

## การรักษาแบบผสมผสานสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

นรินทร์ วรุดมิ\*

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย\*\* ธนิต วัชรพุก\*\*\*

Voravud N, Lertsanguansinchai P, Wacharapuk T. Multimodality Therapy of Rectal Cancer. Chula Med J 1999 Dec; 43(12): 901-14

*Rectal carcinoma has a tendency to recur locally after surgery. Preoperative and postoperative radiotherapy have been evaluated in several trials. Despite no definite improvement in survival, many studies have shown a reduction in the rate of local recurrence. The possibility that concomitant distant metastasis have been testes in experimental models and clinical trials with promising results. Combined-modality therapy is integral to the adjuvant management to rectal cancer. In patients with clinically resectable disease, the role of radiation is to decrease local recurrence; in the preoperative setting, radiation increases the chance of sphincter preservation. The role of the chemotherapy is to further enhance the benefits of radiation as well as improve survival. This seview focuses on the results of previous and current clinical trials regrading the adjuvant combined modality therapy for rectal carcinoma.*

*Standard adjuvant therapy for transmural (T3) and/or node-positive rectal cancer is pelvic radiation plus fluorouracil (5-FU)- based chemotherapy. Randomized trials are in progress to determine the appropriate chemotherapeutic agents and their optimal routes of administration, as well as to compare to role of the pre-versus postoperative 5-FU-based combined modality therapy. In addition, oral chemotherapy such as tegafur and uracil (UFT) and leucovorin plus*

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\*ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*pre - or postoperative radiation therapy are under active investigation in patients with rectal cancer. Although the results of combined modality therapy are encouraging, the search for innovative treatment approaches needs to continue including new radiation and surgical techniques as well as new chemotherapeutic agents.*

**Key word :** *Combined-modality Therapy, Adjuvant Treatment, Rectal cancer.*

Reprint request : Voravud N, Division of Medicine Oncology, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received publication. July 15, 1999.

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามลักษณะทางกายวิภาค และการดำเนินโรคเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (colon cancer) และโรคมะเร็งทวารหนัก (rectal cancer) มะเร็งทวารหนักมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัดได้ 2 ลักษณะ ประกอบด้วยการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และการแพร่กระจายโรคไปสู่อวัยวะอื่น ๆ เช่น ตับ ปอด โอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่เป็นก่อนการรักษา กล่าวคือผู้ป่วยระยะที่ 1 มีโอกาสของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการผ่าตัดเพียงร้อยละ 10 ในขณะที่ระยะที่ 2 และระยะที่ 3 มีความล้มเหลวของการรักษาด้วยการผ่าตัดสูงถึงร้อยละ 25<sup>(1-2)</sup> จะเห็นได้ว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 มีความล้มเหลวของการรักษาด้วยการผ่าตัดสูง โดยมีอัตราการเป็นซ้ำเฉพาะที่และการแพร่กระจายของโรคเกิดขึ้นพอ ๆ กัน

ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนปลายให้ได้ผลดีจำเป็นต้องหาวิธีการป้องกันการเป็นซ้ำเฉพาะที่และการแพร่กระจายของโรคอย่างมีประสิทธิภาพ จึงจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษาได้มากขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งระยะที่ 2 และ 3 การรักษาผสมผสานการผ่าตัด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาและการให้ยาเคมีบำบัด จึงเป็นแนวทางที่ใช้ในการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนปลาย ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกต่าง ๆ ทำให้วิธีการรักษาร่วมกัน (combined modality therapy) กลายเป็นวิธีการรักษามาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 ในปัจจุบัน

#### อุบัติการณ์

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 4 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระยะเวลา 14<sup>(3)</sup> ปี มีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 1,735 รายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประกอบด้วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนต้น 839 ราย (ร้อยละ 48.4) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนปลาย 896 ราย (ร้อยละ 51.6) จะเห็นได้ว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่จะพบที่ตอนปลายมากกว่าตอนต้นเล็กน้อย และผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง

(ตารางที่ 1) ในแต่ละปีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวนมากที่มารับการรักษา ดังนั้นจึงควรที่แพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคมะเร็ง ไม่ว่าจะเป็นศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และอายุรแพทย์ต้องมีความเข้าใจถึงโรคนี้เป็นอย่างดี

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526-3539

ผู้ป่วย	มะเร็งลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ)	
	ส่วนต้น	ส่วนปลาย
จำนวน	839 (48.4)	869 (51.6)
ผู้ป่วยเฉลี่ยต่อปี	60	64
เพศชาย	439 (52.3)	503 (56.1)
เพศหญิง	398 (47.7)	393 (43.9)

#### กายวิภาคศาสตร์

การดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายต้องเข้าใจถึงลักษณะทางกายวิภาคจึงจะช่วยให้เข้าใจถึงการดำเนินโรคและวิธีการรักษาโรคที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย<sup>(4)</sup> ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมีความยาว 15 เซนติเมตร แบ่งเป็น 3 ส่วนคือ ส่วนบน ส่วนกลางและส่วนล่าง (รูปที่ 1) ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายอยู่ในช่องเชิงกรานซึ่งมีเยื่อช่องท้อง (peritoneum) ปกคลุมเฉพาะส่วนบนหนึ่งในสามเท่านั้น ดังนั้นมะเร็งลำไส้ใหญ่จึงลุกลามออกไปนอกลำไส้ได้ง่ายเนื่องจากไม่มีเยื่อช่องท้องคอยปิดกั้นการลุกลามของโรคมะเร็งในช่องเชิงกราน ในช่องเชิงกรานที่มีพื้นที่จำกัดยังประกอบด้วยอวัยวะอื่น ๆ ที่สำคัญอีกหลายชนิด เช่น กระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมากในผู้ชาย มดลูก รังไข่ และช่องคลอดในผู้หญิง เส้นประสาทชนิดต่าง ๆ ที่มาเลี้ยง ทำให้การรักษาเฉพาะที่ไม่ใช่จะเป็นการผ่าตัดหรือการฉายแสงมีความยากลำบาก และอาจมีอันตรายต่ออวัยวะปกติข้างเคียงได้ง่าย ดังนั้นจึงพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากเกิดการเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่หลังการรักษาในอัตราที่สูงไม่น้อยไปกว่าการแพร่กระจายของโรค

มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายลุกลามโดยอาศัยการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ง่าย ส่วนต้นของลำไส้ใหญ่มีระบบน้ำเหลืองไปตามเส้นเลือดแดง superior hemorrhoidal เป็นส่วนใหญ่และไปตามเส้นเลือดแดง inferior mesenteric บริเวณเหนือ middle rectal valve มีต่อมน้ำเหลือง pararectal ที่ไปตามสายน้ำเหลือง superior hemorrhoidal ต่ำจากระดับนี้ลงมาคือประมาณ 7 เซนติเมตรเหนือ anal verge น้ำเหลืองจะไปตาม lateral rectal pedicle ซึ่งไปตามเส้นเลือดแดง middle hemorrhoidal, obturator fossa, hypogastric และ common iliac ในผู้หญิงจะมีสายน้ำเหลืองไปตาม rectovaginal septum และในผู้ชายไปตามเยื่อ Denonvilliers' เนื้อเยื่ออ่อนในอุ้งเชิงกรานที่อยู่นอกเยื่อช่องท้องเต็มไปด้วยสายน้ำเหลืองทำให้เซลล์มะเร็งลุกลามไปตามระบบน้ำเหลืองได้ง่าย

**การรักษาแบบผสมผสานหลังการผ่าตัด**

ลักษณะทางกายวิภาคและการดำเนินโรคของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายทำให้ต้องหาวิธีการรักษาเพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ รวมทั้งการแพร่กระจายของโรคมะเร็งหลังการผ่าตัด ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีหนึ่งของการรักษาแบบผสมผสาน โดยมีจุดประสงค์ดังนี้

1. ควบคุม โรคเฉพาะที่ โดยเสริมฤทธิ์กับการฉายแสงรักษา
2. ลดหรือยับยั้งการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง

ตารางที่ 2. การศึกษาแบบ randomized ในการให้ยาเคมีบำบัดและฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 (GITSG 7175)

การรักษา	อัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)		อัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ)
	เฉพาะที่	แพร่กระจาย	
ผ่าตัดอย่างเดียว	24.1	34.5	} P = 0.07
ฉายแสงรังสีรักษา	20.0	30.8	
ยาเคมีบำบัด	27.1	27.1	
ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา	10.9	26.1	

**3. เพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วย**

ในระยะเวลา 20 ปี ที่ผ่านมา มีการศึกษาแบบ randomization ที่สำคัญ 5 รายงาน เพื่อพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายด้วยยาเคมีบำบัด<sup>(1,2,5,6,7)</sup> การศึกษาแรกเริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1975 มีการศึกษาโดยกลุ่มศึกษาเนื้องอกทางเดินอาหาร<sup>(1)</sup> (Gastrointestinal Tumor Study Group, GITSG 7175) ในผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักระยะที่ 2 และ 3 จำนวน 227 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มควบคุมที่รักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว กลุ่มที่สองฉายแสงรังสีที่อุ้งเชิงกราน 4000-4800 cGy หลังการผ่าตัด กลุ่มที่สามได้รับยาเคมีบำบัด methyl-CCNU และ 5-FU หลังการผ่าตัด และกลุ่มสุดท้ายได้รับการฉายแสงรังสีรักษา 4000-4400 cGy หลังการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด methyl-CCNU และ 5-FU เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 80 เดือน พบว่ากลุ่มควบคุมมีอัตราการการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 55 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงรังสีรักษาร่วมกับการผ่าตัดมีการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 33 (p=0.009) เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานถึง 94 เดือน พบว่ามีการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดร้อยละ 54 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 27 (p=0.005) ไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตของกลุ่มยาที่ฉายแสงรังสีหลังการผ่าตัด และกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่รักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 2)

การศึกษาที่สองทำโดย Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 79-47-51) ในปี ค.ศ. 1979<sup>(5)</sup> ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 จำนวน 204 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุมได้รับการฉายแสงรังสีรักษา 4500 cGy และเสริม 540 cGy หลังการผ่าตัด กลุ่มที่สองรักษาด้วยการฉายแสงรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด methyl-CCNU และ 5-FU กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษามีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 13.5 ในขณะที่กลุ่มที่ฉายแสงรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 25 (p=0.036) อัตราการแพร่กระจายโรคคิดเป็นร้อยละ 26 และ 46 ตามลำดับ (p=0.011) และอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีรักษาคิดเป็นร้อยละ 63 กลุ่มควบคุมร้อยละ 42 (p=0.0016) การรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี หลังการรักษาของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและฉายรังสีรักษาร้อยละ 57 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 48 (p=0.025) ดังแสดงในตารางที่ 3

การศึกษาที่สามทำโดย National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (RO-1) และใช้เวลาถึง 10 ปี เพื่อรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 555 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มควบคุมรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่สองได้รับการฉายแสงรังสีรักษาขนาด 4700-5300 cGy และกลุ่มที่สามได้รับยาเคมีบำบัด MOF (methyl-CCNU, vincristine, 5-FU) หลังการผ่าตัด เมื่อติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 64 เดือนพบว่าการรอดชีวิตปลอดโรคของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด MOF ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(p=0.05) และอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยบางรายดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา MOF โดยเฉพาะในผู้ป่วยชายและผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวไม่ทำให้การรอดชีวิตปลอดโรค และการมีชีวิตหลังการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราการเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลง กลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวมีการเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 25 และกลุ่มที่ฉายแสงรังสีรักษาร้อยละ 16

