

การใช้ยาอาร์ทีซูนิตในการรักษาโรคมะเร็ง: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

อากม สอนสุทธิ¹ อุไรวรรณ ศิริธรรมพันธ์²

บทคัดย่อ

การศึกษาโดยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาอาร์ทีซูนิตในการรักษาโรคมะเร็ง ใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 – 2017 จาก 9 ฐานข้อมูล ผลจากการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องโดยใช้การค้นหาคำสำคัญ พบว่า มีผลการศึกษาค้นพบซึ่งมีหัวข้อเกี่ยวกับยาอาร์ทีซูนิต และ โรคมะเร็ง จำนวน 123 เรื่อง เมื่อนำมาวิเคราะห์หาเกณฑ์คัดเข้า และ เกณฑ์คัดออก แล้ว มีการศึกษาที่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าทั้งสิ้น 8 เรื่อง จากฐานข้อมูล PubMed จำนวน 7 เรื่อง และ Science Direct จำนวน 1 เรื่อง ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ สามารถสรุปได้ว่ายาอาร์ทีซูนิตสามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งได้ทั้งแบบ มีแบบแผน (Apoptosis) แบบ ไม่มีแบบแผน (non-apoptotic cell death) และทำให้เกิดการตายเฉพาะส่วน (Necrosis) นอกจากนี้พบว่าการรักษาโรคมะเร็งจะได้ผลดียิ่งขึ้นหากใช้ยาอาร์ทีซูนิตรวมกับการทำเคมีบำบัดด้วย Cisplatin และ Vinorelbine โดยสามารถเพิ่มระยะเวลาของการรอดชีวิตของผู้ป่วยอีกเล็กน้อยและทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งช้าลง ในขณะที่ผลข้างเคียงของยาชนิดนี้มีเพียงเล็กน้อย

คำสำคัญ: อาร์ทีซูนิต ยารักษามะเร็ง การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

¹อาจารย์, วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธร จังหวัดยะลา

อุไรวรรณ ศิริธรรมพันธ์ โทร.: 09 9316 6464 อีเมลล์: noree90@hotmail.com

Artesunate and Cancer Treatment: A Systematic Review

Arkorn Sonsutti¹ Uraiwan Sirithamphan^{2*}

Abstract

This systematic review aimed to study the effectiveness of Artesunate toward cancer treatment. The results of literature search strategy from 9 databases, between 2008 and 2017, using keywords showed that there were 123 studies related to Artesunate and cancer. All of which were screened and considered inclusion and exclusion criteria. Finally, there were 8 eligible studies in total. It comprised of 7 studies from PubMed and 1 study from Science Direct. The findings revealed that Artesunate suppresses tumor growth and induces apoptosis, non-apoptotic cell death, and Necrosis. Artesunate combined with chemotherapy using Cisplatin and Vinorelbine can elevate the short-term survival rate and prolong time to progression of the patients with cancer very less extra side effects

Keywords: Artesunate Cancer treatment Systematic review

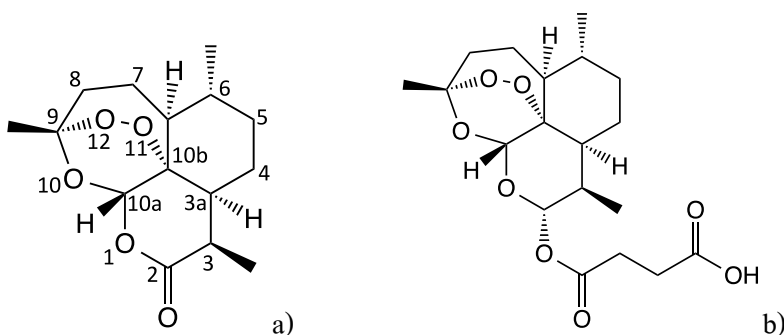
² Instructor, Sirindhorn College of Public Health, Yala

