

เป้าหมายใหม่ของเคมีป้องกันในมะเร็งท่อน้ำดี

เอี่ยมเดือน ประวาฬ*, วีรพล กุ๋กงวิริยพันธุ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

Novel Targets for Cancer Chemoprevention in Cholangiocarcinoma

Auemduan Prawan*, Veerapol Kukongviriyapan

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University, Thailand 40002

มะเร็งท่อน้ำดีหรือมะเร็งของเซลล์เยื่อทางเดินน้ำดี เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นของโรคมะเร็งทั้งหมดที่พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย ปัญหาสำคัญของมะเร็งชนิดนี้คือการคัดกรองโรคและการรักษาซึ่งขาดประสิทธิภาพ ส่งผลให้การพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีพระยะ 5 ปีค่อนข้างต่ำ จึงมีความพยายามหากลยุทธ์ใหม่ทั้งด้านการวินิจฉัยโรคและการใช้เคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีเพื่อลดอัตราการเกิดมะเร็งและเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา บทความนี้ได้เสนอความก้าวหน้าของการศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะการควบคุมโมเลกุลเป้าหมายซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องซึ่งเอนไซม์ในระบบต้านออกซิเดชั่นที่เป็นเป้าหมายสำคัญของเคมีป้องกันมะเร็ง ได้แก่ NADPH-quinone oxidoreductase-1 (NQO1) และ heme oxygenase-1 (HO1) การศึกษาพบว่าการยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองสามารถลดจำนวนเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและเพิ่มการตอบสนองต่อเคมีบำบัดในห้องทดลอง จากความสำเร็จเบื้องต้นได้แสดงถึงโอกาสในการพัฒนา งานวิจัยเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีโดยมุ่งเป้าไปที่การรักษาสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์เพื่อลดอุบัติการณ์เกิดก่อมะเร็งและเสริมประสิทธิภาพของเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพื่อนำเคมีป้องกันมะเร็งไปใช้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดียังมีข้อจำกัดและต้องการงานวิจัยศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์

คำสำคัญ: เคมีป้องกันมะเร็ง, สารเคมีป้องกันมะเร็ง, มะเร็งท่อน้ำดี

Cholangiocarcinoma (CCA), originating from the cholangiocytes, is a common cancer and cause of death reported in Northeastern Thailand. Obstacles to prompt diagnosis and effective treatment lead to poor prognosis and low 5-year survival rate of CCA. New strategies aimed to decrease cancer incidence and increase therapeutic response, including screening and prevention programmes, have been asked for proof and evidence. This article briefly reviews the role of cancer chemoprevention in CCA, particularly strategy targeting at redox control and antioxidant system and also current reports of the cancer chemoprevention in CCA. Two important cytoprotective and antioxidant enzymes, NADPH-quinone oxidoreductase-1 (NQO1) or heme oxygenase-1 (HO1), have been focused on their roles in cancer chemoprevention of CCA. Reduced tumor number and size of CCA, suggesting improved systemic chemotherapeutic response, has been shown in an experimental model when either enzyme is suppressed. These studies accelerate further efforts to develop a new cancer chemoprevention strategy targeting at redox control and antioxidant system for prevention of CCA and improvement of chemotherapy the response. However, further clinical trials in human of cancer chemoprevention for CCA are needed to support this theory.

Keywords: cancer chemoprevention, chemopreventive agents, cholangiocarcinoma

กลยุทธ์การรักษามะเร็งและการป้องกันมะเร็ง

เป้าหมายของการรักษามะเร็ง คือเพื่อรักษาหรือทำลายเซลล์มะเร็งทั้งที่ต้นตอและที่กระจายไปในส่วนอื่นๆ ของร่างกายผู้ป่วย โดยแบ่งการรักษาหลักเป็น 3 ประเภท คือ การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้เคมีบำบัด ขณะที่มะเร็งบางชนิดอาจรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน หรือการเพิ่มภูมิคุ้มกันให้กับร่างกาย การรักษาแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งส่วนใหญ่มักใช้การผสมผสานวิธีการรักษา ผลการรักษาจะขึ้นกับชนิดของมะเร็ง ระยะความรุนแรงของโรค และสภาพของผู้ป่วย ในปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งมีทางเลือกในการรักษาเพิ่มขึ้น ความก้าวหน้าล่าสุดในการต่อสู้กับมะเร็งตามเป้าหมายอย่างตรงจุดด้วยกลุ่มยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (targeted drug therapy) ทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงของการรักษาที่ลดลง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ผ่านโมเลกุลเป้าหมายที่แน่ชัด ดังนั้น หลักการเลือกให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง คือต้องมีความเข้าใจในกระบวนการก่อมะเร็งชนิดนั้นอย่างถ่องแท้ และต้องทำการทดสอบหรือพิสูจน์ยืนยันเป้าหมายของยาในเซลล์มะเร็งนั้นๆ ก่อนสั่งให้ยา

แม้จะมีความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการรักษามะเร็งมากขึ้น แต่มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ยังต้องทุกข์ทรมานกับโรคนี้ และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มจำนวนมากยิ่งขึ้น จึงเกิดแนวคิดใหม่ที่ยอมรับมากขึ้นเกี่ยวกับโรคมะเร็ง คือการพลิกยุทธวิธีในการต่อสู้มะเร็งจากการรักษาซึ่งถือเป็นการตั้งรับเมื่อเกิดโรคไปเป็นการรุกเพื่อป้องกันการเกิดโรค โดยเชื่อว่าเป็นมาตรการควบคุมมะเร็งที่ดีกว่า งานวิจัยเคมีป้องกันมะเร็งเริ่มต้นในช่วงปี พ.ศ. 2522 Sporn นำเสนอบทความเกี่ยวกับสารกลุ่มกรวิตาไมนเอ ซึ่งผลการศึกษาแสดงว่าสารกลุ่มกรวิตาไมนเอสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารก่อมะเร็ง¹ ต่อมาบทความวิจัยอีกหลายฉบับที่แสดงข้อมูลในทางเดียวกัน ประกอบกับความรู้ด้านมะเร็งวิทยาพื้นฐานที่ก้าวหน้า ทำให้แนวคิดในการป้องกันการเกิดมะเร็งเป็นไปได้มากยิ่งขึ้น

