²/วัน IV ร่วมกับ Leucovorin Calcium 200 mg/m²/วัน IV 5 วันติดต่อกัน และการศึกษาที่สองใช้ 5-FU 370 mg/m²/วัน IV 5 วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 20 mg/m²/วัน IV 5 วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำของ Leucovorin Calcium เปรียบเทียบกับ 5-FU 370 mg/m²/วัน IV 5 วัน

ร่วมกับ Leucovorin Calcium 200 mg/m²/วัน IV 5 วัน ซึ่งถือว่าเป็นขนาดที่สูงของ Leucovorin Calcium เปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว 500 mg/m²/วัน IV 5 วัน ที่น่าสนใจคือการตอบสนองของโรคไม่ว่าจะเป็น Leucovorin Calcium ขนาดต่ำหรือขนาดสูง ได้ผลดีและดีกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว และผลข้างเคียงของการใช้ Leucovorin Calcium ขนาดที่สูงร่วมกับ 5-FU จะมากกว่าขนาดต่ำ โดยพบอาการท้องร่วง ได้บ่อยถึง

ตารางที่ 6 ผลการศึกษา Phase III Randomization ของการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium (Folinic Acid) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับการใช้ 5-FU เพียงอย่างเดียว

Author	5-Fluorouracil Dose	Folinic Acid Dose	Response Rate (%)
Petrelle ⁽⁴⁵⁾	(A) 450 mg/m ² /d × 5 d	500 mg/m ²	11
	(B) 600 mg/m ² /wk × 6 wk	—	48
Petrelle ⁽⁴⁶⁾	(A) 500 mg/m ² /d × 5 d	—	21.1
	(B) 600 mg/m ² /wk × 6 wk	500 mg/m ²	30.3
	(C) 600 mg/m ² /wk × 6w wk	500 mg/m ²	18.8
Noble ⁽⁴⁷⁾	(A) 600 mg/m ² /wk × 6 wk	500 mg/m ²	5
	(B) 600 mg/m ² /wk × 6 wk	—	16
Valone ⁽⁴⁸⁾	(A) 12 mg/kg/d × 5 d followed by 15 mg/kg/wk	—	18.8
	(B) 400 mg/m ² /d × 5 d	100 mg/m ²	17.3
Erlichman ⁽⁴⁹⁾	(A) 370 mg/m ² /d × 5 d	—	7
	(B) 370 mg/m ² /d × 5 d	200 mg/m ²	33
Doroshov ⁽⁵⁰⁾	(A) 370 mg/m ² /d × 5 d	—	13
	(B) 370 mg/m ² /d × 5 d	200 mg/m ²	44
Costanzo ⁽⁵¹⁾	(A) 540 mg/m ² /d × 5 d	—	16
	(B) 400 mg/m ² /d × 5 d	200 mg/m ²	15
Labianca ⁽⁵²⁾	(A) 400 mg/m ² /d × 5 d	—	9
	(B) 400 mg/m ² /d × 5 d	200 mg/m ²	23
Poon ⁽⁵³⁾	(A) 400 mg/m ² /d × 5 d	—	10
	(B) 370 mg/m ² /d × 5 d	20 mg/m ²	43
	(C) 370 mg/m ² /d × 5 d	200 mg/m ²	26

NS indicates not significant.

Survival difference : 41 vs 54 weeks (P = 0.05).

Survival difference : 34 vs 52 weeks (P = 0.05).

25% ในรายที่ได้ Leucovorin Calcium ขนาดที่สูง และมีอัตราตายจากการรักษาถึง 6.5% ในขณะที่ผลข้างเคียงของท้องร่วงหรือปากเปื่อย (Mucositis) จาก Leucovorin Calcium ขนาดต่ำพบน้อยกว่ามาก นอกจากนี้ราคาของยา Leucovorin Calcium ขนาดต่ำจะมีราคาถูกกว่าขนาดสูงมาก

5-FU plus Interferon

วิธีการเสริมฤทธิ์ของ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่อีกวิธีหนึ่ง คือการใช้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha จากการศึกษาใน Colon Cancer Cell Lines พบว่า Interferon เสริมฤทธิ์ 5-FU ในการทำลายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่^(54,55) (Synergistic Cytotoxicity) กลไกของการเสริมฤทธิ์ของยาทั้งสองไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าเกิดขึ้นจากกลไกทางชีวเคมีและเภสัชวิทยาดังต่อไปนี้

1. Interferon เพิ่มการเปลี่ยน 5-FU เป็น FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU⁽⁵⁶⁾
2. Interferon ลดปริมาณของเอนไซม์ Thymidylate Synthetase ภายในเซลล์⁽⁵⁷⁾
3. Interferon ยับยั้ง Thymidine Salvage Pathway⁽⁵⁸⁾
4. Interferon ลดการกำจัด 5-FU ออกจากร่างกาย (Reduced 5-FU Clearance)⁽⁵⁹⁾