Uraiwan Sirithamphan Tel.: 09 9316 6464 E-Mail: noree90@hotmail.com

บทนำ

โรคมาเร็งเป็นโรคที่พบบ่อยในปัจจุบันและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา¹ ในประเทศไทยมาเร็งที่พบบ่อย 5 ชนิดคือ มาเร็งเต้านม มาเร็งปากมดลูก มาเร็งลำไส้ มาเร็งตับและมาเร็งปอด² การรักษาโรคมาเร็งด้วยยานั้นปัจจุบันมียาที่ได้รับการพัฒนาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น โดยการใช้ยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป ซึ่งทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กันของยา การใช้ร่วมกันยังลดการดื้อยาของเซลล์มาเร็ง และผลข้างเคียงที่ลดลง ลดการแพร่กระจายและการแบ่งตัวของเซลล์มาเร็ง³ ปัจจุบันมีการพัฒนายาโดยวิธี Monoclonal Antibody ที่มีความเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มาเร็งแต่ละชนิด ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิมและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาให้ใช้ในการรักษามาเร็ง⁴

Artesunate เป็นยารักษามาลาเรียซึ่งเกิดจากการดัดแปลงโครงสร้างของ Artemisinin เพื่อให้การออกฤทธิ์ดีขึ้น Artemisinin เป็นสารที่สกัดได้จากต้นชิงเฮา (*Artemisia annua*) โดย Youyou Tu ในปี ค.ศ. 1981⁵ ซึ่งได้รับรางวัลโนเบลสาขาการแพทย์จากการค้นพบสารชนิดนี้ในปี ค.ศ. 2015 และยาในกลุ่มนี้ยังเป็นยารักษา มาเร็งด้วย ซึ่งสามารถสกัดได้จากต้นชิงเฮา โดยพืชชนิดนี้ที่ได้จากมณฑลเสฉวนพบปริมาณสาร Artemisinin มากที่สุด สำหรับ Artemisinin และ Artesunate แล้ว สารทั้งสองชนิดมีลักษณะร่วมที่แตกต่างจากสารชนิดอื่นคือ 1,2,4-trioxane ring ซึ่งเป็นพืชชนิดเดียวในธรรมชาติที่มีโครงสร้างนี้⁶⁻⁷



ภาพที่ 1 ภาพสูตร โครงสร้างของ a) Artemisinin และ b) Artesunate

มีการนำ Artesunate ใช้ในการรักษามาลาเรียแทน Artemisinin เนื่องจาก Artemisinin มีปัญหาความไม่คงตัว โดยส่วนที่คาดว่าเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์รักษามาลาเรียคือ 1,2,4-trioxane ring⁴ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์อื่นๆ เช่นฤทธิ์ต้านมาเร็ง⁸⁻¹⁰ รักษาอาการหอบหืด¹¹⁻¹⁴ ต้านไวรัส¹⁵⁻¹⁶ เป็นต้น โดยฤทธิ์การต้านมาเร็งได้รับความสนใจและเป็นที่มาของการศึกษาทางคลินิกในเวลาต่อมา

จากการสืบค้นวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรจีนชนิดต่าง ๆ รวมถึงการใช้ยา Artesunate ในการฆ่าหรือทำลายเซลล์มะเร็งบางชนิด พบว่า ในรอบ 10 ปีที่ผ่านมา ค้นพบการศึกษาที่เป็นการทบทวนวรรณกรรม (Literature review) เกี่ยวกับการใช้ยา Artesunate เพียง 1 เรื่อง¹⁷ แต่ยังไม่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เกี่ยวกับการใช้ยา Artesunate ในการฆ่าหรือทำลายมะเร็งเลย

ด้วยเหตุผลดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา Artesunate ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยศึกษาเฉพาะการวิจัยเชิงทดลอง ได้แก่ การศึกษาแบบ Randomized Control Trial (RCT) และการศึกษาเชิงทดลองแบบ Inception Cohort Study เนื่องจากการทดลองโดยใช้วิธีการศึกษาดังกล่าว สามารถให้ผลการศึกษาที่ชัดเจนในเชิงคลินิกได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา Artesunate ในการรักษาโรคมะเร็ง

