ผลของเลคตินในการรักษามะเร็งตับ : ผลต่อก้อนมะเร็ง ฤทธิ์ข้างเคียงและอัตราการรอด

EFFECT OF LECTIN IN TREATING HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA : EFFECT ON TUMOR TISSUE, SIDE EFFECT AND SURVIVAL RATE

กิ่งกาญจน์ เลาหทัย

Kingkarnch Laohathai

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital
Mahidol University

บทคัดย่อ

คอนคานาวาลิน–เอ (Concanavalin-A) สามารถรักษามะเร็งตับ ที่ปลูกในหนูปลอดเชื้อให้หายขาดได้ (7 ตัว จาก 10 ตัว) โดยไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียง แต่ไม่ทำลายเซลล์มะเร็งตับโดยตัวของมันเอง สันนิษฐานว่า การหายขาดนี้น่าจะมีส่วนเกี่ยวเนื่องจากการกระตุ้น non-adaptive immune system ซึ่งได้แก่ natural killer cells และ macrophages

ABSTRACT

Concanavalin-A (Con-A) showed no direct effect on human hepatocellular carcinoma in vitro, *but completely cured (7 out of 10 mice) when it was injected intraperitoneally into tumor-bearing nude mouse. There were no significant side effects. This suggested the possibility of host mediated action involving a non-adaptive immune system, per se natural killer cells and macrophages.*

คำนำ

การรักษามะเร็งตับในปัจจุบันสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวได้ไม่เกิน 1–3 ปี[1,8,15,20,29,31,39] ทั้งนี้ต้องอาศัยแพทย์ผู้ชำนาญและโรงพยาบาลที่มีเครื่องมือทันสมัย ประกอบกับผู้ป่วยเป็นมะเร็งในประเทศเราส่วนมากมักจะมาหาแพทย์เมื่อโรคลุกลามมากแล้ว แพทย์จะช่วยได้ก็เพียงให้ยารักษามะเร็ง ซึ่งส่วนมากนอกจากจะรักษาไม่หายแล้วยังทำให้โรคลุกลามเร็วขึ้น ทำลายระบบสร้างภูมิต้านทาน ทำให้เกิดมะเร็งชนิดอื่นซ้ำซ้อนและเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง

ปัจจุบันการรักษามะเร็งจึงมุ่งกลับมาศึกษาถึงความเป็นไปได้ที่จะใช้ระบบการสร้างภูมิต้านทานของร่างกายของผู้ป่วยเอง ป้องกันหรือรักษาโรค โดยการใช้ immunomodulators เช่น Interferon,[2,5] Lentinan,[4,23] Aloctin[3,12,16,33] แต่ยังไม่มีชนิดใดให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ นอกจาก BCG ซึ่งให้ผลดีเฉพาะมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma

สารคอนคานาวาลิน–เอ (Concanavalin-A) เป็นเลคติน (lectin) ชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติน่าสนใจหลายประการ คือ ตัวมันเองสามารถทำลายเซลล์มะเร็ง (lysis)[17] บางชนิดได้ อาจยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง[3,17] เปลี่ยนสภาพเซลล์มะเร็งให้เป็นเซลล์ปกติ (โครโมโซมยังผิดปกติตามเดิม)[35] กระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างภูมิต้านทาน[37]และสามารถทำให้เซลล์มะเร็งกลายเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็น antigenic มากขึ้น[18,26] การวิจัยนี้จึงเลือกศึกษาสารคอนคานาวาลิน–เอ ในการรักษามะเร็งตับที่เกิดในคน

อุปกรณ์และวิธีการ

สัตว์ทดลอง

หนูปลอดเชื้อ nu/nu ตัวเมีย จำนวน 50 ตัว อายุประมาณ 8 สัปดาห์ ได้รับการปลูกมะเร็งตับคนจำนวน 0.2 มล. จากเซลล์ที่มีความเข้มข้น 2×10^6 เซลล์/มล. ที่หลังบริเวณใต้ผิวหนัง การทดลองเริ่มเมื่อก้อนมะเร็งโตขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.2 ซม. การรักษาชนิดหนึ่งกระทำกับหนูจำนวน 10 ตัว ยกเว้นกลุ่มที่ฉีดคอนคานาวาลิน–เอ เข้าที่ก้อนมะเร็งโดยตรง กระทำเพียง 5 ตัว

สารเคมี

1. คอนคานาวาลิน–เอ ของบริษัท ซิกมา ชนิดผงแห้ง (lyophilized) ไม่มีเกลือเจือปน มีความบริสุทธิ์สูง ไม่มีคาร์โบไฮเดรต สารถูกละลายด้วย PBS ซึ่งมี pH 7.4 ใช้ฉีดจำนวน 10 ไมโครกรัม/กรัม (น้ำหนักหนู)
2. ยา Adriamycin (ADR) ฉีด 25 ไมโครกรัม/กรัม (น้ำหนักหนู)