5. Interferon เพิ่ม Area Under the Curve ของ 5-FU⁽⁵⁸⁾

นอกจากนี้ Interferon ยังมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunomodulation) มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง (Antitumor Activity) เชื่อว่าเกิดจากการที่ Interferon ทำให้มีการเพิ่มของ 2' 5' Oligoadenylate Synthetase ภายในเซลล์ เอนไซม์นี้จะสร้าง Rnase H ซึ่งทำหน้าที่ทำลาย RNA เมื่อ RNA ถูกทำลาย ก็จะไม่มีการสร้างโปรตีน ซึ่งเป็นสารสำคัญของการดำรงชีวิตของเซลล์ เซลล์มะเร็งจึงถูกทำลายไป Interferon ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (Antiangiogenesis) ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้

จากการศึกษา 5 รายงานที่ใช้ Interferon-alpha ร่วมกับ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย พบว่าอัตราการตอบสนองมีตั้งแต่ 26% จนถึง 63% โดยใช้ Interferon-alpha 9 ล้านยูนิตฉีดเข้าใต้ผิวหนังอาทิตย์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับ 5-FU 750 mg/m²/วัน IV เป็นเวลา 5 วัน และตามด้วยการฉีด 5-FU ขนาดดังกล่าวอาทิตย์ละครั้ง⁽⁵⁹⁻⁶³⁾ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การใช้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

Investigations	No. of Patients	5-FU Dose	Interferon Dose	Response Rate (%)	Survival
Wadler and Wiernik ⁽⁵⁹⁾	32	750 mg/m ² /d × 5 then weekly	9 MU tiw	63	59% (at 1 year)
Pazdur et al. ⁽⁵²⁾	52	750 mg/m ² /d × 5 then weekly	9 MU tiw	35	16-month median
Kemeny et al. ⁽⁶¹⁾	35	750 mg/m ² /d × 5 then weekly	9 MU tiw	26	Not reported
ECOG ⁽⁶²⁾	38	750 mg/m ² /d × 5 then weekly	9 MU tiw	42	18-month median
Huberman et al. ⁽⁶³⁾	42	750 mg/m ² /d × 5 then weekly	9 MU tiw	39	Not reported

tiw, three times a week.

Oral Chemotherapy

จะเห็นได้ว่ายาเคมีบำบัดที่กล่าวมาข้างต้นเกือบทั้งหมดเป็นยาฉีด มีผู้ป่วยยามใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานแทนการฉีดยา แต่พบว่ายา 5-FU ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่มีการดูดซึมที่ไม่ดีและไม่แน่นอน ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรยาที่มีฤทธิ์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เป็นยากินที่ดูดซึมได้ดี คือ Methyl-CCNU แต่ยาชนิดนี้เป็น Alkylating Agent ซึ่งมีอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนที่สำคัญคือ มะเร็งเม็ดโลหิตขาว จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในการรักษา

ยารับประทานที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ UFT ซึ่งเป็นยาที่ผลิตจากประเทศญี่ปุ่น ประกอบด้วย 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (ftorafur, FT หรือ Tegafur) และ Uracil ในอัตราส่วน Molar Ratio 1 : 4 ยา FT เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 5-FU การให้ 5-FU ร่วมกับ Uracil จะเพิ่มฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของยา FT โดยที่ Uracil จะยับยั้งการสลายตัวของ 5-FU เป็น 2-fluoro-beta-alanine จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า UFT และ FT ในระดับของ 5-FU ในเลือดและเนื้อเยื่อปกติใกล้เคียงกัน แต่พบว่า UFT ให้ระดับของ 5-FU สูงถึง 5 ถึง 10 เท่าในเนื้ออก ใน Cell lines ชนิดต่าง ๆ เช่น Lewis Lung Carcinoma, B-16 Melanoma, Human Mammary Carcinoma, Gastric Carcinoma และ Pancreatic Carcinoma ซึ่งปลูกฝังในหนูทดลอง (Nude Mice) พบว่ายา UFT สามารถทำลายก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นได้ดี เนื่องจากยา UFT มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 5-FU ในร่างกาย มี Uracil ที่เพิ่มระดับของ 5-FU โดยลดการสลายตัวของ 5-FU ที่เกิดขึ้น จึงได้มีการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิดในประเทศญี่ปุ่น⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกา Pazdur และคณะได้ศึกษาถึง Maximal Tolerated Dose ของ UFT ในผู้ป่วยพบว่าเมื่อเพิ่มยาถึง 450 mg/m²/วัน ทุก 28 วัน ผู้ป่วย 3 ใน 6 รายที่ได้รับยาในระดับนี้

เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง⁽⁷⁰⁾ จึงต้องรับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาล ประกอบด้วย Mucositis Grade III, Granulocytopenia Grade II, Nausea Grade II และ Fatigue Grade I ดังนั้นขนาดของยาที่เหมาะสมที่ควรใช้เมื่อให้ยาตัวเดียวคือ 375 mg/m²/วัน ให้รับประทานเป็นเวลา 28 วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งขนาดนี้จะไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง (Grade III-IV Toxicities)

วิธีการที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของยา UFT มากขึ้นอีก คือการใช้วิธีการเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมี (Biochemical Modulation) ด้วยการใช้ร่วมกับ Leucovorin Calcium แบบรับประทาน จากการศึกษาศึกษา Phase I/II ที่ MD Anderson Cancer Center และ Roswell Park Cancer Institute ใช้ Leucovorin Calcium 150 mg ต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา UFT พบว่าขนาดของยา UFT ที่เหมาะสมที่จะใช้แบบนี้ คือ UFT 300 mg/m²/วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 28 วัน พัก 7 วัน จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย มีอัตราการตอบสนอง Partial Response 41% และที่ MD Anderson Cancer Center ได้ศึกษาการใช้ยา UFT ร่วมกับ Leucovorin Calcium ในผู้ป่วย 30 ราย พบว่า มีอัตราการตอบสนอง 42% ผลข้างเคียงที่สำคัญคืออาการท้องร่วงรุนแรง (Grade III-IV) ซึ่งพบ 4 ใน 8 ราย เมื่อให้ UFT 350 mg/m²/วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 150 mg/วัน และลดลงเหลือเพียง 1 รายใน 11 ราย เมื่อลดขนาดของ UFT ลงเหลือ 300 mg/m²/วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 150 mg/วัน เป็นเวลา 28 วัน⁽⁷¹⁾ ขณะนี้กำลังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา UFT และ Leucovorin Calcium โดยการรับประทาน เปรียบเทียบกับ 5-FU ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็น Phase II studies มีโรงพยาบาล 40 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริการ่วมการศึกษานี้ โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

5-FU plus N-(phosphoacetyl)-L-aspartate (PALA)

PALA ออกฤทธิ์ยับยั้ง L-aspartic Acid Transcarbamoylase (ATCase) ป้องกันการสร้าง Pyrimidines เนื่องจากเอ็นไซม์ดังกล่าวใช้ในการสร้าง Pyrimidines ทำให้ปริมาณของ Nonfluorinated Uracil Nucleotides ภายในเซลล์ลดลง มีผลให้ Uridine Triphosphate ลดน้อยลง และดังนั้นจึงสามารถทำให้ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU แย่งจับ Thymidylate Synthetase ได้มากกว่า dUMP ของเซลล์ ขนาดของ PALA เพียง 250 mg/m² สามารถยับยั้งการสร้าง Uracil ได้นานถึง 1 อาทิตย์ การให้ PALA อาทิตย์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ 5-FU ไม่พบว่าทำให้เกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น^(72,73)

จากการศึกษาหา Maximum Tolerated Dose ของ 5-FU และ PALA ใน Phase I Study พบว่ามีการตอบสนองที่ดีต่อยาชุดนี้ เมื่อใช้ขนาดของ PALA 250 mg/m² IV อาทิตย์ละครั้ง ร่วมกับการใช้ 5-FU 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ PALA โดยใช้ 5-FU 2.6 gm/m²/24 hours จากการศึกษา Phase II ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 37 ราย พบการตอบสนองต่อยาชุดนี้ 43% (ผู้ป่วย 16 รายใน 37 รายตอบสนองต่อการรักษา) และ 2 รายมี Complete Remission⁽⁷⁴⁾

Sequential Methotrexate and 5-FU

Methotrexate ไม่มีฤทธิ์รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยตรง แต่สามารถใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมีของ 5-FU ได้ การให้ Methotrexate ก่อน 5-FU ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง Phosphoribosyl Pyrophosphate ภายในเซลล์ ซึ่งเพิ่มการเปลี่ยน 5-FU เป็น 5-FUTP และ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolites ของ 5-FU ในเซลล์ จากการศึกษาใน HCT-8 Human Colon Cancer Cells พบว่าระยะห่างระหว่างการให้ Methotrexate และ 5-FU เพื่อให้เกิดการเสริมฤทธิ์ของ 5-FU สูงสุดควรเป็น 18 ถึง 24 ชั่วโมง ด้วยเหตุนี้จึงมีการนำ Methotrexate มาให้ร่วมกับ 5-FU โดยการให้ Methotrexate ก่อน 5-FU ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่

กระจาย โดยเปรียบเทียบขนาดต่างๆ ของ Methotrexate และ 5-FU รวมทั้งระยะเวลาที่ห่างกันระหว่างยาทั้งสอง (ตารางที่ 8) เนื่องจากข้อมูลของการให้ยาวิธีนี้ยังมีน้อยและไม่พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ Biochemical Modulation ด้วยวิธีอื่น ๆ⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾ เช่น 5-FU และ Leucovorin Calcium จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาแบบนี้ในผู้ป่วยทั่วไป นอกจากในงานศึกษาวิจัย