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยได้ดำเนินการค้นหาข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลของการใช้ยาอาร์ทีซูนัตต่อการรักษาโรคมะเร็งจาก 9 ฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย PubMed, Science Direct, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Academic search premier, PsycINFO รวมถึงฐานข้อมูลที่มีข้อมูลการวิจัยที่หลากหลาย เช่น Scopus, Web of Science และ Google Scholar โดยใช้การค้นหาจากคำสำคัญ หรือ “keyword” ที่สอดคล้องกับชื่อเรื่องหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประกอบด้วย “Artesunate” AND “Cancer” OR “Carcinoma”

ผู้วิจัยกำหนดดำเนินการวิเคราะห์หา “เกณฑ์คัดเข้า หรือ Inclusion criteria และ เกณฑ์คัดออก หรือ Exclusion criteria” ภายใตกรอบแนวคิด หรือ conceptual framework ของคำถามการศึกษา¹⁸⁻¹⁹ ที่สอดคล้องกับชื่อเรื่อง หรือ วัตถุประสงค์ของการศึกษา ตามกรอบ PICO รายละเอียดดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ประกอบด้วย 1) เนื้อหาของงานวิจัย/การศึกษาซึ่งได้จากฐานข้อมูลที่มีการเผยแพร่หรือตีพิมพ์ มีคำสำคัญที่สอดคล้องกับชื่อเรื่องหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษา ประกอบด้วย การใช้อาร์ทีซูนัตต่อการรักษาโรคมะเร็งทุกชนิด 2) กำหนดระยะเวลาที่วารสารหรือบทความ เผยแพร่/ตีพิมพ์ ไม่เกิน 10 ปี (ตั้งแต่ปี 2008 ถึงปัจจุบัน) 3) เป็นงานวิจัยที่ใช้ Randomized control trial (RCT) หรือ Inception Cohort study โดยใช้ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานตามเกณฑ์ของสถาบันโจแอนนาบิกซ์ (The

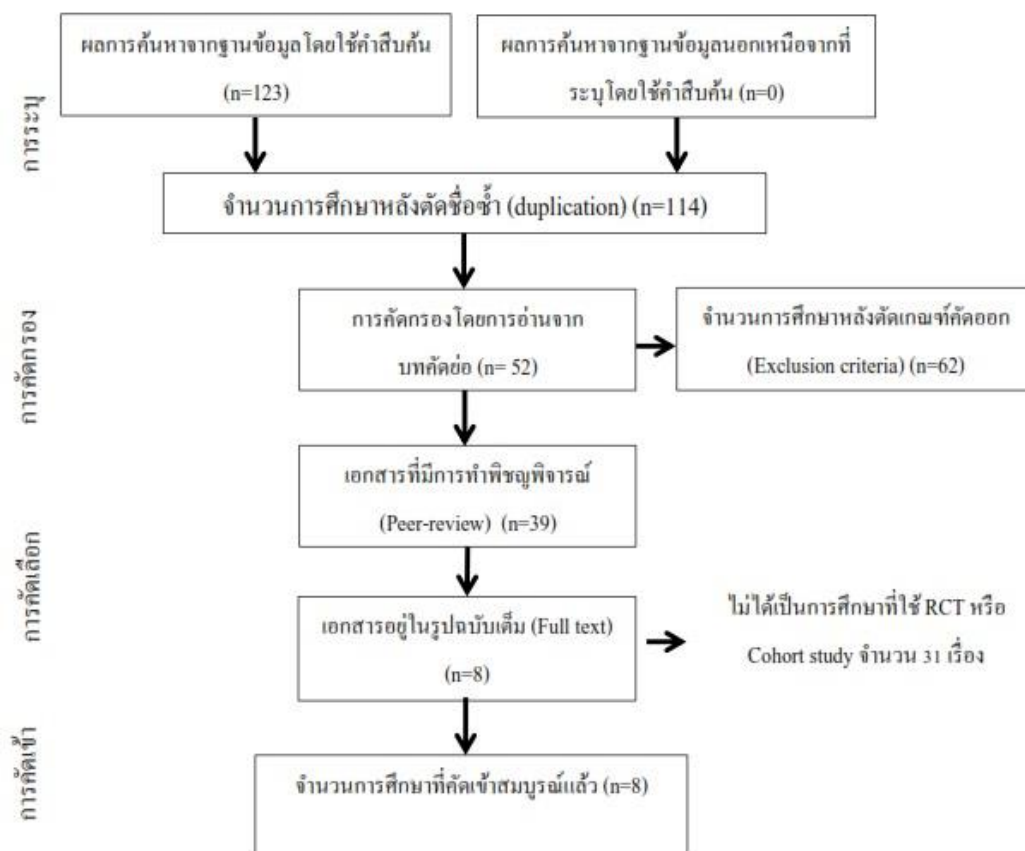
Joanna Briggs Institute, 2014)²⁰ 4) พิจารณาเฉพาะวารสาร หรือบทความที่ผ่านการทำพิชญพิจารณาทางวิชาการ หรือ Peer-review จากผู้ทรงคุณวุฒิ และอยู่ในรูปเอกสารฉบับเต็ม (Full paper) 5) ภาษาที่ในวารสาร หรือบทความ เลือเฉพาะวารสารหรือบทความที่ใช้ภาษาอังกฤษ เนื่องจากหากสืบค้นเป็นภาษาอื่นที่ไม่ใช่ภาษาดังกล่าว อาจเกิดปัญหาในเรื่องการแปลความ