วิธีการ

ก. การแบ่งกลุ่มรักษา แบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่ม ก. ฉีดคอนคานาวาลิน–เอ อย่างเดียว เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละครั้ง

กลุ่ม ข. ฉีดคอนคานาวาลิน–เอ อย่างเดียว เข้าก้อนมะเร็ง สัปดาห์ละครั้ง

กลุ่ม ค. ฉีดคอนคานาวาลิน–เอ เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละครั้ง และฉีด ADR เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

กลุ่ม ง. ฉีด ADR อย่างเดียว เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

กลุ่ม จ. ฉีด ADR อย่างเดียว เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละครั้ง

กลุ่ม ฉ. (กลุ่มควบคุม) ฉีดน้ำเกลือนอร์มัล (PBS) ซึ่งมี pH 7.4 เข้าทางช่องท้อง สัปดาห์ละครั้ง

ข. การศึกษาการทำลายเซลล์มะเร็งทางตรงของคอนคานาวาลิน–เอ (Cytotoxicity test *in vitro*)

ใช้สารคอนคานาวาลิน–เอ ผสมใส่ขวดเลี้ยงเซลล์มะเร็งตับ เป็นระยะเวลาและความเข้มข้นต่าง ๆ

กัน ผลการทำลายเซลล์มะเร็งตับวัดโดยอาศัยวิธีอาบเซลล์มะเร็งด้วย ^{51}Cr ไว้ก่อนผสมกับคอนคานาวาลิน–เอ ในน้ำเลี้ยง ในสัดส่วน 0.1 ไมโครคูรี ^{51}Cr ต่อเซลล์มะเร็ง 7×10^5 เซลล์ ทำให้เกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 37° ซ. เป็นเวลา 1 ชม. แล้วจึงล้าง ^{51}Cr ส่วนเกินออกให้หมด ใส่น้ำเลี้ยงเซลล์ที่มีคอนคานาวาลิน–เอตามกำหนด เซลล์ที่ทำการทดลอง ใช้เซลล์ที่ได้จากผู้ป่วย 3 คน (3 cell lines) วิธีการแบ่งกลุ่มในหนึ่งตัวอย่างตรวจจะมี 5 หลอด และ หนึ่งหลอดจะมีเซลล์จำนวน 5×10^5 เซลล์ รายละเอียดอื่น ๆ มีดังต่อไปนี้

กลุ่ม 1. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 20 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 2. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 40 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 3. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 60 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 4. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 80 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 5. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 100 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 6. ใส่คอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 200 ไมโครกรัม/มล.

กลุ่ม 7. ใส่แต่น้ำเกลือนอร์มัล 0.9% pH 7.4

สำหรับระยะเวลาได้ปล่อยให้ทำปฏิกิริยาเป็นเวลาต่างกันดังนี้ คือ 1 ชม. 24 ชม. และ 72 ชม.

วิธีอ่านผลการทำลายเซลล์

แบ่งอ่านเป็น ^{51}Cr ที่พบในเซลล์ (pellets) และส่วนที่พบในน้ำเลี้ยง supernatant (culture medium) กลุ่มที่ไม่ได้รับสารคอนคานาวาลิน–เอ คือ กลุ่มควบคุม มีค่า cpm ^{51}Cr ต่ำกว่า 5%, S.E. = 0.4771, S.D. = 1.169 ค่า ^{51}Cr ที่วัดได้จะถูกนำมาคำนวณเพื่อหาค่าเปอร์เซ็นต์ต่อกลุ่มควบคุม ค่าเปอร์–เซ็นต์ที่ได้ต้องสูงกว่า 10% ของกลุ่มควบคุม จึงจะถือว่ามีผลทางการทำลายเซลล์มะเร็งจริง

วิธีคำนวณ

$$\text{Percentage of lysis} = \frac{\text{cpm จากน้ำเลี้ยง (supernatant)}}{\text{cpm (ค่าเฉลี่ยของ control)}} - \frac{\text{cpm จากน้ำเลี้ยงของ control}}{\text{cpm (ค่าเฉลี่ยของ control)}} \times 100$$

