

บทนำ (INTRODUCTION)

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยเฉพาะในประชากรภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ [1] เนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีจัดอยู่ในกลุ่มมะเร็งชนิด carcinoma ซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เยื่อบุ (epithelium) ความรู้ส่วนมากในการอธิบายกลไกการเกิดมะเร็งในกลุ่มนี้มุ่งเน้นไปที่ความผิดปกติที่เกิดขึ้นในเซลล์ epithelium ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงในระดับยีนเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การเกิดมะเร็งกลุ่มนี้ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติที่เซลล์ epithelium แต่เพียงอย่างเดียว หากเกี่ยวข้องกับปฏิสัมพันธ์อันซับซ้อนระหว่างเซลล์ในกลุ่ม stromal และเซลล์ epithelium โดยที่เซลล์กลุ่ม stroma มีเซลล์ fibroblast เป็นองค์ประกอบหลัก ตามทฤษฎีของการเกิด tissue homeostasis เสนอว่าปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ epithelium และ stroma ทำให้เกิด tissue architecture, cell adhesion, cell death และ cell proliferation ที่ปกติ

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับบทบาทของเซลล์ fibroblast กับกระบวนการเกิดมะเร็งกลุ่ม carcinoma พบว่าเมื่อเซลล์ epithelium เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งในระยะต้น จะส่งสัญญาณที่ผิดปกติไปยังเซลล์ fibroblast ส่งผลให้เซลล์ดังกล่าวส่งสัญญาณที่ผิดปกติออกมา และสัญญาณนี้อาจไปมีผลในการเหนี่ยวนำให้เซลล์เยื่อบุที่มีความผิดปกติในระยะต้นพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ และยังสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่เป็นมะเร็งแล้วพัฒนา (progression) และรุกราน (invasion) มากขึ้นเป็นมะเร็งระยะท้ายและแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะอื่น สมมุติฐานนี้ได้รับการพิสูจน์ในผู้ป่วย bladder cancer, lung cancer, prostate และ breast cancer [2] โดยพบว่าเมื่อนำเซลล์ fibroblast จากเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยเหล่านี้มาเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์ epithelium จะเกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์ epithelium มีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้นและเกิดกระบวนการ transformation นอกจากนี้มีรายงานว่าเซลล์ fibroblast ที่คัดแยกมาจากเนื้อเยื่อมะเร็ง prostate cancer (prostate cancer-associated fibroblast) สามารถกระตุ้นเซลล์ non-tumorigenic prostate epithelium ให้เป็นเซลล์มะเร็งขึ้นได้ [3] การศึกษาใน breast cancer พบว่าเมื่อนำเซลล์ fibroblast ปกติ (normal fibroblast: NF) และที่ได้จากเนื้อเยื่อ breast cancer (cancer-associated fibroblast: CAF) ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์ breast epithelium แบบไม่แยกเซลล์ (contact co-culture) พบว่าเซลล์ CAF สามารถยับยั้ง breast cancer cell proliferation ได้น้อยกว่าเซลล์ NF [4] จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับเซลล์ CAF พบว่าเซลล์ CAF มีรูปร่างและคุณสมบัติที่แตกต่างจากเซลล์ NF โดยพบว่าเซลล์ CAF คุณสมบัติที่คล้ายกับเซลล์ myofibroblast ที่สำคัญคือมีการแสดงออกของโปรตีน α -smooth muscle actin (α -SMA) และ fibroblast-activated protein (FAP) มากขึ้น [5,6] คุณสมบัติที่พบนี้อาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดและแพร่กระจายของมะเร็ง

การศึกษารoles บทบาทของเซลล์ fibroblast ในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อนำเซลล์ CAF และเซลล์ bladder epithelium เข้าทางเส้นเลือดให้กับสัตว์ทดลอง สามารถทำให้ athymic mice เกิด bladder cancer ได้เร็วกว่าเมื่อนำ normal fibroblast อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [7] นอกจากนี้พบว่าเมื่อนำ CAF ผสมกับเซลล์เยื่อบุที่เป็นมะเร็งระยะต่างๆ ทั้งที่คัดแยกจากเนื้อเยื่อมะเร็งในมนุษย์และจากสัตว์ทดลอง พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองได้ โดยใช้จำนวนเซลล์มะเร็งจำนวนน้อยกว่าการฉีดเซลล์มะเร็งเพียงอย่างเดียว [8] ทั้งหมดนี้ยืนยันสมมุติฐานที่ว่า CAF จากมะเร็งกลุ่ม carcinoma เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็ง