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) ประกอบด้วย 1) เนื้อหาของงานวิจัย/การศึกษา ไม่มีคำสำคัญที่สอดคล้องกับชื่อเรื่องหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษา 2) วารสาร หรือบทความไม่ผ่านการทำพิชญพิจารณาทางวิชาการ หรือ Peer-review จากผู้ทรงคุณวุฒิ และ ไม่อยู่ในรูปของเนื้อหาสมบูรณ์หรือข้อมูลฉบับเต็ม (Full-text) หรือ แสดงเฉพาะส่วนบทคัดย่อ (abstract)

จากนั้นผู้วิจัยจำนวน ๒ คน นำข้อมูลที่ได้มาทำการสังเคราะห์ และสรุปผลการทบทวนวรรณกรรม

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นเอกสารสามารถสรุปได้ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ผลการสืบค้นการศึกษาที่เกี่ยวข้องโดยใช้วิธี Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

จากภาพที่ 1 ผู้วิจัยทั้ง ๒ คนได้ดำเนินการค้นหาข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำยา Artesunate ไปใช้ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ จากฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย PubMed, Science Direct, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Academic search premier, PsycINFO รวมถึงฐานข้อมูลที่มีข้อมูลการวิจัยที่หลากหลาย เช่น Scopus, Web of Science และ Google Scholar โดยใช้การค้นหาจากคำสำคัญ หรือ “keyword” “Artesunate” AND “Cancer” OR “Carcinoma” ที่สอดคล้องกับชื่อเรื่องหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษา พบว่ามีผลการการศึกษาที่สืบค้นได้จำนวนทั้งสิ้น 123 เรื่อง

นักวิจัยทั้ง 2 คน นำทั้ง 123 เรื่อง มาวิเคราะห์ตามเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) และ เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) อย่างเป็นอิสระต่อกัน แล้วนำผลมาอภิปรายกัน พบว่า อยู่ในเกณฑ์คัดออก จำนวน 71 เรื่อง เนื่องจากมีชื่อเรื่องซ้ำ (Duplication) เนื้อหาของงานวิจัย/การศึกษา ไม่มีคำสำคัญที่สอดคล้องกับชื่อเรื่องหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษาและประชากรที่ศึกษา ไม่ใช่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ส่วนงานวิจัย/การศึกษา ที่คัดออกอีกจำนวน 13 นั้น พบว่างานวิจัย/การศึกษาที่ค้นพบดังกล่าว ไม่ใช่วารสารหรือบทความที่ผ่านการทำพิชญพิจารณาทางวิชาการ หรือ Peer-review จากผู้ทรงคุณวุฒิ และ 31 เรื่องที่คัดออก เนื่องจากไม่ได้เป็นการศึกษาเชิงทดลองที่ใช้ RCT หรือ Inception Cohort study