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomization 3 รายงานดังกล่าวข้างต้น<sup>(1,2,5)</sup> มีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 986 ราย แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า การฉายแสงรังสีรักษา หลังการผ่าตัดและยาเคมีบำบัดดีกว่าการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 อย่างไรก็ตามเคมีบำบัดมีข้อเสียที่ทำให้ผลข้างเคียงของการรักษามากขึ้น ในการศึกษา GITSG 7175 ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด methyl-CCNU และ 5-FU ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาโดยที่ผู้ป่วย 2 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและฉายแสงเสียชีวิตจากภาวะลำไส้อักเสบ ส่วนอีก 1 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด nonlymphocytic ซึ่งเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นผลข้างเคียงที่เกิดได้จากยา methyl-CCNU ดังนั้นจึงมีผู้ที่พยายามจะลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดโดยดดยา methyl-CCNU และใช้เฉพาะยาเคมีบำบัด 5-FU เท่านั้น มีการศึกษาแบบ randomization 2 รายงาน<sup>(6,7)</sup> (GITSG 7189 และ NCCTG 86-74-51) ว่ายาเคมีบำบัด methyl-CCNU มีความจำเป็นในการรักษาแบบผสมผสานหรือไม่

ตารางที่ 3. การศึกษาแบบ randomized เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดและฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3-4 N1-2 (NCCTG 79-47-51)

การรักษา	อัตราการเป็นซ้ำ (ร้อยละ)		5 ปี	
	เฉพาะที่	แพร่กระจาย	DFS	OS
ฉายแสงรังสีรักษา	25.0	46.0	42	48
ยาเคมีบำบัดและฉายแสงรังสีรักษา (5-FU+methyl-CCNU)	13.5	28.8	63	57
P value	0.036	0.011	0.0016	0.025

การศึกษา GITSG7180<sup>(6)</sup> ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 210 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัดร่วมกับยา 5-FU กลุ่มที่สองได้รับการฉายแสงรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัด methyl-CCNU และ 5-FU อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ของกลุ่มที่ได้ยา 5-FU สูงกว่าที่ได้รับยา methyl-CCNU และ 5-FU เป็นร้อยละ 45 และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน

การศึกษา NCCTG 86-47-51<sup>(7)</sup> (ตารางที่ 4) ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 453 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา 5-FU แบบ bolus และ methyl-CCNU ร่วมกับการฉายแสงรังสีกลุ่มที่สองได้ยา 5-FU bolus ร่วมกับการฉายแสงรังสีกลุ่มที่สามได้ยา 5-FU ทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และ methyl-NNCU ที่ใช้ร่วมกับยา 5-FU ไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรค และการบริหารยา 5-FU ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่องดีกว่าแบบฉีด bolus ทั้งในด้านการมีชีวิตปลอดโรคและการรอดชีวิตหลัง

การรักษา โดยที่อัตราการกลับเป็นซ้ำลดลงร้อยละ 27 และอัตราการดลงร้อยละ 31 (ตารางที่ 5) อย่างไรก็ตามพบว่าการบริหาร 5-FU แบบฉีด bolus มีอัตราของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงสูงกว่าการบริหารยา 5-FU ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่อง แต่ผลข้างเคียงต่อเยื่อทางเดินอาหาร โดยเฉพาะภาวะท้องเสียรุนแรงพบในกลุ่มที่ได้รับยา 5-FU ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่องมากกว่าการฉีด bolus

การศึกษาแบบอื่น ๆ แบบ randomization ที่กำลังดำเนินการอยู่ในปัจจุบันนี้ ในการให้ยาเคมีบำบัด หลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาที่น่าสนใจ 2 การศึกษาประกอบด้วย NSABP RO-2<sup>(8)</sup> และ Intergroup-0114

การศึกษา NSABP RO-2<sup>(8)</sup> ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 750 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาเคมีบำบัด MOF หลังการผ่าตัด กลุ่มที่สองได้รับยาเคมีบำบัด MOF ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาหลังการ

ตารางที่ 4. การศึกษาการฉายแสงรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (NCCTG 86-47-51)

การฉายแสงรังสีรักษา หลังการผ่าตัดร่วมกับ	การเป็นซ้ำ (ร้อยละ)	การแพร่กระจาย (ร้อยละ)	การรอดชีวิตที่ 4 ปี (ร้อยละ)
Bolus 5-FU + methyl-CCNU	74	40	60
CI 5-FU + methyl-CCNU	37	31	70
P value	0.01	0.03	0.005

ตารางที่ 5. การฉีดยา 5-FU ต่อเนื่อง (PVI) เปรียบเทียบกับการฉีด bolus ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

	อัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี (ร้อยละ)		การกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)	
	การรอดชีวิตปลอดโรค	การรอดชีวิตทั้งหมด	เฉพาะที่	แพร่กระจาย
PVI of 5-FU	63	70	NS	40
Bolus 5-FU	53	60		31
P Value	0.01	0.005	0.11	0.01