ค. การรักษากับหนูที่เป็นมะเร็ง (เต้านม) ซึ่งมีระบบภูมิคุ้มกันปกติ

ใช้หนู BALB/CCR ซึ่งได้รับการปลูกให้เกิดมะเร็งชนิดที่เกิดที่เต้านม แบ่งกลุ่มการทดลองเป็น รักษา 10 ตัว ไม่รักษา 10 ตัว การรักษาเพิ่มเมื่อขนาดของมะเร็งวัดได้ 0.02 ± 0.02 ลบ.ซม. ฉีดคอน–คานาวาลิน–เอ เข้าทางช่องท้อง จำนวน 10 ไมโครกรัม/กรัม (น้ำหนักหนู) สัปดาห์ละครั้ง

ผล

ก. **การรักษามะเร็งตับที่ปลูกในหนูปลอดเชื้อ** ผลแสดงไว้ในตารางที่ 1

หนูกลุ่ม ก. ที่ถูกฉีดคอนคานาวาลิน–เอ อย่างเดียวเข้าทางช่องท้องสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 10 ไมโครกรัม/กรัม (น้ำหนักหนู) พบว่า 7 ตัวจาก 10 ตัว มะเร็งปฐมภูมิ (primary) หายขาดในเวลา 2

เดือน อีก 2 ตัวที่มะเร็งปฐมภูมิ ยังคงปรากฏอยู่ มีมะเร็งขนาดใหญ่สุด 12.5 ลบ.ซม. แต่อายุยืนเกิน 120 วัน หนู 1 ตัวตายทันทีที่เข็มผ่านช่องท้อง (เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นเยื่อหุ้มท้องมากกว่าจากอาการข้างเคียงของยา เพราะเริ่มมีอาการชักทันทีที่เข็มผ่าน) ไม่มีอาการข้างเคียงชนิดอื่นที่ชัดเจน ไม่มีโรคติดเชื้อที่บริเวณที่ก้อนมะเร็งตาย (necrosis) และหลุดหายไปในที่สุด 2 ใน 7 ตัวของหนูที่ก้อนมะเร็งหลุดหายไป พบมะเร็งที่ปอดหลังจากก้อนมะเร็งหลุดหายไปแล้ว เป็นเวลา 3 เดือน 1 ตัว และ 7 เดือน 1 ตัว ไม่มีความผิดปกติในอวัยวะอื่นรวมทั้งตับ ม้าม และไต ไม่มีลักษณะเยื่อบุช่องท้องอักเสบเนื่องจากสารที่ฉีด

หนูกลุ่ม ข. ที่ถูกฉีดคอนคานาวาลิน–เอ ที่ก้อนมะเร็งโดยตรง มี 2 ตัวที่ก้อนมะเร็งกลายเป็นโพรง (cystic) ตัวหนึ่งเหลือมะเร็งที่ขอบขนาด 0.5 × 0.3 × 1.2 ลบ.ซม. อีกตัวหนึ่งมะเร็งหยุดโตในขณะที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 ซม. ที่เหลืออีก 3 ตัว ก้อนมะเร็งใหญ่ขึ้นเรื่อย ๆ (32.5 ลบ.ซม.) คล้ายกับหนูที่ถูกฉีด ADR สัปดาห์ละครั้งและอายุของหนูกลุ่มนี้เท่ากับกลุ่มที่ฉีด ADR สัปดาห์ละครั้ง

หนูกลุ่ม ค. ที่ถูกฉีดทั้งคอนคานาวาลิน–เอ และ ADR 4 ตัว จาก 10 ตัว หายขาดและมีอายุเกินกว่า 90 วัน 6 ตัวไม่หายแต่อายุยืนถึงระหว่าง 60 – 90 วัน

หนูกลุ่ม ง. ที่ถูกฉีดแต่ ADR สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มะเร็งไม่หายขาด ก้อนมะเร็งขนาด 6 – 25 ลบ.ซม. มี 1 ตัว จากจำนวน 10 ตัว อายุยืน 100 วัน ส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 70 วัน 3 ตัว ตายใน 40 วัน

หนูกลุ่ม จ. ที่ถูกฉีดแต่ ADR สัปดาห์ละครั้ง ก้อนมะเร็งก่อนตายวัดได้ใหญ่ถึง 14 – 25 ลบ.ซม. หนู 4 ตัวตายใน 40 วัน อีก 6 ตัว ตายใน 60 วัน

หนูกลุ่ม ฉ. (กลุ่มควบคุม) ก้อนมะเร็งขนาด 9 ลบ.ซม. ตายภายใน 60 วัน

ข. การศึกษาการทำลายเซลล์มะเร็งทางตรง

คอนคานาวาลิน–เอ ไม่ทำลายเซลล์มะเร็งโดยลำพัง เซลล์มะเร็งหลังจากเลี้ยงในคอนคานาวาลิน–เอ ระยะหนึ่งเมื่อล้างคอนคานาวาลิน–เอ ออกหมดแล้วเลี้ยงต่อไป พบว่ายังคงเติบโตและขยายจำนวนได้ตามปกติ (เลี้ยงอยู่ประมาณ 3 สัปดาห์)