5-FU plus Hydroxyurea

Hydroxyurea ยับยั้ง Ribonucleotide Reductase ทำให้ลดการสร้าง Deoxyuridine Monophosphate (dUMP) ซึ่งจะแย่งที่กับ FdUMP (ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU) ในการจับเอ็นไซม์เป้าหมายคือ Thymidylate Synthetase ที่ใช้ในการสร้าง DNA ถึงแม้ว่า Hydroxyurea จะเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมีของ 5-FU ดังกล่าวข้างต้น แต่เมื่อนำมาใช้ทางคลินิกพร้อมกับ 5-FU ไม่พบว่ามีผลการเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วย การตอบสนองที่มีรายงานจากการศึกษาต่างๆ พบตั้งแต่ 0-2% โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ เม็ดเลือดขาวต่ำและท้องร่วง และอาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ผื่นร่วน และแผลในปาก

ในการศึกษา Phase I ในผู้ป่วย 22 ราย ให้ 5-FU แบบ Continuous IV Infusion 14 วัน (200 mg/m²/วัน) และ Leucovorin Calcium 5 mg/m²/วัน ร่วมกับ Hydroxyurea 0.5 mg/วัน ร่วมกับระยะพักยา 2 อาทิตย์ ผลข้างเคียงมีเพียงเรื่องแผลในปาก ซึ่งเกิดราว 24 ชั่วโมง ระหว่างวันที่ 7 และ 12 ของการรักษา (Median Day 10)⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾

5-FU plus Dipyridamole

Dipyridamole เป็นตัวยับยั้งการขนส่ง Nucleotide และยับยั้งการรับ Uridine และ Thymidine ของเซลล์ รวมทั้งยับยั้งการขับ Active Metabolite ของ 5-FU ออกจากเซลล์ ผลรวมคือเกิดการเพิ่มระดับของ FdUMP ภายในเซลล์ ซึ่งเป็นการเพิ่มระดับของ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU ในการทำลายเซลล์มะเร็ง ซึ่ง FdUMP จะยับยั้งการทำงานของ Thy-

ตารางที่ 8 การใช้ยา *Sequential Methotrexate* ร่วมกับ *5-FU* ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย

Author	No. of patients	Schedule	Complete and partial response (%)	Survival
Mackintosh et al. ⁽⁷⁵⁾	25	MTX 250 mg/M ² bolus ; 5-FU 600 mg/M ² bolus at 1 hr after MTX ; CF 15 mg/M ² poq 6hr × 8 doses (at 24 hr after MTX) ;	28	5.1 mo
		VS	VS	VS
	30	5-FU 600 mg/M ² bolus ; MTX 250 mg/M ² bolus at 1 hr after MTX ; CF 15 mg/M ² as above.	28 NS	6.1 mo p = 0.21
Nordic Group ⁽⁷⁶⁾	127	5-FU 600 mg/M ² bolus days 1 and 2 q2wk × 8, then q3-4wk	2	6 mo
		VS	VS	VS
	122	MTX 250 mg/M ² 2-hr infusion ; 5-FU 500 mg/M ² bolus at hr 3 and 23 ; CF 15 mg poq 6hr × 7 (at hr 24) ; repeat q2wk × 8, then q3-4wk	17 p = 0.001	8.5 mo p < 0.02
Machiavelli et al. ⁽⁷⁷⁾	58	5-FU 1200 mg/M ² IV over 2 hr q2wk	12	8.3 mo
		VS	VS	VS
	60	MTX 200 mg/M ² bolus ; 5-FU 1200 mg/M ² IV over 2 hr at hr 20 ; CF 25 mg/M ² IM q6hr × 8 (start at hr 24 after MTX); erpcat q2wk	28 p < 0.05	11.2 mo p = NS
Marsh et al. ⁽⁷⁸⁾	76	MTX 200 mg/M over 30 min ; 5-FU 600 mg/M ² bolus 24 hr later MTX ; CF 10 mg/M ² poq 6hr × 6 at 24 hr after MTX ; repeat q2wk	29 p = 0.026	15.3 mo p = 0.003
		VS	VS	VS
	83	Same as above except 1-hr interval between MTX and 5-FU	14.5	11.4 mo

midylate Synthetase ซึ่งใช้ในการสร้าง DNA ของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ FdUMP จาก Dipyridamole ก็จะมีฤทธิ์การยับยั้ง Thymidylate Synthetase โดย FdUMP และถ้าให้ Leucovorin Calcium ร่วมกับ Dipyridamole Leucovorin Calcium จะจับกับ Thymidylate