การป้องกันการเกิดมะเร็ง แบ่งเป็น 3 ประเภทหลัก คือ 1) การป้องกันโรคระดับแรก (primary prevention) เป็นการป้องกันในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่เริ่มแรก มีเป้าหมายเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง 2) การป้องกันโรคระดับที่สอง (secondary prevention) หมายถึงการป้องกันในผู้ที่เกิด premalignancy ขึ้นแล้ว เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเป็นมะเร็ง และ 3) การป้องกันโรคระดับที่สาม (tertiary prevention) ซึ่งจะป้องกันการเกิดมะเร็งทุติยภูมิหรือมะเร็งแพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็ง การป้องกันการเกิดมะเร็งตามแนวคิดนี้ คือการป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโดยใช้สารเคมี

ซึ่งหมายถึงการใช้สารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเพื่อหยุดยั้งกระบวนการก่อมะเร็งต่อเซลล์ปกติ หรือทำให้เซลล์ผิดปกติ หวนกลับมาเป็นปกติหรือตายไป ก่อนที่เซลล์มะเร็งจะบุกรุกและแพร่กระจายออกไป เรียกสารเคมีที่มีคุณสมบัติดังกล่าวว่าสารเคมีป้องกันมะเร็ง ทั้งนี้ สารเคมีเหล่านั้นอาจเป็นสารสังเคราะห์หรือสารเคมีที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ในปัจจุบันสารป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งในห้องทดลองหลายชนิดอยู่ระหว่างการศึกษาด้านคลินิกถึงศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในคน

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของไทยและมีอุบัติการณ์สูงสุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ปัญหาของการรักษามะเร็งท่อน้ำดีมีหลายประการ ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรกทำได้ยาก โรคตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดต่ำ และผู้ป่วยมักได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรักษา ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและอัตราการรอดชีพต่ำ (อัตราการรอดชีพระยะ 5 ปี น้อยกว่าร้อยละ 10 และระยะเวลารอดชีพระยะแพร่กระจาย น้อยกว่า 3 เดือน)²⁻⁵ สำหรับประโยชน์ของยาเจาะจงเซลล์มะเร็งในมะเร็งท่อน้ำดีนั้น ยังมีข้อมูลจำกัดและส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการศึกษา อย่างไรก็ตาม ยาใหม่เหล่านี้มีราคาแพงและผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชาวไทยเข้าถึงการให้ยาได้ยาก ดังนั้น การศึกษาเพื่อค้นหาวิธีการเคมีป้องกันมะเร็งในมะเร็งชนิดนี้ จึงเป็นโอกาสและแนวทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจ ในบทความนี้จะกล่าวถึงความก้าวหน้าของการศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งในมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะโมเลกุลเป้าหมายของเคมีป้องกันมะเร็งและศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในห้องทดลองและมนุษย์ รวมทั้งกล่าวถึงข้อจำกัดของการพัฒนาผลงานวิจัยในห้องปฏิบัติการไปสู่การใช้จริงในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

เคมีป้องกันมะเร็ง

การศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งในระยะแรก ส่วนใหญ่มุ่งค้นหาสารเคมีที่มีฤทธิ์เสริมประสิทธิภาพของการรักษาแบบมาตรฐาน ต่อมาพบว่าสารเคมีที่ใช้ทดสอบบางชนิดสามารถลดอัตราการเกิดเนื้องอกหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งได้ (ตัวอย่างกรณีการใช้ tamoxifen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม) ผลการศึกษาฤทธิ์ของสารเคมีป้องกันมะเร็งแสดงว่าสารบางชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์คาบเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาเคมีบำบัด ในขณะนี้งานวิจัยจำนวนมากที่กำลังศึกษาผลของสารเคมีป้องกันมะเร็งต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ในประชากรกลุ่มเสี่ยง กล่าวได้ว่าการค้นหากลยุทธ์เคมีป้องกันมะเร็งอยู่ในความสนใจของนักวิจัย^{6,7} โดยเชื่อว่าการกลยุทธ์เคมี

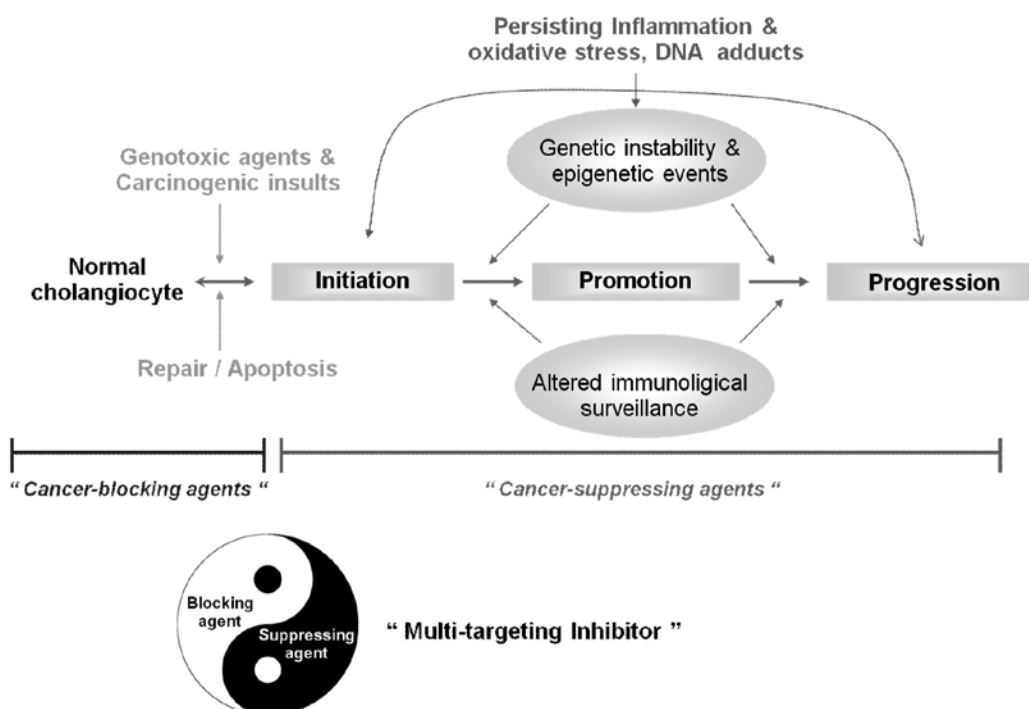
ป้องกันมะเร็งร่วมกับการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพจะช่วย
ให้ผู้ป่วยสามารถต่อสู้กับโรคร้ายและไม่ทุกข์ทรมานกับโรคนี้