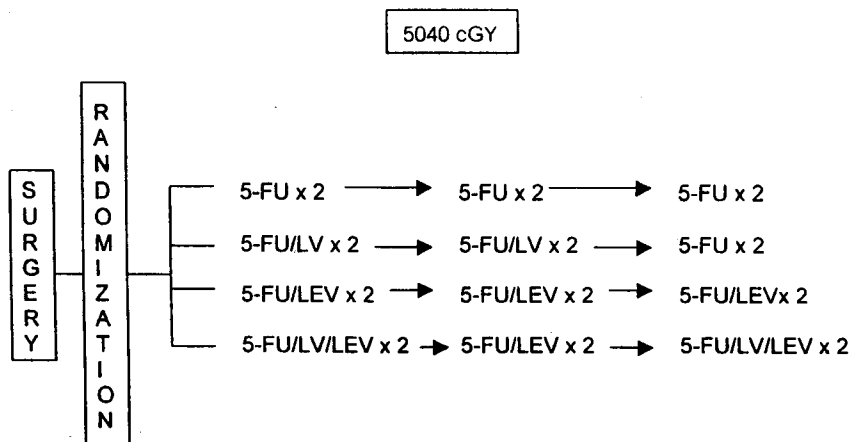
ผ่าตัด กลุ่มที่สามได้รับยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin หลังการผ่าตัด และกลุ่มที่สี่ได้รับยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin ร่วมกับการฉายแสงรังสีหลังการผ่าตัด เนื่องจากการศึกษาแรกคือ NSABP-RO-1 พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงไม่ได้รับประโยชน์จากยาเคมีบำบัด MOF ดังนั้นในการศึกษา RO-2 ผู้ป่วยเพศหญิงจะไม่ได้รับยา MOF โดยจะได้รับการรักษาเพียงวิธีใดวิธีหนึ่ง 2 วิธีประกอบด้วย 5-FU และ leucovorin ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา หรือได้รับยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin และไม่ได้รับการฉายแสงรังสีรักษา ส่วนผู้ป่วยชายจะได้รับการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังกล่าวข้างต้น มี 4 วิธี การศึกษามีผู้ป่วยครบแล้วอยู่ในระหว่างการติดตามผลการรักษา ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 7 และ 11, P=0.045)

การศึกษามูลของการรักษาแบบผสมผสานหลังการผ่าตัดอีกการศึกษาหนึ่งที่อยู่ในระหว่างการศึกษาคือ Intergroup-0014<sup>(9)</sup> (ตารางที่ 6) ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 1,387 ราย หลังการผ่าตัดผู้ป่วยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม โดยที่ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัด กลุ่มแรกได้รับยา 5-FU กลุ่มที่สองได้ยา 5-FU ร่วมกับ

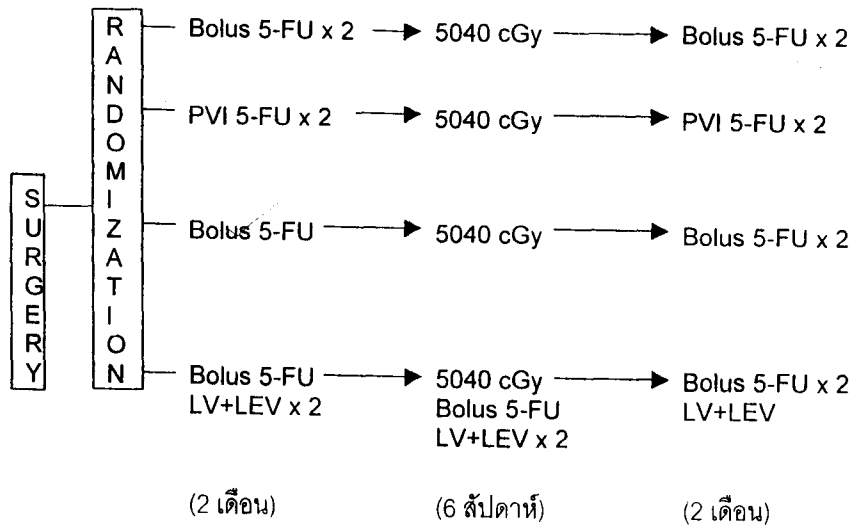
leucovorin กลุ่มที่สามได้รับยา 5-FU และ leucovorin และกลุ่มที่สี่ได้รับยา 5-FU ร่วมกับ leucovorin และ leucovorin การนำ leucovorin และ levamisole มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมาจากข้อมูลของการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และส่วนต้นระยะ Duke's C ที่พบว่าการให้ยา 5-FU ร่วมกับ leucovorin<sup>(10)</sup> หรือ levamisole<sup>(11)</sup> สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนต้นได้ ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาพบว่าการให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิด (5-FU leucovorin และ levamisole) ไม่ได้ผลดีกว่ากลุ่มอื่น<sup>(12)</sup>

การให้ยาเคมีบำบัด 5-FU ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่องให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายสูงกว่าการฉีดยา 5-FU แบบ bolus และจากการศึกษาเบื้องต้น NCCTG 86-47-51 ที่พบว่าการให้ยา 5-FU แบบต่อเนื่องในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 ให้ผลดีกว่าการฉีด 5-FU แบบ bolus<sup>(7)</sup> ดังนั้นจึงมีการศึกษา (Ingetgropu 0144) เปรียบเทียบการให้ยา 5-FU แบบต่อเนื่องเปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU แบบ bolus ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาหลังผ่าตัดโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม<sup>(9)</sup> (ตารางที่ 7) การศึกษากำลังดำเนินการอยู่ในขณะนี้

ตารางที่ 6. การศึกษาการฉายแสงรังสีรักษา ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Intergroup 0114)



ตารางที่ 7. การศึกษาการฉายแสงรังสีรักษาและให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ระยะที่ 2 และ 3 (Intergroup 0144)



**การฉายรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด**

การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีรักษาต่อการผ่าตัดในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมีข้อดีหลายประการเช่น ทำให้ก้อนมะเร็งที่ตอบสนองมีขนาดเล็กลง การผ่าตัดทำได้ง่ายขึ้นและอาจผ่าตัดเก็บกล้ามเนื้อหูรูดของลำไส้ใหญ่ส่วนปลายไว้ได้ หลังผ่าตัดผู้ป่วยสามารถถ่ายทางทวารหนักได้ปกติ ผลข้างเคียงเฉียบพลันและเรื้อรังน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาฉายรังสีรักษาและให้ยาเคมีบำบัด หลังการรักษาการตอบสนองต่อรังสีรักษาดีกว่าเนื่องจากเซลล์มะเร็งไม่อยู่ในภาวะขาดออกซิเจน

การศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนการผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมีหลายรายงาน (ตารางที่ 8) บางรายงานใช้ 5-FU ชนิดแบบ bolus และบางรายงานให้ยาแบบต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำ การศึกษาโดย Rich และคณะ<sup>(13)</sup> ศึกษาผู้ป่วยระยะ T1-3 จำนวน 77 ราย ให้ยา 5-FU แบบต่อเนื่องร่วมกับการฉายรังสี 4500 cGy และผู้ป่วยร้อยละ 43 ได้รับยา 5-FU แบบต่อเนื่อง หลังการผ่าตัด เมื่อติดตามผู้ป่วย 27 เดือน พบอัตราเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 4 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ร้อยละ 83 Styker และคณะ<sup>(14)</sup> ศึกษาผู้ป่วยระยะ T3 หรือ Nt จำนวน

30 ราย ให้ยา 5-FU แบบต่อเนื่องและ mitomycin ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา 4500-5040 cGy ก่อนผ่าตัด และผู้ป่วยร้อยละ 43 ได้รับยา 5-FU หลังการผ่าตัด หลังจกติดตามผู้ป่วย 39 เดือน พบอัตราเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 4 และพบอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี ร้อยละ 85 Chari และคณะ<sup>(15)</sup> ให้ยา 5-FU ชนิดแบบ bolus ร่วมกับยา cisplatin ให้ร่วมกับการฉายแสงรังสี 5040 cGy ก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T2 และ T3 จำนวน 43 ราย พบอัตราการเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 5 และการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 93 ส่วน Grann และคณะ<sup>(16)</sup> ให้ยา 5-FU ชนิดแบบ bolus และ leucovorin ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3 จำนวน 32 ราย ก่อนการผ่าตัดและให้ยา 5-FU และ leucovorin ชนิดแบบ bolus หลังการผ่าตัด ไม่พบการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 24 เดือน และอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 100 ที่ 2 ปี

การศึกษาทั้ง 4 รายงาน<sup>(13-16)</sup> พบผลข้างเคียงของการรักษารุนแรง (grad 3-4) พบร้อยละ 21-25 การตอบสนองทางพยาธิวิทยา (pathological response) พบร้อยละ 2-29 และอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่พบตั้งแต่ร้อยละ 0-5



ตารางที่ 8. การศึกษา Phase II ของการฉายแสงรังสีรักษาและการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3

รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	ฉายแสงก่อนผ่าตัดร่วมกับ	การรักษาหลังการผ่าตัด	ระยะเวลาติดตามผู้ป่วย (เดือน)	การกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิต ร้อยละ	ปี
Rich	77	PVI 5-FU	PVI 5-F	27	4	5	3
Chair	43	Bolus 5-FU CDDP x 2	None	25	5	93	5
Grann	32	Bolus 5-FU PVI x 2	Bolus - 5-FU/LV	24	0	100	2
Stryker	30	Bolus MMC PVI 5-FU	5-FU	39	4	85	5

นอกจากการศึกษาทางเคมีบำบัดแบบฉีดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนการผ่าตัดได้มีผู้พยายามให้ยาเคมีบำบัดแบบรับประทานให้ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา การศึกษาดังกล่าวทั้งสองรายงานแบบ phase I ใช้ยาเคมีบำบัด UFT ร่วมกับ leucovorin ชนิดรับประทาน การศึกษาแรกทำที่โรงพยาบาลศูนย์มะเร็ง Memorial Sloan Kettering ให้ยาหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย<sup>(17)</sup> การศึกษาที่สองทำที่โรงพยาบาลศูนย์มะเร็ง MD Anderson<sup>(18)</sup> ใช้ยา UFT และ leucovorin ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3-T4

สำหรับการศึกษาแบบ randomization ถึงผลของการให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีรักษา ก่อนผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย มีการศึกษาที่น่าสนใจ 4 รายดังนี้

1. Intergroup 0147
2. NSABP RO-3
3. CAO/ARO/AIO 94
4. EORTC

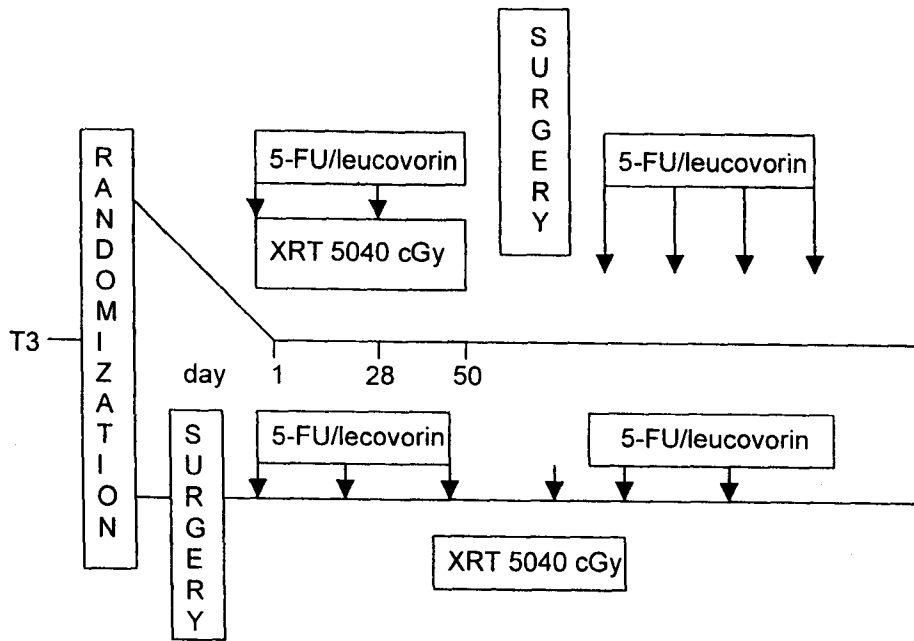
การศึกษาโดย Intergropu 0147 เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัด ก่อนหรือหลังการผ่าตัดร่วมกับการฉายแสงรังสีขนาด 5040 cGy กลุ่มแรกได้รับยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin 2 ชุด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาภายในระยะเวลา 50 วัน แล้วจึงผ่าตัดและติดตามด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัดอีก 4 ชุด กลุ่มที่สองผ่าตัดแล้วจึงอยากให้ยาเคมีบำบัด