ค. การรักษามะเร็งที่ปลูกในหนูซึ่งมีภูมิคุ้มกันเป็นปกติ (มะเร็งเต้านม)

ผลสรุปแสดงในแผนภูมิที่ 1. คอนคานาวาลิน–เอ ไม่เป็นอันตรายแก่ชีวิตเมื่อฉีดเข้าทางช่องท้องหนู

หนูที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยคอนคานาวาลิน–เอ จำนวน 6 ตัวจาก 10 ตัว ตายภายใน 33 วัน แต่ในเวลาเดียวกันหนูที่ได้รับการรักษายังคงมีชีวิตอยู่ถึง 8 ตัว ขนาดของก้อนมะเร็งวัดได้ครึ่งหนึ่งของหนูที่ไม่ได้รับการรักษา คือ 0.69 ± 0.3 ลบ.ซม. ขณะที่กลุ่มหนูไม่ได้รับการรักษาก้อนมะเร็งโต 1.4 ± 0.03 ลบ.ซม. หนูกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา 9 ตัวจาก 10 ตัว ตายหลังเริ่มการรักษา 44 วัน ในขณะที่กลุ่มที่ถูกรักษา (9 ตัวจาก 10 ตัว) ตายหลังจากเริ่มการรักษา 60 วัน หนูที่รับการรักษาเริ่มตายมากหลังจากเริ่มการรักษา 60 วัน

สรุป

คอนคานาวาลิน–เอ ตามลำพังไม่สามารถทำลาย (lysis) หรือหยุดการเติบโตของเซลล์มะเร็งตับได้ แต่จะสามารถรักษามะเร็งตับที่ปลูกในหนูปลอดเชื้อ เมื่อฉีดเข้าทางช่องท้องโดยที่ไม่ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิต

การที่คอนคานาวาลิน–เอ ไม่ทำลายเซลล์มะเร็งที่เลี้ยงในขวดทดลอง (tissue culture) ไม่สามารถหยุดการเจริญเติบโต (จากการที่สามารถทำ passage ได้เป็นเวลาเกินกว่า 3 สัปดาห์) และเมื่อฉีดโดยตรงเข้าที่ก้อนมะเร็ง จะทำลายก้อนมะเร็งเพียงทำให้เกิดเป็นโพรง (1 ตัว จาก 5 ตัว) แต่ผลการรักษากลับปรากฏอย่างชัดเจนเมื่อฉีดเข้าทางช่องท้องนั้น น่าจะเกิดจากการที่คอนคานาวาลิน–เอ ที่ฉีดเข้าทางช่องท้องไปกระตุ้น non-adaptive immune system เพราะหนูปลอดเชื้อนี้ไม่มี thymus มีเหลือเพียง non-adaptive immune system ซึ่งประกอบไปด้วย natural killer cells (NK)[21,22]และ macrophages[36] เซลล์ NK เป็นที่พบแล้วว่าสามารถทำลายมะเร็ง[19,26,30] B-cells ก็พบว่าทำปฏิกิริยากับ insoluble Con-A การหายของมะเร็งที่พบจากการทดลองนี้จึงน่าจะมีความเกี่ยวเนื่องจากการที่เกิดปฏิกิริยาเพิ่มภูมิต้านทานซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มปฏิกิริยาการทำลายเซลล์มะเร็งของ NK cells, B-cells และหรือ macrophages มากขึ้น

การเกิดการแพร่กระจายของโรค (metastasis) ในภายหลัง โดยปกติหนูปลอดเชื้อพวกนี้มีการแพร่กระจาย เกิดได้ประมาณ 10% ตามธรรมชาติ[10] ถ้าได้รับการปลูกให้เกิดเป็นมะเร็งโดยใช้เซลล์พวกที่เป็น cell lines ความเป็นไปได้ที่จะเกิดการแพร่กระจายมีมากกว่าพวกที่ใช้เนื้อที่ตัดจากการผ่าตัด (open biopsy) ปลูกให้เป็นมะเร็งเลย (surgical specimen)[11]นอกจากนี้ non-immunological control เช่น environmental limitation ผลของ immunostimulator[28,32] และ gene different tumor cells (heterogenicity)[6,27] ยังมีส่วนเกี่ยวเนื่องที่จะทำให้เกิดการแพร่กระจายด้วย