เมื่อคัดงานวิจัยจำนวน 115 เรื่องออก จึงได้งานวิจัย/การศึกษาตามเกณฑ์คัดเข้าซึ่งอยู่ในรูป Full text ซึ่งอยู่ในฐานข้อมูล จำนวน 8 เรื่อง ประกอบด้วย การศึกษาที่อยู่ในฐานข้อมูล PubMed 7 เรื่อง Science Direct 1 เรื่อง ทั้ง 8 เรื่องที่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สรุปผลการทบทวนวรรณกรรม

ลำดับ	ชื่อผู้ศึกษา/ปีที่ตีพิมพ์	วิธีการวิจัย	ระดับ	ชนิดของมะเร็ง	วิธีการศึกษา	สรุปผลการศึกษา
1	Krishna et al. (2015) ²¹	RCT	1.c	มะเร็งต่อมลูกหมาก	ดำเนินการทดลองในกลุ่มทดลอง (12 คน) และกลุ่มควบคุม (11 คน)ก่อนเข้ารับการผ่าตัดและดูแลปกติกลุ่มทดลองรับประทานยาอาร์ทีซูเนต วันละ 200 มิลลิกรัม เป็นเวลา 14 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมไม่ได้รับยาอาร์ทีซูเนต	apoptosis มากกว่า 7%ของเซลล์พบในกลุ่มคนไข้ที่ใช้อาร์ทีซูเนต 67% พบในผู้ไข้ขาดลอก 55% ความน่าจะเป็นของการรักษาโดยอาร์ทีซูเนตส่งผลให้ลด Ki67 0.89 และ เพิ่ม CD31 0.79 ระหว่างการติดตาม 42 เดือน คนไข้ที่ใช้อาร์ทีซูเนต 1 คน และไข้ขาดลอก 6 คนเกิดการเป็นกลับของ colorectal cancer
2	Zhang et al. (2008) ²²	RCT	1.c	มะเร็งปอด	กลุ่มทดลอง (60 คน) ได้รับยาอาร์ทีซูเนต 120 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ จำนวน 8 วัน ร่วมกับทำเคมีบำบัด ส่วนกลุ่มควบคุม (60 คน) ทำเคมีบำบัดอย่างเดียว	อัตราการคุมโรคได้ของกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และระยะเวลาที่โรคสงบของกลุ่มทดลองจะยาวกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญนอกจากนี้ยังพบว่าผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน
3	Zhang et al. (2015) ²³	Inception Cohort Study	1.b	มะเร็งกระเพาะอาหาร	การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อมะเร็งกระเพาะอาหาร และทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาอาร์ทีซูเนตที่มีความเข้มข้น 20 mg/L 40 mg/L และ 80 mg/L และศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาและเซลล์มะเร็งในเวลา 24 ถึง 72 ชั่วโมง	อาร์ทีซูเนตยับยั้งการเติบโตของมะเร็งกระเพาะอาหารได้ โดยเฉพาะชนิด HGC-27 โดยไข้ขาดลอกที่มีความเข้มข้น 40 และ 80 mg/L และกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร โดยยับยั้งการสร้าง COX-2 มันยับยั้ง