5-FU และ leucovorin 2 ชุด เริ่มฉายแสงรังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัดแล้วจึงให้ยาเคมีบำบัดชุดที่ 3 และชุดที่ 4 หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดต่ออีก 2 ชุด (ตารางที่ 9)

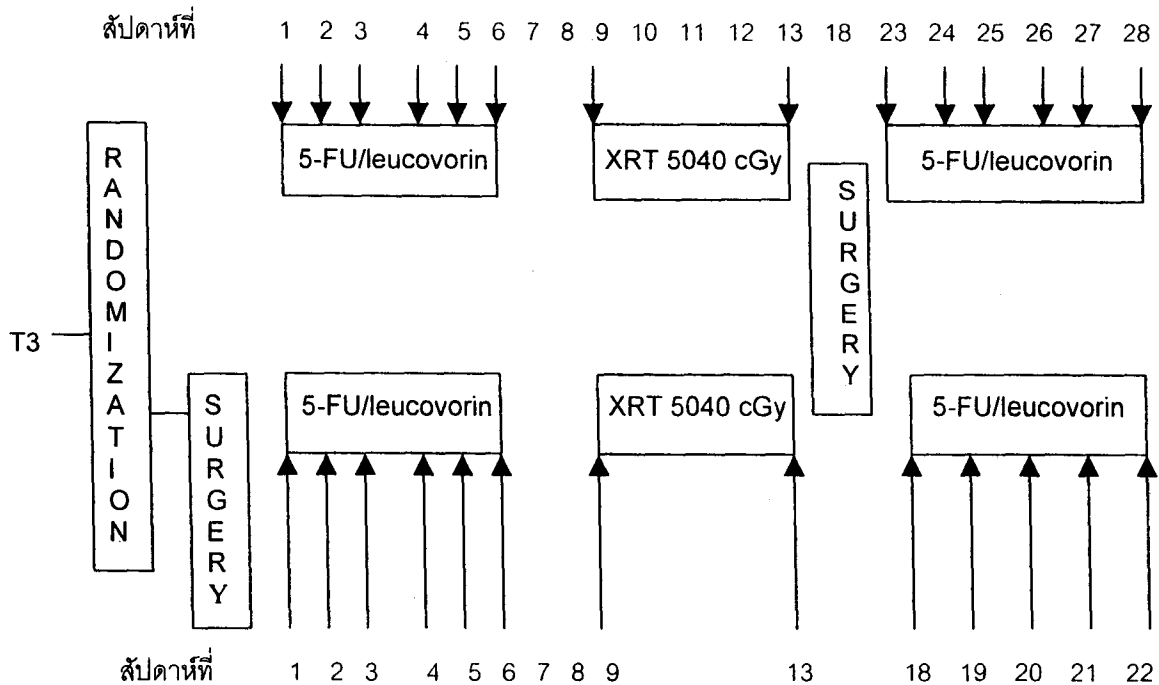
การศึกษา NSABP R-03 ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหรือหลังการผ่าตัด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3 กลุ่มแรกได้รับยา 5-FU และ leucovorin สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 6 สัปดาห์และฉายแสงรังสีรักษา ระหว่างสัปดาห์ที่ 9-13 และผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 18 หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา 5-FU และ leucovorin สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 6 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 23-28 กลุ่มที่สองได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 6 สัปดาห์ติดต่อกันตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1-6 และฉายแสงรังสีรักษาหลังการผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 9-13 หลังจากนั้นให้ยาเคมีบำบัด 5-Fu และ leucovorin สัปดาห์ละครั้งติดต่อกันอีก 6 สัปดาห์ในสัปดาห์ที่ 18-22 (ตารางที่ 10)

การศึกษาที่ 3 ทำในประเทศเยอรมันนี้ CAO/ARO/AIO 94 เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา ก่อนหรือหลังการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและได้ยา 5-FU 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน เป็นเวลา 5 วันติดต่อกันในสัปดาห์ที่ 4 ร่วมกับการฉายแสงรังสีขนาด 5040 cGy ระหว่างสัปดาห์ที่ 4-10 และได้รับ

ตารางที่ 9. การศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนหรือหลังการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ส่วนปลายระยะ T3 (Intergroup 0147)



ตารางที่ 10. การศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนหรือหลังการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (NSABP R-03)



5-FU 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันติดต่อกัน 5 วัน ในสัปดาห์ที่ 8 หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา 5-FU ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวันติดต่อกัน 5 วัน อีก 2 ชุด ในสัปดาห์ที่ 12, 16, 20 และ 24 ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้รับยาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีรักษาแบบเดียวกัน แต่ให้ก่อนการผ่าตัด และผ่าตัดในสัปดาห์ที่ 8 หลังจากนั้นจะได้รับยาเคมีบำบัด 5-FU แบบเดียวกับกลุ่มแรกอีก 4 ชุด