ทำให้การทำลายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้น จึงมีการศึกษาการใช้ 5-FU ร่วมกับ Dipyridamole หรือ 5-FU ให้ร่วมกับ Dipyridamole และ Leucovorin Calcium ผลว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 20% และผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ปวดศีรษะ, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ปากเป็นแผล, คลื่นไส้, อาเจียน และท้องร่วง⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าเมื่อใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium และ Dipyridamole จะพบการตอบสนองประมาณ 20%⁽⁸⁵⁾ ดังนั้น การใช้ Dipyridamole ร่วมกับ 5-FU และ Leucovorin Calcium จึงไม่ควรใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย นอกจากให้ในรายที่ทำการศึกษาวิจัย ตรวจหาผลการตอบสนองของยาตาม Protocol เท่านั้น

จะเห็นได้ว่าความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ก้าวหน้าไปมากในระยะเวลาไม่กี่ปีมานี้ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องพยาธิกำเนิดของโรคในระดับโมเลกุล จนสามารถทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม ยีนส์ มะเร็งและยีนส์ต้านมะเร็ง จนถึงขั้นการรักษาทางยีนส์ (Gene Therapy)⁽⁸⁶⁾ เพื่อแก้ไขสิ่งที่ผิดปกติของโมเลกุลที่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง หรือให้หน้าที่ใหม่กับเซลล์ในการทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงหรือทางอ้อม ผ่านระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunotherapy)

การศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรค และลักษณะทางพยาธิสภาพ ทำให้ทราบถึงวิธีการพยากรณ์โรคทางปัจจัยที่กำหนดการพยากรณ์โรคที่ดีหรือไม่ดีในผู้ป่วยแต่ละราย เมื่อนำความรู้ทางชีววิทยาโมเลกุลมาประยุกต์ใช้ร่วมด้วย โดยอาศัยพื้นฐานความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของระดับโมเลกุล ก็ยังทำให้ได้วิธีการพยากรณ์โรคแบบใหม่หลายวิธี ทำให้ทราบถึงการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีการดำเนินโรคอย่างไรหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว ในรายที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค เช่น มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง มีปริมาณ DNA ที่ผิดปกติ จำเป็นต้องพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (Adjuvant Therapy)

ความก้าวหน้าอีกประการหนึ่งของการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ ได้มีการคิดค้นพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดทั้งในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่อัตราเสี่ยงสูง เช่น ระยะ Duke's C จนกลายเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การใช้ยา 5-FU และ Levamisole ในการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ Duke's C การฉายรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วย Rectal Cancer ระยะ Duke's C มีการเพิ่มประสิทธิภาพของยา 5-FU ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายด้วยวิธีการเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมี (Biochemical Modulation) เช่น การใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium การให้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha และการใช้ยาเคมีบำบัดแบบรับประทาน ได้แก่ UFT และ Leucovorin Calcium ซึ่งการเลือกใช้ยาชนิดใดนั้นขึ้นอยู่กับอาการทั่วไปของผู้ป่วย อายุ ความพร้อมที่จะรับยา ผลข้างเคียงของยา ปัญหาเศรษฐกิจ และความเข้าใจในการรักษาโรค เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับยาได้ตามหมากำหนดการ และไม่ Loss Follow-up เนื่องจากการตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดดังกล่าวใกล้เคียงกัน สิ่งที่เป็นปัจจัยในการตัดสินใจเลือกยา คือ ผลข้างเคียง ราคา และความสะดวกในการให้ยา ซึ่ง 5-FU และ Leucovorin Calcium Low Dose เป็นวิธีการเหมาะสมที่จะใช้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป เพราะให้การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีประมาณ 30% ยาราคาถูกกว่ายาชุดอื่น และผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับวิธีการให้ยาแบบอื่น แม้แต่ในผู้ป่วยสูงอายุก็สามารถที่จะรับยาได้ดี ส่วนยารับประทาน UFT และ Leucovorin Calcium ถึงแม้ว่าจะสะดวกในการใช้เพราะผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลและผลข้างเคียงน้อย และการตอบสนองต่อยาค่อนข้างดี แต่ราคาในขณะนี้ยังค่อนข้างแพง และข้อมูลของผลการรักษายังไม่มากพอ จึงยังไม่เหมาะสมให้มีการใช้ทั่วไป

Reference

1. Niederhuber JE, Ensminger WD : Treatment of Metastatic cancer to the liver. In : Cancer : Principles and Practice of Oncology. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, 2201-2224.
2. Pass HI : Treatment of metastatic cancer to the lung. In : Cancer : Principles and Practice of Oncology. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, 2186-2220.