ลำดับ	ชื่อผู้ศึกษา/ปีที่ตีพิมพ์	วิธีการวิจัย	ระดับ	ชนิดของมะเร็ง	วิธีการศึกษา	สรุปผลการศึกษา
						COX-2 ทำให้ลดการแบ่งตัวและเพิ่มการตายของเซลล์แบบ apoptosis ซึ่งเชื่อมโยงกับการที่ mitochondria มีความผิดปกติ
4	Hamacher-Brady et al. (2011) ²⁴	Inception Cohort Study	1.b	มะเร็งเต้านม	เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม และ ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาอาร์ทีซูนดที่มีความเข้มข้น 1, 10, และ 20 µg/mL และ ศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาและเซลล์มะเร็งใน เวลา 24 และ 48 ชั่วโมง	ยาอาร์ทีซูนดที่มีความเข้มข้น 10, และ 20 µg/mL มีผลต่อการตายของเซลล์มะเร็ง หลัง การทดลอง 24 และ 48 ชั่วโมง
5	Du et al. (2010) ²⁵	Inception Cohort Study	1.b	มะเร็งตับอ่อน	เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อมะเร็งตับอ่อน ((Panc-1, BxPC-3, and CFPAC-1) และ ทำการศึกษา ปฏิกิริยาระหว่างยาอาร์ทีซูนด ความเข้มข้น 50 µM ซึ่ง ทำการเตรียมใน สารละลาย 5% โซเดียมไบคาร์บอเนต และ ศึกษาปฏิกิริยาในเวลา 48 ชั่วโมง	ยาอาร์ทีซูนดที่มีความเข้มข้น 50 µM ทำให้เกิด พิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity) ของเนื้อเยื่อมะเร็ง ตับอ่อนที่เพาะเลี้ยง และเพิ่มการตายของเซลล์ที่ ไม่มีแบบแผน (non-apoptotic cell death)
6	Berdelle et al. (2011) ²⁶	Inception Cohort Study	1.b	ไม่เฉพาะเจาะจง	เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อชนิดไกลิโอมา (glioma) และ ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาอาร์ทีซูนด ความเข้มข้น 2 mg/mL และ ศึกษา	ยาอาร์ทีซูนดมีผลต่อการตายของเซลล์แบบมี แบบแผน และ เกิดการตายเฉพาะ ส่วน (Necrosis) ของเซลล์มะเร็งชนิด glioma และมี

ลำดับ	ชื่อผู้ศึกษา/ปีที่ตีพิมพ์	วิธีการวิจัย	ระดับ	ชนิดของมะเร็ง	วิธีการศึกษา	สรุปผลการศึกษา
					ปฏิบัติการระหว่างยาและเซลล์มะเร็งเป็นเวลา 3 เดือน	ผลต่อการทำลาย DNA เนื้อเยื่อชนิดไกลิโอมาที่เพาะเลี้ยง
7	Michaelsen et al. (2015) ²⁷	Observational study without a control group	3.e	มะเร็งต่อมลูกหมาก	ใช้วิธีการสังเกตการณ์ให้ยาอาร์ทีซูนูเทดทางการฉีดในผู้ป่วยรายหนึ่ง โดยฉีดให้สัปดาห์ละ 300 มิลลิกรัม (150 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง) ร่วมกับการให้ยาไบคาลูตามิด (Bicalutamide) ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมาก แล้ววัดระดับ prostate specific antigen (PSA) และ ค่า ostase	ผลต่อการทำลาย DNA เนื้อเยื่อชนิดไกลิโอมาที่เพาะเลี้ยง ภายหลังการทดลอง 14 วัน พบว่า ระดับ PSA และค่า ostase ลดลงมาถึงระดับ 0.98 µg/L แต่ 7 เดือนถัดมาพบว่า ระดับ PSA และค่า ostase ของผู้ป่วยรายเดิมเพิ่มขึ้น เป็น 1245 µg/L และ 434 U/L ซึ่งหมายถึงเชื้อมะเร็งมีความต้านทานต่อตัวยา
8	Rasheed et al. (2010) ²⁸	Inception Cohort Study	1.b	มะเร็งปอด	การใช้ยาอาร์ทีซูนูเทดขนาด 2.5 µM ต่อการทำปฏิบัติการในเซลล์มะเร็งจำนวน 1,000–2,000 เซลล์ในจานเพาะเชื้อ ผู้วิจัยตรวจเซลล์มะเร็งที่เพาะไว้ ภายหลังการทำปฏิบัติการ 48 ชั่วโมง	ยาอาร์ทีซูนูเทดมีผลต่อ H460 หลัง 12 (p = 0.05) และ 24 hr (p = 0.0006) นอกจากนี้ยังช่วยต่อต้านการหลั่ง u-PA การหลั่งโปรตีน MMP-2 และ MMP-7 โดยเซลล์ H460 อีกด้วย