กลยุทธ์ของเคมีป้องกันมะเร็ง แบ่งสารเคมีป้องกันมะเร็ง
ตามผลของสารต่อการก่อมะเร็ง (carcinogenesis)
เป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ยับยั้งปฏิกิริยาของสารก่อมะเร็ง
ต่อสารชีวโมเลกุลร่างกาย (blocking agents) ส่งผลยับยั้ง
กระบวนการก่อมะเร็งระยะเริ่มต้น (initiation) และ 2) กลุ่มที่
ยับยั้งการพัฒนาเซลล์มะเร็ง (suppressing agents) ซึ่ง
ยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งในระยะกระตุ้นและระยะก้าวหน้า
(promotion และ progression) สารเคมีป้องกันมะเร็ง
อาจเป็นสารสังเคราะห์หรือสารจากธรรมชาติที่เรียกว่า
สารพฤกษเคมี (phytochemicals) โดยสารพฤกษเคมีบางชนิด
มีกลไกออกฤทธิ์หลายประการ และมีฤทธิ์เป็นทั้ง blocking
agents และ suppressing agents

การยับยั้งกระบวนการผ่าเหล่า (mutagenesis) ซึ่งเป็น
เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในระยะเริ่มต้นของกระบวนการก่อมะเร็ง เป็น
เป้าหมายแรกของงานวิจัยควบคุมกระบวนการก่อมะเร็ง โดย
งานวิจัยส่วนนี้จะมุ่งใช้สารต้านอนุมูลอิสระ (หรือ free-radical
scavengers) เป็น cancer-blocking agents แต่น่าเสียดาย
ว่างานวิจัยสารต้านอนุมูลอิสระเพื่อป้องกันมะเร็งส่วนใหญ่
ประสบผลล้มเหลว ซึ่งผู้วิจัยบางส่วนเชื่อว่าสารต้านอนุมูล
อิสระขนาดสูง เช่น ascorbic acid, alpha-tocopherol,

beta-carotene อาจมีฤทธิ์เป็น prooxidant จึงส่งผลเสียระยะ
ยาวต่อผู้ใช้ ต่อมามีความพยายามเพิ่มกลไกต้านอนุมูลอิสระ
ของร่างกายเพื่อควบคุม 'electrophile counterattack' จาก
สารก่อมะเร็งหรือจากอนุมูลอิสระที่สร้างขึ้นเมื่อมีการอักเสบ
เรื้อรัง โดยเชื่อว่าการเพิ่มกลไกภายในที่ตอบสนองต่อภาวะ
เครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ที่เกิดขึ้นในร่างกาย
จะให้ผลระยะยาวที่ดีและช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งได้

ขณะเดียวกัน มีการศึกษาส่วนหนึ่งที่มุ่งยับยั้งการเพิ่ม
จำนวนเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีนหรือเพิ่มการตายของ
เซลล์ผิดปกติ เพื่อควบคุมกระบวนการก่อมะเร็งระยะกระตุ้น
และระยะก้าวหน้า ซึ่งการศึกษาด้านนี้ต้องอาศัยความรู้มะเร็ง
วิทยาพื้นฐานช่วยค้นหาและพัฒนาตัวชี้วัดเบื้องต้นทางชีวภาพ
ที่จำเพาะและมีความไวสูงสำหรับตรวจหามะเร็งระยะเริ่มแรก
การคัดกรองผู้ป่วย/ประชากรกลุ่มเสี่ยง (ตั้งแต่ไม่มีอาการ
ของโรคมะเร็งอย่างชัดเจน) ก่อนให้สารเคมีป้องกันมะเร็ง
มีข้อสังเกตว่าสารเคมีที่อยู่ระหว่างศึกษาฤทธิ์ cancer-
suppressing agents มีโครงสร้างทางเคมีที่หลากหลาย แต่
สารเหล่านี้มักมีผลควบคุมการทำงานของโปรตีนทรานสคริปชัน
แฟกเตอร์ (transcription factors เช่น NF- κ B, Nrf2, AP-1
เป็นต้น)⁶⁻⁷ ที่มีผลต่อการแสดงออกของยีนควบคุมการแบ่งตัว
หรือยีนควบคุมการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เพื่อไป
ทำหน้าที่ต่างๆ ที่ร่างกายต้องการ



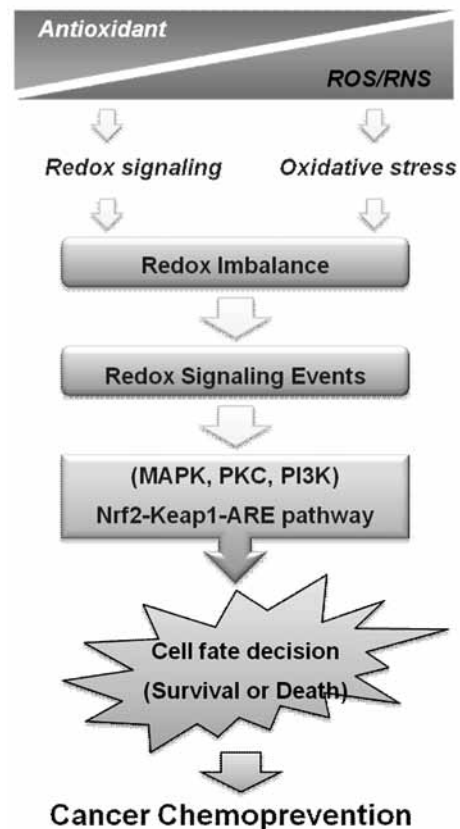
รูปที่ 1 กระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีและเคมีป้องกันมะเร็ง (ดัดแปลงจาก Surh)⁶