เซลล์ fibroblast ที่พบในมะเร็งชนิดต่างๆ ในกลุ่ม carcinoma ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ myofibroblast หรืออาจเรียกเซลล์เหล่านี้ว่า activated fibroblast การทบทวนวรรณกรรมพบความแตกต่างของเซลล์ fibroblast ปกติ และ CAF หลายประการได้แก่ มีความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น มีการสร้างโปรตีนใน extracellular matrix (ECM) เพิ่มขึ้น ได้แก่ collagen type I, tenascin C มีการสร้าง growth factor ชนิดต่างๆ เพิ่มขึ้น เช่น transforming growth factor- β , monocyte chemotactic protein, ECM degrading proteases [9] เชื่อว่าคุณสมบัติเหล่านี้เกี่ยวข้องในการเหนี่ยวนำให้เซลล์เยื่อบุปกติเปลี่ยนไปเป็นเซลล์มะเร็ง การพัฒนาและแพร่กระจาย

ของเซลล์มะเร็ง การศึกษาใน hepatocellular carcinoma พบว่าเซลล์ hepatic myofibroblast สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการแพร่กระจายได้โดยการสร้าง hepatocyte growth factor [10] การศึกษาในเซลล์ metastatic colon cancer ในเนื้อตับพบว่าเซลล์ colon cancer สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ fibroblast ของตับเปลี่ยนแปลง โดยเมื่อวิเคราะห์จากผล whole gene expression พบว่าเซลล์ activated fibroblast ที่พบในมะเร็งนั้นมีระดับการแสดงออกของยีนหลายชนิดเปลี่ยนแปลงไปจากเซลล์ fibroblast ปกติ [11]

จากรายงานที่ได้รับการพิสูจน์เกี่ยวกับบทบาทของเซลล์ fibroblast ในกระบวนการเกิดมะเร็งหลากหลายชนิดดังกล่าวนี้ ได้มีรายงานการศึกษาผลการยับยั้งเซลล์ fibroblast เพื่อเป็นการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง การศึกษาโดยใช้ sibrutumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ FAP ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบมากใน stromal ของเนื้อเยื่อมะเร็ง พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วย colorectal cancer และ non-small cell lung cancer ที่มีการแสดงออกของโปรตีน FAP [12] นอกจากนี้พบว่าการใช้ antifibrotic drug เช่น HOE077, TJ-9 และ interferon สามารถลดอัตราเสี่ยงในการเกิด hepatocellular carcinoma ได้ [13]

การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ fibroblast ในมะเร็งท่อน้ำดีในมนุษย์และในสัตว์ทดลองมีรายงานตรงกันว่าพบ periductal fibrosis ในตับมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด [14,15] โดยสามารถอธิบายได้จากข้อสมมุติฐานว่าในกระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี จากสาเหตุต่างๆ เช่น การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini*, sclerosis cholangitis จะเหนี่ยวนำให้เกิด chronic inflammation ของตับขึ้น และกระบวนการเกิด fibrosis เป็นการตอบสนองต่อ chronic inflammation ดังกล่าว มีรายงานการตรวจพบการแสดงออกของโปรตีน α -SMA และ FAP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในมะเร็งท่อน้ำดี [16] การศึกษาในกระบวนการเกิด fibrosis ของท่อน้ำดี (portal tract fibrogenesis) พบว่าเซลล์ fibroblast ในตับจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและคุณสมบัติคล้ายคลึงกับเซลล์ myofibroblast นั่นคือสามารถสร้าง extracellular protein ได้หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ collagen ชนิดต่างๆ และนอกจากนี้ยังสามารถสร้าง growth factors เช่น transforming growth factor, platelet-derived growth factor [17] นอกจากนี้มีรายงานว่าเซลล์ fibroblast จากเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดีเกี่ยวข้องกับกระบวนการ migration และ invasion ของเซลล์มะเร็ง [18,19] อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับบทบาทของเซลล์ fibroblast และกลไกที่เซลล์ fibroblast เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งมีการพัฒนาและโรคมะเร็งมีความรุนแรงมากขึ้น โดยเฉพาะผ่านทางโปรตีนที่เซลล์ fibroblast สร้างออกมาใน microenvironment ของเซลล์มะเร็ง

คณะผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาบทบาทของเซลล์ fibroblast ในกระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีสมมุติฐานว่าเซลล์ fibroblast ที่ได้จากเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma-associated fibroblast: Cf) มีผลต่อกระบวนการเกิดมะเร็ง เพื่อทดสอบสมมุติฐานนี้เซลล์ Cf จะนำมาเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์ epithelium ในหลอดทดลองและทดสอบคุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลงในเซลล์ epithelium โดยเน้นที่คุณสมบัติที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง (tumorigenic properties) เช่น cell proliferation, cell growth, cell migration/invasion และ angiogenesis การศึกษาแบบแผนการแสดงออกของยีนและโปรตีนในเซลล์ fibroblast สามารถอธิบายกลไกที่เซลล์ fibroblast เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อไปเป็นเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ผลการยับยั้งยีนและ/หรือโปรตีนที่มีระดับการแสดงออกที่ผิดปกติในเซลล์ Cf อาจใช้เป็นเป้าหมายในการยับยั้งกระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้ อันจะนำไปสู่การประยุกต์ใช้ยาหรือตัวยับยั้งดังกล่าว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีโดยยาเคมีบำบัดในรูปแบบ combined regimen