จากตารางที่ 1 สามารถสรุปผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบได้ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของการศึกษา

พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงทดลอง โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งและศึกษาการทำปฏิกิริยาระหว่างยา Artesunate ในระดับความเข้มข้นต่าง ๆ และเซลล์ที่เพาะเลี้ยง เมื่อพิจารณาระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานตามเกณฑ์ของสถาบันโจแอนนาบิกซ์²⁰ พบว่าการศึกษาดังกล่าวอยู่ในระดับ 1.b ที่มีรูปแบบวิจัย เป็น Inception Cohort Study^{23-26,28} รองลงมาคือการศึกษาแบบ RCT ซึ่งอยู่ในระดับ 1.c²¹⁻²² และมี 1 การศึกษาที่ทำการศึกษาแบบ การสังเกตกรณีศึกษาแบบ ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (observational study without a control group) ซึ่งอยู่ในระดับ 3.e²⁷ ด้านมะเร็งที่ทำการศึกษา ประกอบด้วย มะเร็งต่อมลูกหมาก^{21,27} มะเร็งเต้านม²⁴ มะเร็งในกระเพาะอาหาร²³ มะเร็งตับอ่อน²⁰ มะเร็งปอด^{22,28}

2. ผลการศึกษาเชิงคลินิก

2.1 การฆ่าเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในอวัยวะที่ต่างกันใช้ความเข้มข้นของยาอาร์ทีซูนัตไม่เหมือนกัน พบว่า ยา Artesunate ที่นำมาใช้ในการทดลองฆ่าเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในอวัยวะที่ต่างกันนั้น จะใช้ความเข้มข้นที่ไม่เหมือนกัน เช่น การฆ่าเซลล์มะเร็งโดยวิธีการเพาะเนื้อเยื่อ สำหรับการฆ่าเซลล์มะเร็งตับอ่อน ผู้วิจัยให้ยา Artesunate ความเข้มข้น 50 μM ส่วนการฆ่าเชื้อมะเร็งในกระเพาะอาหาร²⁵ ให้ยา Artesunate ที่มีความเข้มข้น 40 และ 80 mg/L ²³ เป็นต้น ส่วนการทดลองในมนุษย์ที่ใช้วิธี RCT นั้น ก็มีลักษณะเดียวกัน คือ ยา Artesunate ที่นำมาใช้ในการทดลองฆ่าเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในอวัยวะที่ต่างกันนั้น จะใช้ความเข้มข้นที่ไม่เหมือนกันและวิธีการ (Method) ที่ให้ยาอาจมีความแตกต่างกัน เช่น ให้ยา Artesunate วันละ 200 มิลลิกรัม เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก²¹ ส่วนผู้ป่วยมะเร็งปอดจะให้ยาอาร์ทีซูนัต 120 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ²²