การที่กลุ่มฉีดสารทั้งคอนคานาวาลิน–เอ และ ADR มีมะเร็งหายขาดเพียง 4 ตัว อีก 6 ตัวพบว่า 2 ตัวตายใน 40 วัน อีก 4 ตัว ตายใน 60 วัน น่าจะเป็นเพราะจังหวะเวลาที่ให้สารทั้งสองยังไม่ถูกต้อง เพราะ ADR เป็นยาเมื่อให้จำนวนน้อยไม่ทำลายระบบสร้างภูมิต้านทาน[34]โดยเฉพาะเมื่อไม่มี T cells และไม่ทำลายคุณสมบัติ cytotoxic activity ทั้งของ NK cells และ peritoneal macrophages[7,24,25] แต่ถ้าให้จำนวนมากจะกลับทำลายระบบสร้างภูมิต้านทาน[38] เช่น peritoneal macrophages[9] และ natural killer cells[34]

การทดลองที่ทำกับหนูปกติ BALB/CCR ซึ่งได้รับการปลูกมะเร็งเต้านมเพื่อศึกษาถึงอาการข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้กับหนูที่มีระบบสร้างภูมิคุ้มกันปกตินั้น ผลปรากฏว่าคอนคานาวาลิน–เอ ยังคงยับยั้งการเติบโตของมะเร็งได้ และทำให้หนูมีอายุยืนกว่าหนูที่ไม่ได้รับการรักษา

ข้อเสนอแนะ

1. คอนคานาวาลิน–เอ เป็นสารที่น่าจะใช้ในการรักษามะเร็งตับคนได้ จึงควรที่จะศึกษาต่อไปว่าสารนี้ให้ผลดีต่อการรักษาเพราะเหตุใด ถ้าสามารถกระตุ้น non-adaptive immune system จริง สารนี้กระตุ้นเซลล์

ชนิดใด NK cells หรือ peritoneal macrophages การศึกษาต่อไปนอกจากจะให้ประโยชน์ในการศึกษากลไกของการทำลายมะเร็งในร่างกายของสิ่งมีชีวิตแล้ว ยังอาจหวังผลในการรักษาได้ในกรณีที่การฉีดเข้าทางช่องท้องโดยตรงมีปัญหา ซึ่งปัจจุบันมีเทคนิคที่สามารถกระตุ้น effector cells นอกร่างกาย และใส่กลับไปในร่างกายโดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง (adoptive immunotherapy)

2. การศึกษาผลร่วมระหว่างคอนคานาวาลิน–เอ และยารักษามะเร็ง Adriamycin (ADR) เป็นที่พบว่ามี small mononuclear cell จำนวนมากในบริเวณที่มะเร็งถูกทำลาย* ทำให้เชื่อได้ว่า ADR ไม่ทำลายระบบสร้างภูมิต้านทานของคน และเมื่อคอนคานาวาลิน–เอ สามารถกระตุ้น non-adaptive immune system วิธีรักษาทั้งสองชนิดเมื่อนำมาประกอบกัน น่าจะมีผลช่วยเพิ่มผลการรักษามะเร็งชนิดนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ando, K. et al. A Proposal of High Risk Group for the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Acta Hepatol. Japon.*, 1981, **22** (8).
2. Braun, W. New approaches to immunology as potential adjuncts to chemotherapy. *Progr. Antimicrobial Anticancer Chemotherapy*, 1970, **1**, 17.
3. Burger, M.M. et al. The Biology of Oncogenic Viruses. 2nd ed., Lepetit Collog, North Holland, 1971.
4. Chihara, G. and Taguchi, T. Lentinan, Biological Activities and Possible Clinical Use Review Immunology & Immunopharmacology. *Estratto Dalla Rivista EOS*, 1982, **11** (3).
5. Chirigos, M.A. Control of Neoplasia by Modulation of the Immune System. *Progr. Cancer Res. Therap.*, 1977, **2**, 1.
6. Colombatti, A. et al. Genetic of Murine Sarcoma Virus (MSV) Induced Tumours in AKK Mice. Evidence that Late Progressing and Early Regressing Tumours ARS Controlled by Different Genes. *Intern. J. Cancer*, 1977, **19**, 565-575.
7. Djen, J.J. et al. The effect of immunopharmacological agents on mouse natural cell mediated cytotoxicity and on its augmentation by poly I. *Immunopharmacol.*, 1979, **1**, 231.
8. Ettinger, Ds. et al. Isotopic Immunoglobulin in Integrated Multimodel Treatment Program in a Primary Liver Cancer: A Case Report. *Cancer Treat Rep.*, 1979, **63**, 131-134.
9. Facchinetti, T., Raz, A. and Goldman, R. A Differential Interaction of Daunomycin, Adriamycin, and N-Trifluoroacetyl-adriamycin 14-Valerate with Mouse Peritoneal Macrophages. *Cancer Res.*, 1978, **38**, 3944-3949.
10. Francis, E. et al. Metastasis of Human Tumours in Athymic Nude Mice. *Intern. J. Cancer*, 1979, **24**, 733-738.
11. Giovanella, B.C., Stehlin, J.S. and Williams L.J. Jr. Heterotransplantation of human malignant tumour in "nude" thymusless mice. II. Malignant tumours induced by injection of cell culture derived from human solid tumours. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, **62**, 920-921.
12. Hozumi, M. The lectin and carcinoma. Lectin. Kondansha Scientific, 1979, 124-125.
13. Hunt, S.M. and Marchalonis, J.J. Radioiodinated Lymphocytes Surface Glycoproteins: Concanavalin A Binding Proteins Include Surface Immunoglobulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1974, **61**, 1227.
14. Ichida, T. et al. Clinicopathological Study of Transcatheter Arterial Embolization Therapy in Hepatocellular Carcinoma: Study of Effectiveness of the Therapy. *Acta Hepatol. Japon.*, 1981, **22** (9).
15. Ichida, T. et. al. Clinicopathological Study of Transcatheter Arterial Embolization Therapy in Hepatocellular Carcinoma: Study of Indication and Limitation of Therapy. *Acta Hepatol. Japon.*, 1982, **23** (61).

