

ให้การนำสมุนไพรมาประยุกต์ใช้ในการป้องกันรักษาโรคมะเร็งตามแนวทางการรักษาแผนปัจจุบันแพร่หลายมากยิ่งขึ้น

2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในประเทศไทย มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งอันดับที่มีอุบัติการณ์สูงมาก โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมะเร็งดังกล่าวมีอุบัติการณ์ในชายมากกว่าหญิง (1) โดยทั่วไปมะเร็งท่อน้ำดีในระยะเริ่มแรกมักไม่แสดงอาการ ประกอบกับในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่ใช้ในการวินิจฉัยในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษามักมีการดำเนินโรคอยู่ในระยะสุดท้าย ซึ่งมะเร็งได้ลุกลามเกินกว่าจะทำการรักษาได้ทำให้มะเร็งชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมีอัตราการตายสูง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามะเร็งชนิดนี้อย่างมีประสิทธิภาพ (2) การรักษาส่วนใหญ่จึงเป็นลักษณะบรรเทา (palliative treatment) หรือหาการรักษาโดยการผ่าตัดก็มักพบการกลับเป็นซ้ำในอัตราสูง

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งเป็นยาแผนปัจจุบัน ยาส่วนใหญ่ได้มาจากการนำเข้าจากต่างประเทศ การผลิตยาแผนปัจจุบันในประเทศเองก็มักใช้วัตถุดิบจากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพงทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ การรักษาโรคมะเร็งโดยการให้ยารักษามะเร็งในปัจจุบัน ยังคงมีข้อจำกัด เช่น ปัญหาการดื้อยา (drug resistance) ผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (side effect) เป็นต้น ดังนั้นการพยายามนำเอาสารสกัดจากธรรมชาติที่ได้ทำการศึกษาแล้วพบว่าฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยไปชักนำให้เกิด cell cycle arrest และ การตายแบบ apoptosis และมีความเป็นพิษต่ำ นำมาประยุกต์ใช้ร่วมกับยารักษาโรคแผนปัจจุบันรวมทั้งศึกษาฤทธิ์ในสัตว์ทดลอง จึงเป็นแนวทางหนึ่งที่จะช่วยทำให้การนำสารสกัดจากธรรมชาติมาประยุกต์ใช้ในการป้องกันรักษาโรคมะเร็งตามแนวทางการรักษาแผนปัจจุบันแพร่หลายมากยิ่งขึ้น

พืชเป็นแหล่งของยารักษาโรคที่สำคัญของมนุษยมาเป็นเวลาช้านาน องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ประเมินการว่าประมาณร้อยละ 80 ของประชากรโลกใช้สมุนไพรพื้นบ้านโดยเฉพาะสารสกัดจากพืชในการรักษาการเจ็บป่วยเบื้องต้น ยิ่งไปกว่านั้นยาแผนปัจจุบันของประเทศตะวันตกหลายชนิดรวมทั้งยารักษามะเร็ง ก็มีแหล่งกำเนิดมาจากสารสกัดจากพืช (3) ปัจจุบันนี้พืชสมุนไพรกำลังได้รับความสนใจในการนำมาศึกษาวิจัยเพื่อทำเป็นยารักษาโรคต่างๆ รวมทั้งโรคมะเร็ง เนื่องจากในพืชสมุนไพรมีสารสำคัญในการออกฤทธิ์หลายชนิด บางชนิดสามารถออกฤทธิ์ได้กว้าง และมีรายงานว่ามีศักยภาพป้องกันหรือรักษาโรคมะเร็ง เช่น phenolic compounds, alkaloids, flavonoids, terpenoids, carotenoids, curcumin เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการรายงานข้อมูลยืนยันถึงความพยายามที่จะค้นหาสารหรือยาจากพืชเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยพบว่าสารหลายตัวอยู่ในระหว่างการศึกษาระดับคลินิก และหลายตัวถูก

ผลิตเป็นยาแผนปัจจุบันและใช้เป็นยารักษามะเร็งอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น vinblastin, vincristine, podophyllotoxin, camptothecin, และ paclitaxel เป็นต้น (4)

Resveratrol เป็นสารบริสุทธิ์จำพวก stilbene ซึ่งอยู่ในกลุ่ม polyphenol มีชื่อทางเคมี คือ 3-4-5'-hydroxystilbene พบในพืชตระกูลถั่ว องุ่น ต้นหม่อน ต้นบลูเบอร์รี่ ถูกตรวจพบครั้งแรกในรากของพืชชื่อ *Polygonum cuspidatum* (Itadori tea) ซึ่งเป็นสมุนไพรของประเทศจีนและญี่ปุ่น มีคุณสมบัติเป็น anti-inflammatory agent (5) ได้มีการศึกษาพบว่า *trans-resveratrol* พบเป็นส่วนประกอบหลักในส่วนของเปลือกและเมล็ดขององุ่น (grapevine, *Vitis* spp.) สารในกลุ่มนี้ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular disease ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจแดง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า resveratrol มีคุณสมบัติเป็น antioxidant, ช่วยควบคุม metabolism ของไขมัน, มีฤทธิ์ antimutagenic, anticarcinogenic (6) และมีฤทธิ์เป็น chemopreventive agent ในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งผิวหนัง (7), มะเร็งตับ (8), มะเร็งลำไส้ใหญ่ (9), มะเร็งเต้านม (7), มะเร็งปอด (10), และมะเร็งหลอดอาหาร (11) resveratrol ยังมีฤทธิ์ anticancer โดยพบว่า resveratrol มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, มะเร็งเต้านม, มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งปากมดลูก, และมะเร็งตับ เป็นต้น (12, 13) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Resveratrol สามารถชักนำให้เซลล์ตายโดยกระบวนการ apoptosis ในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม, มะเร็งตับอ่อน (14, 15) โดยเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ Bax protein เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (16) และส่งเสริมให้มีการแสดงออกของ caspase-3 เพิ่มขึ้นใน human leukemia cells (17) และจากผลการศึกษาของคณะผู้วิจัยพบว่า resveratrol ชักนำให้เกิด apoptosis ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (KKU-100 และ KKU-M156) (ทุนวิจัยมหาวิทยาลัยขอนแก่นปี 2551-2552) และยังพบว่า resveratrol ชักนำให้เกิด G0/G1 arrest ใน KKU-100 และเกิด S และ G2 arrest of cell cycle ใน KKU-M156 (ทุนวิจัยคณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่นปี 2551)

ยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้ในการศึกษานี้เลือกจากยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และมีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน

ยา 5-FU ใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (18) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งของระบบทางเดินหายใจ (19) กลไกในการออกฤทธิ์ของ 5-FU คือ สามารถไปยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthase (TS) ซึ่งเป็นผลให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และเป็นสาเหตุให้เซลล์ตายโดยการเกิด apoptosis (20) นอกจากนี้ 5-FU ยังชักนำให้เซลล์เกิด apoptosis โดยผ่านทางกรยับยั้ง NF-kappaB และเพิ่ม caspase activity เซลล์มะเร็งที่เกิด mutation ขึ้นที่ p53 พบว่าจะไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย 5-FU (21) และมีรายงานพบว่าการรักษาด้วย 5-FU ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดียังให้ผลการรักษาที่ไม่ได้ผล (22, 23)

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum [III]) เป็นสารประกอบอนินทรีย์ซึ่งมีรายงานแรกพบว่า cisplatin สามารถไปยับยั้งการแบ่งเซลล์และชักนำให้มีการเจริญแบบ filamentous *E. coli* กลไกการออกฤทธิ์ของ cisplatin ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป โดย cisplatin มีกลไกการทำงานเหมือนกับ alkylating agent cisplatin สามารถฆ่าเซลล์ได้ในทุกระยะของวัฏจักรเซลล์, ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และสามารถไปจับกับ DNA และเกิดการ cross-link กันในระหว่างสาย cisplatin มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งมะเร็งในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะในมะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งรังไข่ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

Gemcitabine (dFdC) เป็น pyrimidine antimetabolite โดยให้ผลดีต่อการรักษาในมะเร็งตับอ่อน, มะเร็งเต้านม, มะเร็งรังไข่, มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ gemcitabine ต้องเกิดการ phosphorylation ภายในเซลล์เพื่อให้อยู่ในรูป active gemcitabine-nucleotide ทั้ง gemcitabine diphosphate (dFdCDP) และ gemcitabine triphosphate (dFdCTP) มีส่วนในการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาผลของ gemcitabine ในการยับยั้งมะเร็ง gemcitabine diphosphate มีคุณสมบัติในการยับยั้ง ribonucleotide reductase ซึ่งเป็นผลให้จำนวนของ deoxynucleotides (dNTP) ในเซลล์ลดจำนวนลง และมีผลทำให้มีสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ DNA ไม่เพียงพอ ทำให้สามารถไปยับยั้งการสร้าง DNA ได้ นอกจากนี้ การลดจำนวนลงของ dCTP เป็นผลให้ไปกระตุ้นการเกิด phosphorylation ของ gemcitabine และยังช่วยส่งเสริมให้ gemcitabine nucleotide แทรกเข้าไปในสาย DNA นอกจากนี้ การยับยั้งของ dCMP deaminase โดย dFdCTP ทำให้ active dFdCTP มี half-life ในเซลล์นานขึ้นส่งผลให้ gemcitabine มีประสิทธิภาพในการรักษา solid tumors ได้ดีขึ้น gemcitabine ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเกิด DNA repair เนื่องจาก radiation หรือ alkylating agent โดย gemcitabine มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการซ่อมแซม DNA รวมทั้งมีความเป็นพิษต่ำ ทำให้ gemcitabine เป็นความหวังสำหรับการรักษาแบบ combination (24)

ยา Doxorubicin เป็นยาในกลุ่มแอนทราซัยคลิน (anthracycline antibiotics) ซึ่งได้จากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (25) กลไกในการออกฤทธิ์ของ doxorubicin คือ ขัดขวางการสังเคราะห์ DNA และ RNA โดยแทรกเข้าไปในสาย DNA (intercalating) ระหว่างการสังเคราะห์ doxorubicin ยังทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส 2 (topoisomerase II) โดยไปป้องกันการคลายตัวของสาย DNA และทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ไปทำลาย DNA (26, 27) มีผลให้เกิดการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง doxorubicin ใช้รักษาในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันคาโปซิในผู้ป่วยเอดส์ มะเร็งไขกระดูกที่เกี่ยวข้องกับพลาสมาเซลล์ เป็นต้น (28) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีการใช้ doxorubicin ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นในการรักษามะเร็ง biliary tract carcinomas