การศึกษาที่สี่ทำให้การศึกษาวิจัยการรักษาโรคมะเร็งของยุโรป (EORTC) ศึกษาวิธีการให้ยาเคมีบำบัด 5-FU และ leucovorin หรือยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา โดยกลุ่มที่แรกให้การรักษาก่อนการผ่าตัดเท่านั้น ส่วน

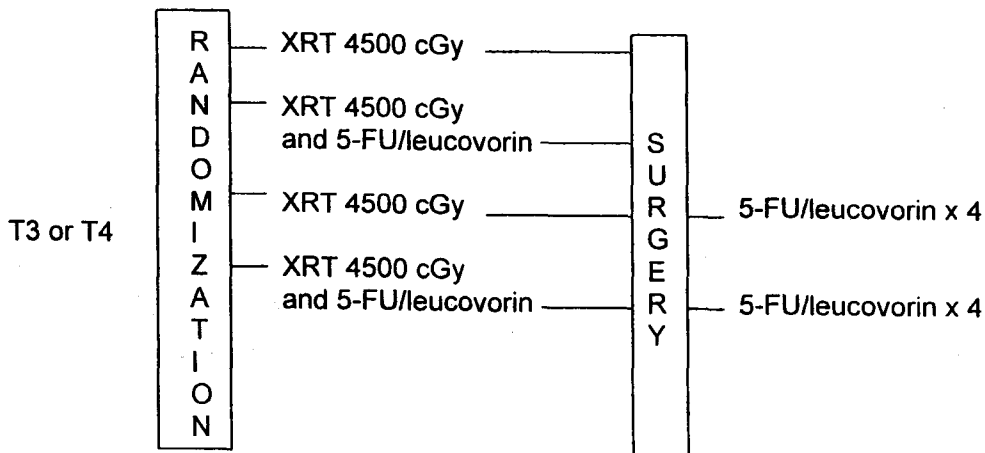
อีก 2 กลุ่มหลังได้รับยา 5-FU และ leucovorin หลังการผ่าตัดอีก 4 ชุด (ตารางที่ 11)

ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นจะช่วยให้ทราบถึงวิธีการที่เหมาะสมในการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา ก่อนการผ่าตัด

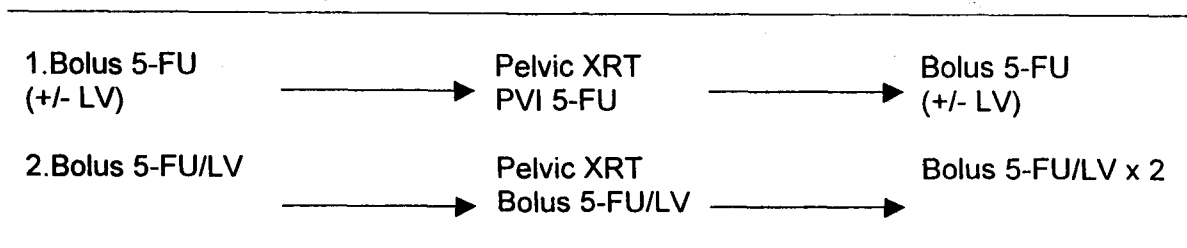
**การรักษาผสมผสานมาตรฐาน**

ในปัจจุบันนี้ผลการศึกษาทำให้วิธีการรักษาแบบผสมผสานเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3 หรือ N1-2 ประกอบด้วย การฉายแสงรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด 5-FU based (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 11. การศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา ก่อนการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะ T3 หรือ T4 (EORTC TRIAL)



ตารางที่ 12. การรักษามาตรฐานด้วยการฉายแสงรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3



จากผลการศึกษา Intergroup 0114 และ 0144 จะช่วยทำให้ทราบว่ายาเคมีบำบัดที่เหมาะสมและวิธีบริหารยาควรให้อย่างไร และการศึกษา NSAB RO3 และ Intergroup 0147 จะให้ทราบว่า การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงรังสีรักษาควรให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัด และในอนาคตอาจใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานแทนยาฉีด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา ถ้าการศึกษาพบว่า UFT และ leucovorin ร่วมกับการฉายแสงรังสีมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

## ยาใหม่

ปัจจุบันนี้ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่หลายชนิดมีฤทธิ์รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่น capecitidine (XERODA), CPT 11 (CAMTOSAR), Tomudex, Trimetrexate (Neutrexin) และ Oxaliplatin (ELATOXIN) มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกหลายการศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการใช้ยาใหม่เหล่านี้ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาที่อุ้งเชิงกรานในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

## การปรับปรุงวิธีการรักษาแบบผสมผสานอื่น ๆ

นอกเหนือจากการพัฒนาวิธีการใช้ยา 5-FU หรือยาใหม่ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษาสำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีวิธีการอื่น ๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษารายทางคลินิกเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและลดการกลับเป็นซ้ำของโรคดังนี้

### 1. เทคนิคการฉายแสงรังสีรักษา

มีการพยายามพัฒนาเทคนิคการฉายแสงรังสีรักษาอื่นวิธีต่าง ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและไม่เพิ่มหรือลดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติ ได้แก่ hyperfractionation<sup>(19)</sup> และ accelerated hyperfractionation<sup>(20)</sup> การใช้เทคนิค hyperthermia<sup>(21)</sup> การใช้เทคนิค hyperthermia การใช้ radiosensitizers และ radioprotectors<sup>(22-24)</sup> เช่น amifostine (Ethyol®) การฉายแสงรังสีรักษาแบบสามมิติ และการฉายแสงรังสีรักษาระหว่างการผ่าตัด (intraoperative radiotherapy) เป็นต้น