---

*วารสารอายุรศาสตร์ ปี 1984 โดยทุนอุดหนุนการวิจัยแห่งชาติ ปี 2524–2525

16. Imanishi, K. et al. Pharmacological Studies on a Plant Lectin, Aloctin A I. Growth Inhibition of Mouse Methylcholanthrene-Induced Fibrosarcoma (Meth A) in Ascites Form by Aloctin A. *Experientia*, 1981, **37**, 1186-1187.
17. Inbar, M., Ben-Bassat, H. and Sachs, L. Inhibition of Ascites Tumour Development by Concanavalin A. *Intern. J. Cancer*, 1972, **9**, 143-149.
18. Janossy, G. and Greaves, M.F. Lymphocyte Activation: I. Response of T and B Lymphocytes to Phytomitogens. *Clin. Exp. Immunol.*, 1971, **9**, 483.
19. Janossy, G. and Greaves, M.F. Lymphocyte Activation: II. Discriminating Stimulation of Lymphocyte Subpopulations by Phytomitogens and Heterologous Antilymphocyte Sera. *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, **10**, 525.
20. Kanno, T. et al. A comparison of Transcatheter Arterial Embolization with Intraarterial One-shot Injection of Anticancer Drugs for the Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Acta Hepatol. Japon.*, 1982, **22** (6).
21. Karre, K. et al. Low activity *in vivo* resistance to syngeneic leukaemias in natural killer cell-deficient mice. *Nature (Lond.)*, 1980, **284**, 624-626.
22. Kenneth, J. et al. Diploid Human Lymphoblastoid and Burkitt Lymphoma Cell Lines: Susceptibility to Murine NK Cells and Heterotransplantation to Nude Mice. *Intern. J. Cancer*, 1981, **28**, 455-458.
23. Maeda, Y. and Chihara, G. The effects of neonatal thymectomy on the antitumour activity of lentinan, carboxymethylpachymaran and zymosan, and their effects on various immune responses. *Intern. J. Cancer*, 1973, **2**, 153.
24. Mantovani, A. *In vitro* and *in vivo* Cytotoxicity of Adriamycin and Daunomycin for murine macrophages. *Cancer Res.*, 1977, **37**, 815.
25. Mantovani, A. et al. Effect of Chemotherapeutic Agents on Natural Cell-Mediated Cytotoxicity in Mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 1978, **61**, 1255.
26. Martin, W.M. et al. Enhanced Immunogenicity of Chemically-coated Syngeneic Tumour Cell. *Proc. Natl. Acad. Scientific (Wash.)*, 1971, **68**, 469-472.
27. Meier, L., Lilly, R. and Psncus, T. Genetic control of murine viral leukemogensis. *Advan. Cancer Res.*, 1973, **17**, 231-277.
28. Milas, L. et al. Protection by *Corynebacterium granulosum* against radiation-induced enhancement of artificial pulmonary metastasis of a murine fibrosarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, **52**, 1875.
29. Nakano, S. et al. Clinical Studies of Minute Hepatocellular Carcinoma. *Acta Hepatol. Japon.*, 1982, **23** (7).
30. Noonan, K.D. and Burger, M.M. The Relationship of Concanavalin A Binging to Lectin-Initiated Cell Agglutination. *J. Cell Biol.*, 1973, **59**, 134.
31. Order, S. et al. Report of Radiation Immunology Working Group. *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979, **5**, 727-744.
32. Proctor, J.W., Rudenstam, C.M. and Alexander, P. Increased incidence of lung matastasis following treatment of rat bearing hepatomas with irradiated tumour cells and the beneficial effect of *Corynebacterium parvum* in the system. *Biomed.*, 1973, **19**, 248.
33. Saito, H. et al. Pharmacological Studies on Plants Lectin Aloctin A II. Inhibitory Effect of Aloctin A on Experimental Models of Inflammation in Rat. *Japan. J. Pharmacol.*, 1982, **32**, 139-142.
34. Santoni, A., Riccardi, C., Sorci, V. and Herberman, R. Mouse Natural Killer Cells. *Immunol.*, 1980, **124**, 2329-2335.
35. Sooham, J., Inbar, M. and Sachs, L. Differential Toxicity on Normal and Transformed Cell *in vitro* and Inhibition of Tumour Development *in vivo* by Concanavalin A. *Nature*, 1970, **227**, 1244.
36. Suzanne, A.E. Macrophages and Cancer. In *Castro*, J.E. (ed.). Immunological Aspects of Cancer. University park press, Battimore, 1978, 212.
37. Toyoshima. The Lectin and Immunocytes. Lectin. Kondansha Scientifc, 1979, 98-111.
38. Vecchi, A. et al. A Characterization of the Immunosuppressive Activity of Adriamycin and Daunomycin on Humoral Antibody Production and Tumour Allograft Rejection. *Cancer Res.*, 1976, **36**, 1222-1227.
39. Yamasaki, S. et al. Clinico - pathological Observation of the Minute Liver Cancer and the New Method of Hepatectomy Analysis of 27 Resected Cases. *Acta Hepatol. Japon.*, 1981, **22** (12).