3. Duttanahaver JR, Hoskins RB, et al : Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon Cancer 1986 ; 57 : 955-963.
4. Willet CG, Tepper JE, et al : Indications for adjuvant radiotherapy in extrapelvic colon carcinoma. Oncology 1986 ; 3 : 25-33.
5. Laurie FA, Moertel CG, et al : Surgical adjuvant of large bowel carcinoma : An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1447-1456.
6. Moertel CG, Flemming TR, et al : Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990 ; 322 : 352-358.
7. Taylor I, Machin D, et al : A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 1985 ; 72 : 359-362.
8. Wolmark N, Rockette H, et al : Adjuvant therapy of Dukes' A, B and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion : Preliminary results of a National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1466-1475.
9. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA : Rectal cancer. In : Cancer : Principles and Practice of Oncology. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, 978-1005.
10. Papillon J : Present status of radiation therapy management of rectal cancer. Radiother Oncol 1990 ; 17 : 275-283, 1990.
11. Willet CG, Tepper JE, et al : Patterns of failure following local and local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1003-1008.
12. Minsky BD, Cohen AM, et al : Phase III trial of pre-operative radiative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. Int Radiat Oncol Biol Phys 1992 ; 23 : 387-392.
13. Douglas HO, Moertel CG, et al : Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 1986 ; 315 : 1294-1295.
14. Fisher B, Wolmark N, et al : Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer : Results from NSABP protocol R-01. JNCI 1988 ; 80 : 20-29.
15. Krook JE, Moertel CG, et al : Effective adjuvant surgical therapy for high-risk rectal carcinoma N Engl J Med 1991 ; 324 : 709-715.
16. Willet CG, Shellito PC, et al : Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 843-849.
17. Willet CG, shellito PC, et al : Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. Cancer 1991 ; 67 : 1504-1508.
18. Boice JD Jr, Greene MN, Killen Jy, et al. Leukemia and preleukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). N Engl J Med 1983 ; 309 : 1079-1083.
19. Moertel CG, Schutt AJ, Hahn RG, et al. Therapy of advanced colorectal cancer with a combination of 5-fluorouracil, methyl 3-cis (2-chlorethy)-1-chlorethyl-1 nitrosourea and vincristine. JNCI 1975 ; 54 : 69-71.
20. Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. N Engl J med 1978 ; 299 : 1049-1052.
21. Posey L, Morgan LR. Methyl CCNU versus methy CNU and 5-fluorouracil in arcinoma of large bowel. Carcinoma of the large bowel. Cancer Treat Rep 1977 ; 61 : 1453-1458.
22. Kemeny N, Yagoda A, Braun J. Metastatic colorectal carcinoma : A prospective trial of methyl CCNU, 5-fluorouracil (5-FU) and vincristine (MOF) versus MOF plus streptozotocin (MOF-Strep). Cancer 1983 ; 51 : 20-25.
23. Ahlgren JD. Chemotherapy. In : Wanebo HJ, ed. Colorectal Cancer. St. Louis, Mosby. 1993 ; 523-539.
24. Rougier P, Hay JM, Olivier JM, Olivier JM, et al. A controlled multicentric trial of intrahepatic artery chemotherapy vs. standard palliative treatment for colorectal liver metastases. Porc Am Soc Clin Oncol 1990 ; 9 : 104.
25. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver : The Northern California Oncology Group Trial. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1646-1654.
26. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al. A prospective randomized trial of regional vs systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. Ann Surg 1987 ; 206 : 685-693.
27. Martin JK, O' Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1990 ; 125 : 1022-1027.
28. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A randominized comparison of continuous infusion fluorouracil schedule in metastatic colorectal carcinoma : a Mid-Atlantic Program Study. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 45-432.
29. Wade JL, Herbst S, Greenburg A. Prolonged venous infusion (PVI) of 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic colon cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1986 ; 5 : 88.
30. Hansen E. Qvebbeman R, Ausman R, etal. Continuous 5-fluouracil (5-FU). infusion in colorectal cancer : Update of the MCW experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1987 ; 6 : 80.