### 2. เทคนิคการผ่าตัด

มีผู้ทดลองพัฒนาวิธีการผ่าตัดรวมทั้งความพยายามที่จะตัดเอาก่อนมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงออกให้หมด เช่น extened lateral dissection<sup>27</sup> และ pelvic exenteration<sup>28-32</sup> จากการศึกษารายงานว่าเทคนิคเหล่านี้สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายได้มากกว่าวิธีมาตรฐานที่ใช้อยู่ โดยเฉพาะผู้ป่วยระยะที่ 3

ถึงแม้ว่าในขณะนี้วิธีการผสมผสานการผ่าตัด การฉายแสงรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายโดยเฉพาะระยะที่ 2 และ 3 ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดก็ตาม ความพยายามต่าง ๆ ในการทำวิจัยเพื่อค้นหาหลายวิธีการรักษาโรคแบบผสมผสานที่เหมาะสม จะนำไปสู่วิธีการรักษาโรคที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด

## อ้างอิง

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1995 Jun 6; 312(23): 1465 - 72
2. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, Jones J, Caplan R, Lerner H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988 Mar 2;80(1):21 - 9
3. Chulalongkorn Hospital. Tumor Registry Statistical Report. 1983 - 1996
4. Cohen Am, Minsky BD, Schilsky RL, Cancer of the Rectum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles & Practice of Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Raven 1997: 1234
5. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand

- HS, Collins RT, Beart. RW, Kubista TP. Effective Surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991 Mar 4; 324(11): 709 - 15
6. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation Therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992 Apr;10(4) : 549 - 57
7. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J med* 1994 Aug 25; 331(8): 502 - 7
8. Rockette H, Deutsch M, Perelli N. Effect of postoperative radiotherapy (CTX) with used with adjuvant chemotherapy in Dukes' B and C rectal cancer. Results of NSABP-RO2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13: 193
9. Minsky BD. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. *Oncology* 1996 Nov; 10(11): 1701 - 18
10. O'Connell M, Mailliard J, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. A controlled trial of 5-FU and Low dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997 Jan; 15: 246 - 50
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Underleider JS. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma *N Engl J Med* 1990 Feb 8;332(6): 352 - 8
12. Tepper JE, O'Connell JM, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB3d, Cummings B, Gunderson LL. Adjuvant postoperative fluorouracil modulated chemotherapy combined of intergroup 0114. *J Clin Oncol* May 1997; 15(5): 2030 - 39
13. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, Levin B, Lynch PM, Meteris-shian SH. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jul 15; 32(4): 1025-9
14. Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, Shaw JM, Ujiki GT, Poticha SM. Preoperative "Chemoradiation" for stage II and III rectal carcinoma. *Arch Surg* 1996 May;131(5): 514 - 9
15. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clarg BM, Halthorn J, Seigler HF. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995 Jun;221(6): 778 - 87
16. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen DP, Kemeny N. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil (5-FU) low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997 May; 40(5): 515-22
17. Minsky BD. Current and future direction in adjuvant combined modality therapy of rectal cancer. *Oncology* 1997 Sep;11(9) Suppl 10:61-8
18. Diaz-Carbton E, Pazdur R. Preoperative combined oral UFT plus Leucovorin and radiation therapy for rectal cancer. *Oncology* 1997 Sep;11(9) Suppl 10: 58 - 60

19. Coucke PA, Sartorelli B, Cuttat JF, Jeanneret W, Gillet M, Mirimanoff RO. The rationale to switch from postoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy to preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Apr 30; 32(1): 818 - 8
20. Coucke PA, Cuttat JF, Mirimanoff RO. Adjuvant postoperative accelerated hyperfractionated radiotherapy in rectal cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Nov 15; 27(4): 885 - 9
21. Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, Samulski TV, Fessenden P, Halm GM, Lahrbach AW. Interstitial Ir-192 flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 Jan; 18(1): 199 - 210
22. Dion MW, Hussey DH, Osborne JW. The effect of Pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Jul; 17(1): 101 - 7
23. Stelzer KJ, Koh WJ, Kurtz H, Greer BE, Griffin TW. Caffeine consumption is associated with decreased severe late toxicity after radiation to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Sep 30; 30(2): 411 - 7
24. Rhombert W, Eicher H, Hergan K, Schneider B. Inoperable recurrent rectal cancer: results of a prospective trial with radiation therapy and razoxane. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Sep; 30(2): 419 - 25
25. Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22(2): 369 - 74
26. Tait DM, Nahum AE, Rigby L, Chow M, Mayles WP, Dearnaley DP, Horwich A. Conformal radiotherapy of the pelvis: assessment of acute toxicity. *Radiotherpay Oncol* 1993 Nov; 29(2): 117 - 26.
27. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989 Apr; 32(4): 307-15
28. Kraybill WG, Lopez MJ, Bricker EM. Total pelvic exenteration as a therapeutic option in advanced malignant disease of the pelvis. *Surg Gynecol Obstet* 1988 Mar; 166(3): 259-63
29. Lopez MJ, Kraybill WG, Downey RS, Johnston WD, Bricker EM. Exenterative surgery for locally advanced rectosigmoid cancers: is it worthwhile. *Surgery* 1987 Oct; 102(4): 664 - 51
30. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990 Oct; 108(4): 779 - 85
31. Boey J, Wong J, Ong GB. Pelvic exenteration for locally advanced colorectal disease. *Ann Surg* 1982 Apr(4); 195(4): 513 - 8
32. Ledesma EJ, Bruno S, Mittelman A. Total pelvic exenteration in colorectal disease. A 20-years experience. *Ann Surg* 1981 Dec; 194(6): 701-3