ตารางที่ 1. การรักษามะเร็งตับคนที่ปลูกในหนูปลอดเชื้อด้วย Concanavalin-A และ Adriamycin

กลุ่ม	ชนิดของสาร	จำนวนสาร ไมโครกรัม/กรัม (น้ำหนักหนู)	วิธีฉีด	ความถี่ของการฉีด	ผลการรักษา (จำนวนหนู)			ขนาดมะเร็งขณะตาย (ลบ.ซม.)	อายุหลังฉีดยา (วัน)			
					หายขาด	หายบางส่วน	ไม่หาย		40	60	61–90	มากกว่า 120 วัน
ก	Con-A	10	i.p.	สัปดาห์ละครั้ง	7	2	1	12.5	1	0	2	7
ข	Con-A	10	i.l.	สัปดาห์ละครั้ง	0	2	3	4–32.5	0	4	1	0
ค	Con-A +	10	i.p.	สัปดาห์ละครั้ง	4	0	6	7–12	2	3	1	4
	ADR	25	i.p.	สัปดาห์ละครั้ง								
ง	ADR	25	i.p.	สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	0	0	10	6–25	3	3	3	1
จ	ADR	25	i.p.	สัปดาห์ละครั้ง	0	0	10	14–25	4	6	0	0
ฉ	PBS	0.5 มล.	i.p.	สัปดาห์ละครั้ง	0	0	10	9	4	6	0	0

