

1. บทนำ

โรคมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีมีอุบัติการณ์ต่ำมากในประเทศตะวันตกและเอเชียส่วนใหญ่ แต่สำหรับประเทศไทยโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีรายงานถึงอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้สูงที่สุดในโลก (1) ประเทศเพื่อนบ้าน เช่น ลาว พม่า และจีนตอนใต้ อาจมีอุบัติการณ์สูงเช่นกัน เนื่องจากมีลักษณะภูมิศาสตร์และวัฒนธรรมที่คล้ายคลึงกัน คือการมีแหล่งน้ำจืด แหล่งของเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ และการบริโภคปลาที่ไม่สุก โดยที่การติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี (2) มะเร็งท่อน้ำดียังเป็นมะเร็งที่มีพยากรณ์ของโรคที่ต่ำมาก (3) การรักษามะเร็งท่อน้ำดีในปัจจุบันยังเป็นการผ่าตัดเป็นวิธีหลัก ส่วนวิธีเคมีบำบัดและรังสีรักษาที่เป็น adjuvant therapy นั้นยังไม่สามารถพิสูจน์ว่ามีคุณประโยชน์ อย่างไรก็ตามการผ่าตัดมักสามารถทำได้กับผู้ป่วยส่วนน้อยเนื่องจากมะเร็งมักอยู่ในระยะลุกลามแล้ว ผู้ป่วยมักจะมีอาการและอาการแสดงต่อเมื่อโรคเข้าขั้นลุกลาม ไม่สามารถผ่าตัดให้หายได้ (curative resection) นอกจากนี้การผ่าตัดที่สามารถจะยึดอายุได้นั้นต้องผ่าตัดจนไม่มีเนื้อร้ายเหลืออยู่เท่านั้น การใช้ยาเคมีบำบัดยังไม่มีความมาตรฐานสากล และยังไม่ประสบความสำเร็จนัก เพราะมะเร็งมักตอบสนองต่อยาในอัตราที่ต่ำมาก นอกจากนี้ยังเกิดการกลับมาเป็นใหม่อีกได้ง่าย (4) การศึกษาหากลไกที่เกี่ยวข้องกับความไวการตอบสนองของยา จึงเป็นงานวิจัยที่มีความเร่งด่วนเพื่อการรักษาและพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

มีรายงานจำนวนมากถึงบทบาทของเอนไซม์ NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ระยะที่ 2 ในกลุ่มเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาที่มีหน้าที่รีดิวซ์โดยการส่งอิเล็กตรอนพร้อมกันจำนวน 2 ตัว แก่จับเสตรทจำนวนมากที่เป็นสาร quinone, nitro หรือ azo compounds ทำให้เป็นเมแทบอลิท์ที่หมดฤทธิ์ (5) เป็นการป้องกันการก่อสารอนุมูลอิสระ นอกจากนี้ NQO1 ยังมีบทบาทสำคัญในการ regenerate วิตามินอีให้กลับมาใช้งานใหม่ (6) และยังมีบทบาทในการป้องกันไม่ให้ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor ถูกสลายโดยง่ายด้วย proteasome (7-8) ลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 ได้พบว่ามีความหลากหลายทางพันธุกรรม ที่สำคัญคือ allele NQO1 แบบ NQO1*2 มีความผิดปกติเกิด SNP ที่ C609T ที่ exon 6 ลักษณะพันธุกรรมแบบ NQO1*2/*2 จะไม่มีการทำงานของเอนไซม์ NQO1 มีรายงานถึงความถี่ของ NQO1*2 allele ในประชากรต่างๆ เช่น จีน ญี่ปุ่น และเกาหลี โดยมีราว 40-50% (9-11) แต่ยังไม่มียาในคนไทย ที่สำคัญลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 แบบที่มีการทำงานลดลงมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งลำไส้ (12-13) ดังนั้นบทบาทของ NQO1 จึงเกี่ยวข้องกับการป้องกันเซลล์บาดเจ็บ และป้องกันการเกิดมะเร็ง (14) แต่ในอีกด้านมีรายงานถึงภาวะพหุสัณฐานของ NQO1 โดยผู้ที่มิ wild type allele มีความเสี่ยงต่อมะเร็งปอดมากขึ้น (15-16) ดังนั้นจึงน่าสนใจว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่ ดังนั้นการทราบลักษณะทางพันธุกรรมจึงทำให้ทราบความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น โดยลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 จะเป็นปัจจัยหนึ่งในหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง เช่น การติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับที่จะสามารถช่วยให้ความเข้าใจกระบวนการก่อมะเร็งชนิดนี้ เนื่องจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับที่พบในประชากรจำนวนมากนั้น ไม่ได้ก่อมะเร็งในทุกคน เพราะฉะนั้น