เคมีป้องกันในมะเร็งท่อน้ำดี: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities

มะเร็งท่อน้ำดีเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของเซลล์เยื่อบุผนังท่อทางเดินน้ำดีที่มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น เกิดเป็น early hyperplasia, metaplasia และ dysplasia และพัฒนากลายเป็นมะเร็งในเวลาต่อมา (มีลักษณะแบบ adenoma-carcinoma sequence) โดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเยื่อบุทางเดินน้ำดีที่ผิดปกติจนเกิดเป็นมะเร็งนี้ เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบซ้ำซาก ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังภายในท่อทางเดินน้ำดี ตลอดจนมีการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น มีการทำลายสารพันธุกรรม (DNA damage) และเกิดความผิดปกติในยีนต่างๆ ตามมา ทั้งนี้หากเกิดร่วมกับการได้รับสารก่อมะเร็งอื่นที่มีฤทธิ์เป็นสารส่งเสริมการเกิดเนื้องอก (tumor promoter) จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีที่มีความผิดปกติของกลุ่มยีน เช่น ออนโคยีน (oncogenes) และยับยั้งการเกิดเนื้องอก (tumor suppressor genes) รวมทั้งเพิ่มจำนวนเซลล์อักเสบและเซลล์ผิดปกติอื่นๆ ที่อยู่รอบข้าง จนกระทั่งเกิดพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อและเป็นมะเร็งท่อน้ำดีในที่สุด⁸⁻¹⁰

จากกลไกการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี การทำลายวงจรการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบซ้ำซากและลดการสัมผัสสารก่อมะเร็งชนิดต่างๆ น่าจะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้ได้ อย่างไรก็ตาม ผลในทางปฏิบัติของนโยบายป้องกันการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับด้วยยาขับพยาธิเพื่อลดอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีกลับไม่ประสบความสำเร็จ อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อพยาธิซ้ำซากใหม่หลังรับประทานยาขับพยาธิ และเป็นไปได้ว่า ณ เวลานั้นๆ มีปัจจัยอื่นที่สลับซับซ้อนนอกเหนือจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี เช่น ลักษณะทางพันธุกรรมและความแตกต่างของการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อของแต่ละบุคคล ในปัจจุบัน มีนักวิจัยที่มุ่งศึกษาว่าเมื่อมีความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุท่อเดินน้ำดีเกิดขึ้นแล้ว จะมีวิธีการใดที่สามารถยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของเซลล์ผิดปกติหรือเพิ่มการทำลายเซลล์ผิดปกติเหล่านั้น และยับยั้งกระบวนการอักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้นได้ โดยเชื่อว่าการดังกล่าวเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยลดอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษาค้นหาเคมีป้องกันมะเร็งเพื่อช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีและช่วยเสริมการรักษาด้วยเคมีบำบัด ความก้าวหน้าในการศึกษาของนักวิจัยศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ค้นพบโมเลกุลเป้าหมายของเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี

และสารเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีหลายชนิด ส่วนใหญ่เป็นโมเลกุลที่มีบทบาทควบคุมเหตุการณ์ในกระบวนการก่อมะเร็งท่อน้ำดี (ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด mutagenesis - inflammation - oxidative stress บริเวณท่อทางเดินน้ำดี) ในบทความฉบับนี้ จะกล่าวถึงเฉพาะโมเลกุลเป้าหมายของสารเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีที่สัมพันธ์กับการควบคุมสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์ และความก้าวหน้าของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 2 บทบาทของอนุมูลอิสระและการทำงานของ Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) ต่อการอยู่รอดและการตายของเซลล์ ในเคมีป้องกันมะเร็ง (ดัดแปลงจาก Rigas และ Sun)¹¹

กลไกใหม่ของการรักษาที่มุ่งเป้า: Redox signalling

ผลการศึกษาที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าอนุมูลอิสระที่สร้างขึ้นเมื่อมีการอักเสบเรื้อรังบริเวณท่อทางเดินน้ำดีในขณะที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ซ้ำซาก ทำให้เกิดความเครียดออกซิเดชัน การทำลายดีเอ็นเอ และการผ่าเหล่าของยีน รวมทั้งความผิดปกติของโมเลกุลที่ควบคุมการเจริญเติบโต การแบ่งเซลล์ การแพร่กระจายและการตายของเซลล์ ซึ่งแสดงถึงบทบาทของอนุมูลอิสระกับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี สอดคล้องกับ

การศึกษาอื่นที่พบว่า การเปลี่ยนแปลงสมดุลรีดอกซ์ (สมดุลของการสร้างและกำจัดอนุมูลอิสระ) ส่งผลปรับเปลี่ยนการทำงานของเซลล์ โดยเซลล์ระยะพักจะอยู่ในสภาพรีดิวซ์ (reduced status) และเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวจะมีสภาพไปในทางออกซิไดซ์ (more oxidative status) ส่วนเซลล์มะเร็งจะมีการสร้างอนุมูลอิสระและการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระมากกว่าเซลล์ปกติ จากเหตุผลดังกล่าวทำให้มีผู้สนใจศึกษาผลการเพิ่มกลไกต้านอนุมูลอิสระในเซลล์ปกติเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง¹² และการปรับเปลี่ยนระบบต้านอนุมูลอิสระในเซลล์มะเร็งเพื่อเพิ่มการตอบสนองต่อเคมีบำบัด