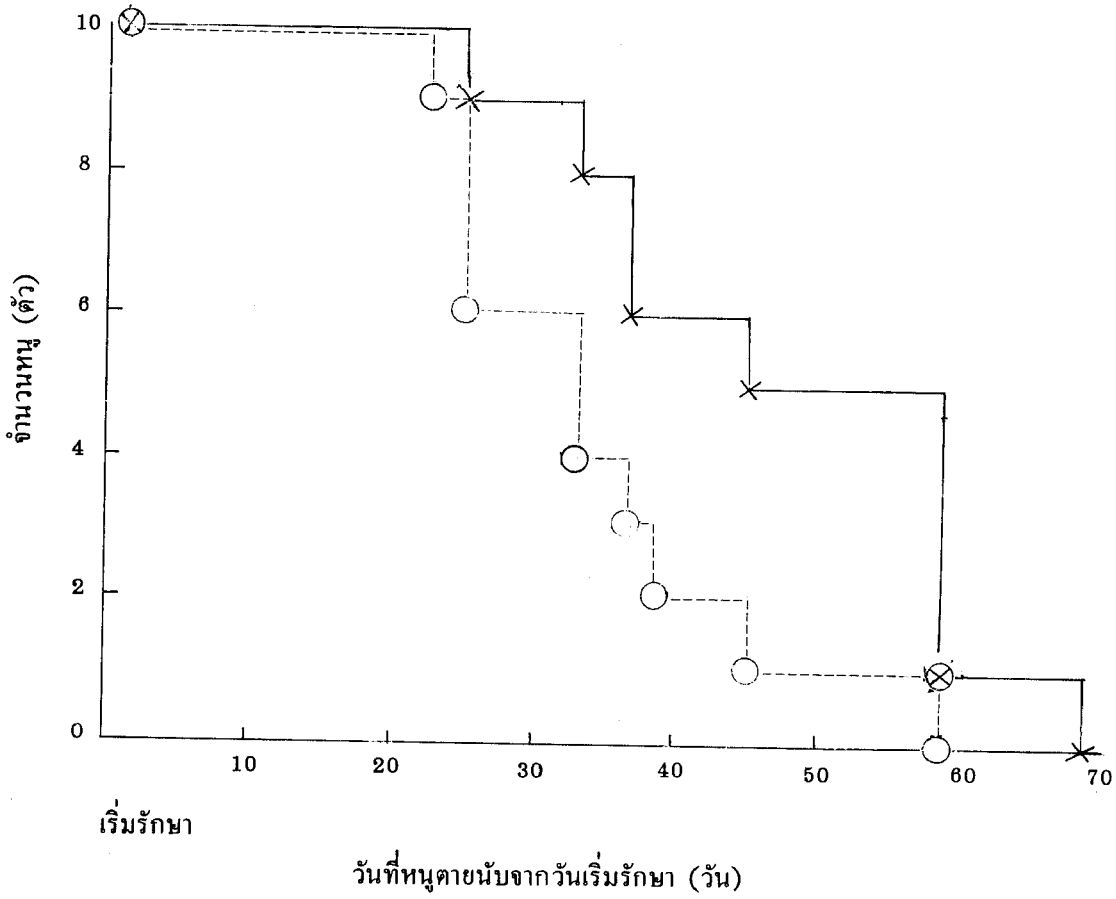
Con - A = Concanavalin-A
ADR = Adriamycin
i.p. = intraperitoneally
i.l. = intra-tumour lesion
PBS = phosphate buffer saline pH 7.4
\+ = รักษาด้วยสารสองชนิดคือ Con-A ร่วมกับ Adriamycin

ตารางที่ 2. การทำลายเซลล์มะเร็งตับคนโดย **Concanavalin-A** จำนวน ^{51}Cr ที่วัดได้ในน้ำเลี้ยงเซลล์ (supernatant)

ความเข้มข้นของ Con-A ไมโครกรัม/มล.	จำนวน ^{51}Cr ที่วัดได้ (cpm)								
	หลังทำปฏิกิริยา 1 ชม.			หลังทำปฏิกิริยา 24 ชม.			หลังทำปฏิกิริยา 72 ชม.		
	ชนิดของเซลล์มะเร็ง			ชนิดของเซลล์มะเร็ง			ชนิดของเซลล์มะเร็ง		
	p-40	S-56	S-85	p-40	S-56	S-85	p-40	S-56	S-85
กลุ่มควบคุม	74110 (4.6)	69115 (4.6)	76301 (4.6)	69216 (4.7)	67456 (4.6)	71730 (4.4)	69421 (4.7)	67334 (4.6)	73614 (4.6)
20	68821 (5)	71554 (5)	79225 (5)	72281 (6)	69410 (7)	73314 (7)	69221 (5)	69110 (5)	67501 (4)
40	69801 (3)	69200 (5)	80104 (5)	68316 (6)	70021 (7)	69402 (7)	67903 (5)	70201 (5)	70036 (4)
60	68105 (6)	70183 (4)	77438 (5)	70482 (7)	71937 (6)	70481 (7)	70114 (6)	69804 (6)	69402 (5)
80	75215 (5)	69942 (5)	75827 (4)	71438 (7)	68471 (6)	71461 (6)	73162 (5)	68702 (6)	65991 (7)
100	69314 (6)	68841 (5)	69281 (6)	69940 (6)	70040 (5)	70327 (6)	70322 (5)	69703 (6)	70218 (7)
200	71305 (6)	69335 (6)	68941 (6)	70304 (6)	73182 (7)	69342 (7)	69381 (5)	67348 (5)	69310 (7)

( ) = จำนวนเปอร์เซ็นต์ Lysis

กลุ่มควบคุม : ใส่ PBS pH 7.4



แผนภูมิที่ 1. การเปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งเต้านมที่เกิดในหนูที่มีภูมิต้านทานปกติ

○--------○ รักษาด้วยน้ำเกลือนอร์มัล pH 7.4 (กลุ่มควบคุม)

×————× รักษาด้วยคอนคานาวาลิน-เอ (10 ไมโครกรัม/กรัม น้ำหนักหนู)