31. Molina R, Fabian C, Slavix M, et al. Reversal of palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) by B6 without loss of response in colon cancer patients receiving 200 mg/m²/d continuous 5-FU (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1987 ; 6 : 74.
32. Belt RJ, Davidner ML, Myron MC, et al. Continuous low dose 5-fluorouracil (5-FU) for adenocarcinoma : Confirmation of activity. Proc Am Soc Clin Oncol 1985 ; 4 : 90.
33. Leichman L, Seichman CG, Kinzie J, et al. Long ter low dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced measurable colon cancer : No correlation between toxicity and efficacy. Proc Am Soc Clin Oncol 1985 ; 4 : 86.
34. Benedetto P, Davila E, Solomaon J. Chronic continous systemic infusion of 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic in treatment of metastatic colorectal carcinoma (CCA). Proc Am Soc Clin Oncol 1984 ; 3 : 142.
35. Lonn U, Lonn S. Interaction of 5-fluorouracil and DNA of human colon adenocarcinoma. Cancer Res. 1988 ; 44 : 3414-3418.
36. Sawyer R, Stolfi RL, Martin DS, et al. Incorporation of 5-fluorouracil into murine bone marrow DNA in vivo. Cancer Res. 1984 ; 44 : 1947-1851.
37. Cory JG, Breland JC, Carter GL, et al. Effects of 5-fluorouracil in RNA metabolism in Novikoff hepatoma cells.
38. Spiegelman S, Sawyer R, Navak R, et al. Improving the antitumor activity of 5-fluorouracil by increasing its incorporation into RNA via metabolic modulation. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 ; 77 : 4966-4970.
39. Gomez J, Pazdur R Biochemical modulation of 5-fluorouracil by folinic acid : I by folinic acid : a pharmacologically designed approach to drug development. Cancer Bull 1991 ; 43(3) ; (3) : 259-264.
40. Waxman S, Buckner H. The enhancement of 5-fluorouracil antimetabolic activity by leucovorin, menadione, and alpha-tocopherol. Eur J Cancer Clin Oncol. 1982 ; 18 : 685-692.
41. Keyomarsi K, Moran RG, Folinic acid augmentation on munrine and human leucemic cells. Cancer Res. 1986 ; 46 : 529-5235.
42. Mini E, Moroson BA, Bertino JR, et al. Cytotoxicity of fluorouridine and 5-fluorouracil in human T-lymphoblast leukemia cells : enhancement by leucovorin. Cancer Treat Rep. 1987 ; 71 : 381-389.
43. Spears CP, Gustavsson BG, Mitchell MS, et al Thymidylate synthase inhibition in malignant tumors and normal liver of patients given bolus intravenous 5-fluorouracil. Cancer Res. 1984 ; 44 : 4144-4150.
44. Huennekens FM, Duffy Th, vitols KS. Folic acid and its disruption by pharmacologic agents. NCI Monograph. 1987 ; 5 : 1-8.
45. Petrelli N, Herrera L, Rustum y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and highdose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1987 ; 5 : 1559-1565.
46. Petrelli N, douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol. 1989 ; 7 : 1419-1426.
47. Nobile MT, Vidili MG, Sobrero A, et al. 5-flurouracil alone or combined with high dose foli i acid in advanced colorectal cancer patients : a randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 1988 ; 7 : 97. Abatract.
48. Valone FH, Friedman MA, Wittlinger PS, et al. Treatment of patients with advanced colorectal carcinomal with fluorouracil alone, high-dose leucovorin plus fluorouracil or sequential methotrexate, fluorouracil, leucovorin : a randomized trial of the Northem California Oncology Group. J Clin Oncol. 1987 ; 7 : 1427-1436.
49. Erlichman C, Fine S, Wong A, et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 469-475.
50. Doroshow JH, Bertrand M, Multhauf P, et al. Porspective randomized trial comparing 5-FU versus 5-FU and high dose folinic acid for treatment of advanced colorectal cancer. Proc M Soc Clin Oncol. 1987 ; 6 : 96. Abstract.
51. Costanzo FD, Barolucci R, Sofra M, et al. 5-fluorouracil alone versus high dose folinic acid and 5-FU in advanced colorectal cancer : a randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. Proc AM Soc Clin Oncol. 1989 ; 8 : 106. Abtract.
52. Labianca R, Pancera G, Beretta G, et al. A randomized study of intravenous fluorouracil plus or minus folinic acid in advaced metastatic colorctal carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 1989 ; 8 : 118. Abstract.
53. Poon MA, O'connell MF, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement in survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1407.
54. Elias L, Crissman H : Interferon effects upon the adenocarcinama 38 and HL 60 cell lines : Antiproliferative responses and synergistic interaction with halogenated pyrimidine antimetabolites. Cancer Res 1988 ; 48 : 4868-50 : 4873.
55. Wadler S, Wersto R, Weinberg V, et al. Interaction of fluorouracil and inferferon and interferon in human colon cancer cell lines : Cytotoxic and cytokinetic effects Cancer Res 1990 ; 50 : 5735-5739.
56. Elias L, Sandoval JM. Interferon effects upon fluorouracil metabolism by HL-60 cells. Biochem Biophys Res Commun 1989 ; 163 : 867-874.
57. Chu E, Zinn S, Boarman D, et al. The interaction of gamma interferon and 5-fluorouracilin the H 630 human colon carcinoma cell line. Cancer Res 1990 ; 50 : 5834-5840.