เป้าหมายในการควบคุมระบบต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญ คือการทำงานของโปรตีนทรานสคริปชันแฟกเตอร์ (transcription factors) ที่ชื่อว่า Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) เพราะเป็นกลไกภายในเซลล์ที่ตอบสนองต่อความเครียดออกซิเดชัน โดยเมื่อ Nrf2 ถูกกระตุ้นจะทำให้เซลล์มีการแสดงออกของยีนป้องกันตนเอง (cytoprotective genes) ที่อยู่ภายใต้การควบคุมของ Nrf2 ซึ่งแบ่งตามหน้าที่เป็น 1) ยีนกลุ่มเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาและสารภายนอก ร่างกายซึ่งมีหน้าที่ทำลายโมเลกุลของไวปฏิกิริยาเคมีหรือสารก่อมะเร็ง เช่น เอนไซม์, glutathione S-transferase, UDP-glucuronosyltransferase, epoxide hydrolase และ NADPH-quinone oxidoreductase เป็นต้น และ 2) ยีนในระบบต้านอนุมูลอิสระซึ่งทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระ ทั้งที่เป็นเอนไซม์ต่อต้านออกซิเดชัน เช่น เอนไซม์ quinone reductase, epoxide hydrolase, thioredoxin, catalase, superoxide dismutase, heme oxygenase-1, glutathione reductase, glutamy-cystein ligase และที่ไม่ใช่เอนไซม์ เช่น ferritin และ bilirubin เป็นต้น

ในสภาวะปกติ Nrf2 จะถูกควบคุมสมดุลการทำงานโดยโปรตีนชื่อ Keap1 (Kelch-like erythroid-cell-derived protein with cap 'n collar homology-associated protein 1) Keap1 ทำหน้าที่จับ Nrf2 เพื่อไม่ให้ทำงานและคงอยู่ในไซโตพลาสซึม ดังนั้นเซลล์ในสภาวะปกติจึงคงสมดุลการทำงานของ Nrf2 ได้ เมื่อเซลล์ได้รับตัวกระตุ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีน ส่งผลทำลายการจับระหว่างโปรตีน Nrf2 และ Keap1 จากนั้นโปรตีน Nrf2 รูปอิสระจะเคลื่อนตัวเข้าสู่นิวเคลียสและเข้าจับดีเอ็นเอส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของยีน (เรียกตำแหน่ง DNA regulatory element ที่ Nrf2 เข้าจับว่า antioxidant-response element, ARE) มีผลให้เซลล์เพิ่มการแสดงออกของยีนป้องกันตนเองเพื่อรักษาสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์ (รายละเอียดแสดงในรูปที่ 2) สารเคมีป้องกันมะเร็งหลาย

ชนิดมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ Nrf2 ตัวอย่างเช่น curcumin, resveratrol และ sulforaphane เป็นต้น โดยสารเหล่านี้สามารถกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์ได้หลายกลไก เช่น กระตุ้น mitogen-activated protein kinases (MAPK), protein kinase C (PKC) และ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) นอกจากนี้ สารบางชนิดที่มีฤทธิ์กระตุ้น Nrf2 อาจมีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนทรานสคริปชันแฟกเตอร์ชนิดอื่นได้ เช่น curcumin สามารถยับยั้งโปรตีนทรานสคริปชันแฟกเตอร์ที่ชื่อ NF-kB (nuclear factor-kappaB) โดย NF-kB ทำหน้าที่ควบคุมยีนในกระบวนการอักเสบ¹³⁻¹⁴ ดังนั้น curcumin มีฤทธิ์เป็นได้ทั้ง suppressing agent และ blocking agent จึงเป็นสารพฤกษเคมีสำคัญในเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี

มีการศึกษาจำนวนมากที่ศึกษาผลการควบคุมโมเลกุล Nrf2 ในงานเคมีป้องกันมะเร็ง สำหรับโรคมะเร็งท่อน้ำดีนั้น นักวิจัยศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่นได้พิสูจน์ผลการปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระ โดยเฉพาะมุ่งเป้าหมายไปยังเอนไซม์ต่อต้านออกซิเดชัน และพบว่า การปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระมีผลต่อการอยู่รอดและการตายของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี รวมทั้งเกี่ยวข้องกับความสามารถของเซลล์มะเร็งในการป้องกันตนเองจากยาเคมีบำบัด¹⁵⁻¹⁶ ตัวอย่างการศึกษาระบบต้านอนุมูลอิสระในมะเร็งท่อน้ำดี คือการศึกษาของเอี่ยมเดือนและคณะ ในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งแสดงผลของสารอักเสบ (inflammatory cytokines) ต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยภาวะเครียดออกซิเดชันที่เกิดขึ้น สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NQO1 (NADPH-quinone oxidoreductase-1) เนื่องจาก NQO1 เป็นเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาและสารภายนอก ร่างกาย ทำหน้าที่ทำลายโมเลกุลของไวปฏิกิริยาเคมีหรือสารก่อมะเร็งกลุ่ม quinine และ semiquinone intermediates และการยับยั้ง NQO1 อาจส่งผลต่อความสามารถในการป้องกันตนเอง¹⁷ การศึกษาของเบญจพรและคณะ ในปี พ.ศ. 2553 ได้พิสูจน์ว่าเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับสาร dicoumarol (มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NQO1) จะมี cellular redox of glutathione ที่ลดต่ำลง แต่มีความไวต่อฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งของยา gemcitabine เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์มะเร็งที่มีระดับการแสดงออกของเอนไซม์ NQO1 สูง¹⁸ ขณะที่การศึกษาล่าสุด โดยครินยาและคณะ ในปี พ.ศ. 2555 ซึ่งศึกษาผลการยับยั้งเอนไซม์ heme oxygenase-1 (HO1) ไม่ว่าด้วยสาร zinc protoporphyrin (มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HO1) หรือเทคนิค HO1 gene silencing by siRNA (มีผลยับยั้งการแสดงออกของยีน HO1)

มีผลให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีไวต่อฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งของยา gemcitabine และ doxorubicin เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่สาร stannous chloride (มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ HO1) มีผลเพิ่มความสามารถป้องกันตนเองของเซลล์ท่อน้ำดี และทำให้เซลล์มะเร็งดื้อต่อยาเคมีบำบัด¹⁹ ซึ่งมีข้อสังเกตว่าขนาดที่ใช้ทดสอบของ dicoumarol และ zinc protoporphyrin มีความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ แต่สารทั้งสองสามารถยับยั้งกระบวนการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง (pro-survival response to the chemotherapy) เป็นไปได้ว่าเอนไซม์ NQO1 และ HO1 มีบทบาทบางส่วนเกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ ซึ่งงานวิจัยเรื่องผลการยับยั้งการทำงานของ HO1 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้พัฒนาไปสู่การศึกษาในสัตว์ทดลองและมีความสำเร็จในการศึกษาเบื้องต้น โดยขณะนี้นักวิจัยอยู่ระหว่างจัดทำบทความวิจัยเพื่อเผยแพร่

การศึกษามะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่านมาแสดงถึงความเกี่ยวข้องระหว่างกระบวนการอักเสบและการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระ โดยการอักเสบที่เกิดขึ้นมีผลยับยั้งการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระ ทำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันตามมา การเพิ่มกลไกต้านอนุมูลอิสระในเซลล์ปกติอาจช่วยลดภาวะเครียดออกซิเดชันจาก 'electrophile counterattack' และมีผลป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ขณะที่การปรับเปลี่ยนระบบต้านอนุมูลอิสระในเซลล์มะเร็งโดยการให้สารยับยั้งต่างๆ อาจเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มการตอบสนองต่อเคมีบำบัด

เคมีป้องกันในมะเร็งท่อน้ำดี: Challenges and future needs

แม้การศึกษาในห้องทดลองที่ผ่านมาแสดงถึงความเป็นไปได้ของเคมีป้องกันในมะเร็งท่อน้ำดี แต่ผลการศึกษาดังกล่าวยังไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ทันทีกับประชากรกลุ่มเสี่ยงหรือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี เนื่องจากมีข้อจำกัดหรือคำถามที่ต้องทำการพิสูจน์หลายประเด็น ที่สำคัญคือยังขาดข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในมนุษย์ของสารเหล่านั้น ทั้งนี้ การศึกษาเพื่อพัฒนาเคมีป้องกันการก่อมะเร็งในมนุษย์มีขั้นตอนต่างๆ เหมือนการพัฒนายาใหม่ ประกอบด้วย การศึกษาหลายขั้นตอน ตั้งแต่การศึกษาในห้องทดลองจนถึงการศึกษาในมนุษย์ โดยการศึกษาในมนุษย์นับเป็นขั้นตอนสำคัญที่จะแสดงประโยชน์และความปลอดภัยของสารป้องกันและลดการเกิดมะเร็ง และการศึกษาในมนุษย์จะเน้นรูปแบบการศึกษานิต randomized chemoprevention trials ที่ต้องใช้ประชากรกลุ่มเสี่ยงและ/หรือผู้ป่วยมะเร็งเข้าร่วมการศึกษาจำนวนมาก งบประมาณการศึกษานี้

มหาศาล และใช้เวลาศึกษานานหลายปี จึงสามารถรวบรวมข้อมูลทั้งหมดได้ครบถ้วน อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านเคมีป้องกันการก่อมะเร็งถือเป็นโอกาสหนึ่งที่จะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยเป็นความหวังที่จะช่วยลดอุบัติการณ์เกิดมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยและพื้นที่อนุภูมิภาคลุ่มน้ำโขงในอนาคต

สำหรับการดำเนินการศึกษาเรื่องเคมีป้องกันการก่อมะเร็งเพื่อพัฒนาผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการไปสู่การใช้จริงในผู้ป่วยมะเร็งนั้น แม้จะมีความก้าวหน้าของการศึกษาในมะเร็งหลายชนิด (เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก) แต่ยังไม่มียาของมะเร็งท่อน้ำดี การศึกษาที่ผ่านมาได้แสดงถึงอุปสรรคและสาเหตุความล้มเหลวของการศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งหลายประการ และบางประเด็นยังไม่มีข้อสรุปที่เหมาะสมในการปฏิบัติ ส่งผลให้กลุ่มนักวิจัยของศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต้องพบกับข้อจำกัดหลายประการของการวางแผนวิจัยเรื่องเคมีป้องกันการก่อมะเร็งเพื่อพัฒนาผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการไปสู่การใช้จริงในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ดังนี้

1. **การคัดกรองประชากรกลุ่มวิจัย** ข้อมูลที่ผ่านมาของการศึกษาด้านเคมีป้องกันการก่อมะเร็งแสดงว่าสารเคมีป้องกันมะเร็งไม่ว่าจะเป็น blocking agents หรือ suppressing agents จะสามารถป้องกันหรือลดโอกาสมะเร็งได้ดี เมื่อผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงได้รับสารป้องกันก่อนเกิดโรคหรือก่อนโรคลุกลาม ดังนั้น การคัดกรองหาประชากรกลุ่มเสี่ยงเพื่อเข้าร่วมการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารเคมีป้องกันการก่อมะเร็ง จึงเป็นประเด็นสำคัญของการศึกษา สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีนั้น การคัดกรองหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงทำได้ยาก แม้จะทราบว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบซ้ำซากและการได้รับสารก่อมะเร็งที่มีฤทธิ์เป็นสารส่งเสริมการเกิดเนื้องอกเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรค แต่เชื่อว่ามีสารเคมีหลายชนิดและปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เกี่ยวข้องร่วมด้วย เช่น ลักษณะทางพันธุกรรม ความผิดปกติของยีนบางกลุ่ม ขณะเดียวกัน การตรวจวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีตั้งแต่ระยะแรกยังขาดประสิทธิภาพ ผู้ป่วยมาพบแพทย์เมื่อมีอาการรุนแรงหรือโรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย ซึ่งเป็นระยะที่มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดต่ำ และอาจไม่ตอบสนองต่อการให้สารเคมีป้องกันมะเร็ง ดังนั้น การคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเพื่อเข้าร่วมการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารเคมีป้องกันการก่อมะเร็งนับได้ว่าเป็นปัญหาสำคัญต่อความสำเร็จของการศึกษาด้านเคมีป้องกันในมะเร็งท่อน้ำดี

2. **การเลือกใช้ตัวชี้วัดเบื้องต้นทางชีวภาพที่เหมาะสม** การศึกษาประสิทธิภาพสารเคมีป้องกันการก่อ