58. Grem JL, McAtee N, Murphy RJ, et al. A pilot study of interferon alfa-2a in combination with fluorouracil plus high dose leucovorin in metastatic gastrointestinal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1811-1820.
59. Wadler S, Wiemik PH. Clinical update on the role of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1990 ; 17 (Suppl 1) : 16-21.
60. Pazdur R, Ajani JA, Patt YZ, et al. Phase II study of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in previously untreated advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 2027-2031.
61. Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al. Interferon alfa-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma : Assessment of activity and toxicity. *Cancer* 1990 ; 66 : 2470-2475.
62. Wadler S, Lembersky B, Atkins M, et al. Phase II of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in patients with advanced colorectal carcinoma : An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1806-1810.
63. Huberman M, McClay E, Atkins M, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and recombinant interferon alpha-2a in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991 ; 10 : 153.
64. Ota K, Taguchi T, Kimura K. Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT Phase II studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988 ; 22 : 333-338.
65. Suemasu K, Nomoto C, Higashi Y. concentration of 5-FU level in the tissue and blood of the patients with breast cancer by preoperative administration of UFT. *Jpn J Cancer Chemother* 1982 ; 9 : 667-671.
66. Tsujimoto T, Sakai S, Murata M, Sasaki R. Concentrations of 5-FU in the tissue and serum of the patients with head and neck malignant tumors by preoperative administration of UFT. *Jpn J Cancer Chemother* 1983 ; 10 : 78-83.
67. Murakami M, Ota K. Clinical results of UFT therapy for malignant tumors under cooperative study (phase II study). *Jpn J Cancer Chemother* 1980 ; 7 : 1579-1586. 304 : Murakami M, Ota K. Clinical results of UFT therapy for malignant tumors under cooperative study (phase II study). *Jpn J Cancer Chemother* 1980 ; 7 : 1579-1586.
68. Watanabe H, Yamamoto S, Naito T. Clinical results of oral UFT therapy under cooperative study. *Jpn J Cancer Chemother* 1980-1996.
69. Shirakawa S, Uehara N, Kita K, Sasu K. Clinical trial on the effect of UFT. *Jpn J Cancer Chemother* 1981 ; 8 : 101-105.
70. Jaiyessimi I, Pazdur R, Rhodes V, et al. Phase I study of Tegafur plus uracil coadministered with oral leucovorin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 ; 13 : 164 (Abstract No 451)
71. Pazdur R, Rhodes V, Lassere B, et al. UFT plus leucovorin : a potentially effective oral regimen in colorectal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 ; 13 : 201 (Abstract No 590)
72. Grem JL, King SA, O' Dwyer PJ, et al. Biochemistry and clinical activity of N-(phosphonacetyl)-L aspartate : A review. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 4441-4454.
73. Kensler T, Erlichman C, Jayaran HN, et al. Peripheral leucocytes as indicators of the enzymatic effects of N-(phosphoacetyl)-L-aspartic acid (PALA) on human L-aspartate transcarbamoylase (ATCase) activity. *Cancer Treat Rep* 1980 ; 64 : 967.
74. Ardaland B, Singh G, Siberman H. A randomized phase I and II study of short-term infusion of high dose fluorouracil with or without N-(phosphohacetyl)-L-aspartic acid in patients with advanced pancreatic and colorectal cancers. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1053-1058.
75. Mackintosh J, Coates a, Swanson C et al : Chemotherapy of advanced colorectal cancer : a randomized trial of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, *Am J Clin Oncol* 1987 ; 10 : 210.
76. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant study Group : Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1437.
77. Machiavelli M, Leone B, Romero A et al : Advanced colorectal carcinoma (CRCC) : a prospective randomized trial of sequential methotrexate (MTX)-5-fluorouracil (5-FU) vs. 5-FU alone. *Proc Am Soc Cline Oncol* 1992 ; 9 : 102.
78. March JC, Bertino J, Katz KH et al : The influence of drug interval on the effect of methotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 371.
79. Kao AK, Muggia FM, Dubin N et al : Evaluation of a sequential 5-FU and hydroxyurea combination in advanced bowel cancer. *Cancer Treat Rep* 68 : 1383, 1984.
80. Lokich JJ, Pitman SW, Skarin AT : Combined 5-fluorouracil and hydroxyurea therapy for gastrointestinal cancer, *Oncology* 1975 ; 32 : 34.
81. Lokich J, Anderson N, Bern M et al. : Dual modulation of 5-fluorouracil using leucovorin and hydroxy urea : a phase I trial, *Cancermain* 1991 ; 68 : 744.
82. Grem JL, Fisher PH : Alteration of fluorouracil metabolism in human colon cancer cells by dipyrindamole with a selective increase in fluorodeoxyuridine monophosphate levels, *Cancer Res* 1986 ; 46 : 6191.
83. Grem JL, Fisher PH : Alteration of fluorouracil metabolism in human colon cancer cells by dipyrindamole with a selective increase in fluorodeoxyuridine monophosphate levels. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 7206.
84. Remick SC, Grem JL, Fischer PH et al : Phase I trial of 5-fluorouracil and dipyrindamole administered by 72-hour concurrent continuous infusion, *Cancer Res* 1990 ; 50 : 2667.
85. Budd GT, Jayaraj, Grabowski D et al. Phase I trial of dipyrindamole with 5-fluorouracil and fluorouracil and folinic acid. *Cancer Res.* 1990 ; 50 : 7206.
86. Voravud N. Gene therapy of cancer. *Ramathibodi Med J* 1994 ; 17(2)Suppl 1 : 129-173.