มะเร็งจำเป็นต้องมีตัวชี้วัดเบื้องต้นทางชีวภาพที่เหมาะสมในการประเมินผลสัมฤทธิ์ที่เกิดขึ้น โดยตัวชี้วัดจะเป็นปัจจัยกำหนดระยะเวลาติดตามประเมินผลการศึกษาและจำนวนประชากรตัวอย่างที่จะเข้าร่วมการศึกษา ในขณะนี้ ยังไม่มีข้อสรุปว่าตัวชี้วัดที่เหมาะสมที่จะใช้คัดเลือกประชากรตัวอย่างหรือติดตามผลของเคมีป้องกันก่อนมะเร็งคือตัวชี้วัดใด ทั้งนี้ ตัวชี้วัดที่ใช้ติดตามฤทธิ์เคมีป้องกันมะเร็งอาจเป็น คนละชนิดกับที่ใช้ติดตามฤทธิ์ช่วยเสริมประสิทธิภาพยาเคมีบำบัด รวมทั้งอาจเป็นคนละตัวแปรกับตัวชี้วัดที่ใช้ทำนายการเกิดโรคหรือใช้พยากรณ์การรอดชีพและการลุกลามของโรคนั้นๆ ที่สำคัญ คือไม่มีตัวชี้วัดใดที่ใช้ได้สำหรับมะเร็งทุกชนิด เนื่องจากตัวชี้วัดจะจำเพาะกับมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง จึงใช้ติดตามผลของเคมีป้องกันก่อนมะเร็งในมะเร็งอีกชนิดไม่ได้ แม้ว่าจะเป็นมะเร็งของเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียง (ตัวอย่างเช่น ไม่สามารถใช้ตัวชี้วัดของมะเร็งตับสำหรับติดตามมะเร็งท่อน้ำดีได้)

มะเร็งท่อน้ำดีมีกระบวนการเกิดโรคยาวนานและมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลายประการ หากใช้การเกิดมะเร็งท่อน้ำดีเป็นตัวบ่งชี้ผลสัมฤทธิ์ของเคมีป้องกันการก่อมะเร็ง จึงอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากต้องติดตามผลการศึกษาเป็นเวลานาน โอกาสสูงที่จะสูญเสียข้อมูลระหว่างการศึกษ เพราะเกิดปัจจัยแทรกในระหว่างการศึกษา (เช่น ประชากรตัวอย่างต้องการออกจากโครงการ ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนสิ้นสุดการศึกษา) รวมทั้ง ปัจจัยแทรกอาจมีผลรบกวนการติดตามตัวบ่งชี้ที่ตั้งไว้ ณ ปัจจุบัน นักวิจัยพยายามค้นหาตัวชี้วัดเบื้องต้นทางชีวภาพในมะเร็งท่อน้ำดี โดยหวังว่าตัวชี้วัดเหล่านี้จะสัมพันธ์หรือเป็นตัวแทนทำนายการเกิดโรคและการตอบสนองในมะเร็งท่อน้ำดีได้ ความก้าวหน้าของการศึกษา ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบความเป็นไปได้ของการใช้ตัวชี้วัดชนิด serum หรือ protein markers ที่มีความไวและจำเพาะกับมะเร็งท่อน้ำดี เช่น serum MUC5AC ซึ่งมีค่าความจำเพาะสูงกว่า CEA และ CA19-9²⁰ ทั้งนี้ หากนำตัวบ่งชี้เหล่านี้มาใช้ร่วมกัน น่าจะช่วยให้โอกาสประสบความสำเร็จของการศึกษาด้านเคมีป้องกันการก่อมะเร็งท่อน้ำดีเพิ่มมากขึ้น (รายละเอียดในบทความเรื่องสารบ่งชี้ทางชีวภาพของมะเร็งท่อน้ำดี: สถานภาพปัจจุบัน)

3. การพัฒนาสารเดี่ยวที่มีประสิทธิภาพและกลไกออกฤทธิ์ชัดเจน หรือสารผสมที่มีหลายกลไกออกฤทธิ์เสริมกัน เป้าหมายของการค้นหาและพัฒนาเคมีป้องกันการก่อมะเร็งนั้น เพื่อให้ได้สารที่มีประสิทธิภาพ (ในการรักษา) ปลอดภัยต่อผู้ป่วย มีรูปแบบที่สะดวกต่อการใช้ (บริหาร

อย่างง่าย) ราคาไม่แพง และไม่รบกวนการวิเคราะห์ตัวชี้วัดที่ใช้ติดตามโรคมะเร็ง ที่สำคัญ คือสารเหล่านี้ควรมีกลไกออกฤทธิ์ต่อโมเลกุลเป้าหมายที่จำเพาะในมะเร็งชนิดนั้นๆ จึงจะมีฤทธิ์ที่ไม่จำเพาะ (อาการไม่พึงประสงค์) ต่ำ มีข้อแนะนำว่าการใช้สารเคมีมากกว่าหนึ่งชนิดเพื่อให้มีหลายกลไกออกฤทธิ์เสริมกัน (synergistic or additive) ร่วมกันเป็นสารผสมเคมีป้องกันการก่อมะเร็ง (chemopreventive combination) จะทำให้ขนาดที่ใช้ลดลงเมื่อเทียบกับการใช้สารเคมีเดี่ยว เมื่อเทียบระหว่างสารสังเคราะห์และสารพฤกษเคมี พบว่าสารพฤกษเคมีส่วนใหญ่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายมากกว่าหนึ่งชนิด (multi-targeting inhibitor) และมักมีความเป็นพิษระยะยาวต่ำกว่า ดังนั้น การศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งส่วนใหญ่จึงมีผู้สนใจศึกษาสารพฤกษเคมีมากกว่าสารสังเคราะห์ ตัวอย่างสารพฤกษเคมีที่ใช้ในการศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ phenolic compounds, alkaloids และ carotenoids เป็นต้น (รายละเอียดในบทความเรื่องผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการป้องกันและรักษามะเร็งท่อน้ำดี)

4. การติดตามฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของสารเคมีป้องกันมะเร็ง สารเคมีป้องกันมะเร็งส่วนใหญ่ ไม่ว่าจะเป็นสารจากธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์ ยังไม่เคยมีการศึกษาฤทธิ์ต่างๆ ในมนุษย์มาก่อน จึงยากที่จะคาดการณ์ถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากสารเหล่านี้ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว แม้ว่าสารบางชนิดไม่มีผลเสียรุนแรงในระยะสั้น แต่อาจก่อฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลต่อความร่วมมือ (ในการรักษา) ของกลุ่มประชากรตัวอย่างในการศึกษา สารเคมีป้องกันมะเร็ง หรือทำให้เกิดพิษระยะยาวอื่นๆ เมื่อใช้สารเหล่านี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน อีกประเด็นที่ควรติดตามคือสารเหล่านี้มีผลต่อฤทธิ์รักษาหรือฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดหรือยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับหรือไม่

5. หลักเกณฑ์การศึกษาพัฒนาเคมีป้องกันการก่อมะเร็งในมนุษย์ รูปแบบการศึกษาในมนุษย์ที่เหมาะสมที่สุดในการศึกษาพัฒนายาใหม่ คือ randomized controlled trials (งานวิจัยสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ) ซึ่งกลุ่มประชากรตัวอย่างในงานวิจัย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา จึงเกิดข้อสงสัยว่า treatment ที่เหมาะสมสำหรับกลุ่มควบคุมในการศึกษา cancer chemoprevention ควรเป็นอย่างไร โดยประเด็นนี้เป็นปัญหาสำหรับการวางแผนการศึกษาเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี เนื่องจากขาดหลักเกณฑ์ปฏิบัติหรือข้อกำหนดที่ชัดเจนของการศึกษาด้านนี้ ประกอบกับไม่สามารถใช้ standard treatment ของมะเร็งชนิดหนึ่งเพื่อเป็นกลุ่มควบคุมของมะเร็งอีกชนิดได้ เพราะมะเร็งแต่ละ

ชนิดมีความแตกต่างด้านมะเร็งวิทยาพื้นฐาน งานวิจัยค้นหากลยุทธ์ใหม่เพื่อเสริมประสิทธิภาพเคมีบำบัดที่ประสบปัญหาในการเลือก treatment สำหรับกลุ่มควบคุมเช่นกัน เนื่องจากไม่มีข้อสรุปชัดเจนของแผนรักษามาตรฐานที่เหมาะสมสำหรับมะเร็งท่อน้ำดี

สรุป

แม้ว่าผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงความเป็นไปได้ของเคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดี แต่การพัฒนาการศึกษาเคมีป้องกันการก่อมะเร็งจากห้องปฏิบัติการไปสู่การใช้จริงในประชาชนหรือผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ยังมีอุปสรรคอีกมาก และต้องรอผลการศึกษาก่อนหลายปีกว่าสิ่งนี้ที่นักวิจัยค้นพบจะนำมาใช้ในประชาชน เป็นที่คาดหวังว่าเมื่อผลงานเหล่านี้ถูกพัฒนาจนใช้ได้จริง อาจนำไปสู่เคมีป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นและผู้ป่วยมะเร็งสามารถต่อสู้กับโรคนี้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Sporn MB, Newton DL. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed Proc* 1979; 38:2528-34.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366:1303-14.
- Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, et al. Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology* 1985; 89:151-6.
- Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C, Pugkhem A. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand. *Srinagarind Medical Journal* 2004; 19:48.
- Uttaravichien T, Buddhiswasdi V. Opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in the Northeast Thailand : Treatment by surgery. *Srinagarind Medical Journal* 1995; 10:69-76.
- Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:768-80.
- Talalay P, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Adv Enzyme Regul* 2003; 43:121-34.
- Sripa B, Yongvanit P, Pairojkul C. Etiology and pathogenesis of cholangiocarcinoma : Introduction to the association with liver fluke infection. *Srinagarind Medical Journal* 2005; 20:122-34.
- Sripa J, Sripa B, Bhuddisawasdi V, Chau-in S, Puapairoj A, Kularbkaew J. Biliary cytology of patients with cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *Srinagarind Medical Journal* 1999; 14:77-84.
- Thamavit W, Pairojkul C, Tiwawech D, Shirai T, Ito N. Strong promoting effect of Opisthorchis viverrini infection on dimethylnitrosamine-initiated hamster liver. *Cancer Lett* 1994; 78:121-5.
- Rigas B, Sun Y. Induction of oxidative stress as a mechanism of action of chemopreventive agents against cancer. *Br J Cancer* 2008; 98:1157-60.
- Prester T, Zhang Y, Spencer SR, Wilczak CA, Talalay P. The electrophile counterattack response: protection against neoplasia and toxicity. *Adv Enzyme Regul* 1993; 33:281-96.
- Suphim B, Buranrat B, Prawan A, Kukongviriyapan V. Sensitivity of cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents and curcumin. *Srinagarind Medical Journal* 2008; 23:284-9.
- Suphim B, Prawan A, Kukongviriyapan U, Kongpetch S, Buranrat B, Kukongviriyapan V. Redox modulation and human bile duct cancer inhibition by curcumin. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:2265-72.
- Kukongviriyapan V. Cancer chemoprevention from dietary phytochemical. *Srinagarind Medical Journal* 2005; 20:164-73.
- Kukongviriyapan V, Buranrat B. New strategy of cancer targeting chemotherapy. *Srinagarind Medical Journal* 2009; 24:78-90.
- Prawan A, Buranrat B, Kukongviriyapan U, Sripa B, Kukongviriyapan V. Inflammatory cytokines suppress NAD(P)H: quinone oxidoreductase-1 and induce oxidative stress in cholangiocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:515-22.
- Buranrat B, Prawan A, Kukongviriyapan U, Kongpetch S, Kukongviriyapan V. Dicoumarol enhances gemcitabine-induced cytotoxicity in high NQO1-expressing cholangiocarcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2362-70.
- Kongpetch S, Kukongviriyapan V, Prawan A, Senggunprai L, Kukongviriyapan U, Buranrat B. Crucial role of heme oxygenase-1 on the sensitivity of cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents. *PLoS One* 2012; 7:e34994.
- Wongkham S. Tumor marker in cholangiocarcinoma. *Srinagarind Medical Journal* 2005; 20:155-8.