2.2 ยา Artesunate สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งได้ การศึกษาส่วนใหญ่ ระบุว่า ยา Artesunate สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบมีแบบแผน (Apoptosis)^{21-26,28} และมีบางการศึกษาระบุว่า ยา Artesunate สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบไม่มีแบบแผน (Non-apoptotic cell death)²⁵ และทำให้เกิดการตายเฉพาะส่วน (Necrosis)²⁶ อย่างไรก็ตาม มี 1 การศึกษาที่ระบุว่า ถึงแม้ภายหลัง 14 วัน หลังการทดลองให้ยา Artesunate ทางการฉีดในผู้ป่วยรายหนึ่ง โดยฉีดให้สัปดาห์ละ 300 มิลลิกรัม (150 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง) ร่วมกับการให้ยาไบคาอูตามิด (Bicalutamide) แล้วพบว่า ระดับ Prostate Specific Antigen (PSA) และค่า Ostase ลดลงมาถึงระดับ 0.98 $\mu\text{g/l}$ แต่ภายหลังในเวลา 7 เดือนถัดมาพบว่า ระดับ PSA และค่า Ostase ของผู้ป่วย

รายเดิมเพิ่มขึ้นเป็น 1245 $\mu\text{g/L}$ และ 434 U/L ซึ่งหมายถึงเชื้อมะเร็งอาจมีความต้านทานต่อตัวยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองตัว จึงเสนอแนะให้ทำการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่ม หรือ ทำ RCT เพื่อให้เห็นผลที่ชัดเจนขึ้น²⁷

อภิปรายผล

การศึกษาส่วนใหญ่ ระบุว่า ยา Artesunate สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งได้ การศึกษาส่วนใหญ่ ระบุว่า ยา Artesunate สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบมีแบบแผน (Apoptosis)^{21-26,28} และมีบางการศึกษาระบุว่า ยาอาร์ทีซูนัตสามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบไม่มีแบบแผน (non-apoptotic cell death)²⁵ และเกิดการตายเฉพาะส่วน (Necrosis) สอดคล้องกับการศึกษาของ Efferth et al. (2001) ที่พบว่า ยาอาร์ทีซูนัตสามารถต่อสู้กับเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งลำไส้ (ค่าเฉลี่ย GI50: $1.11 \pm 0.56 \mu\text{M}$ และ $2.13 \pm 0.74 \mu\text{M}$, ตามลำดับ) ส่วนเซลล์มะเร็งปอดชนิดไม่เล็ก (Non-small cell lung cancer cell lines) ให้ผลในการทำลายได้น้อยที่สุด เนื่องจากมีค่า GI50 สูงที่สุด ($25.62 \pm 14.95 \mu\text{M}$) [30] สอดคล้องกับการศึกษาของ Bachmeier et al. (2011) ที่พบว่ายาอาร์ทีซูนัตมีความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic) ทำให้เซลล์มะเร็ง MDA-MB-468 เติบโตได้ช้าลง³¹

นอกจากนี้ยังพบว่าผลข้างเคียงในการใช้ยาอาร์ทีซูนัตรวมกับการทำเคมีบำบัดไม่แตกต่างจากการรักษาที่ใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว²² สอดคล้องกับการศึกษาของ Efferth et al. (2007) ที่ระบุว่าผู้ป่วยบางรายมีอาการไม่พึงประสงค์ของยาอาร์ทีซูนัต โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน แต่ยังไม่พบรายงานว่าผู้ป่วยมาลาเรียที่ได้รับยาอาร์ทีซูนัตมีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง²⁹ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่ระบุว่า ถึงแม้ภายหลัง 14 วัน หลังการทดลองให้ยาอาร์ทีซูนัต ทางกรณิดในผู้ป่วยรายหนึ่งร่วมกับการให้ยาไบคาลูตาไมด์ (Bicalutamide) แล้วพบว่า ระดับ PSA และค่า Ostase ลดลงมาถึงระดับ 0.98 $\mu\text{g/L}$ แต่ภายหลังในเวลา 7 เดือนถัดมาพบว่า ระดับ PSA และค่า ostase ของผู้ป่วยรายเดิมเพิ่มขึ้นเป็น 1245 $\mu\text{g/L}$ และ 434 U/L ซึ่งหมายถึงเชื้อมะเร็งอาจมีความต้านทานต่อตัวยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองตัว [27] สอดคล้องกับการศึกษาของ Bachmeier et al. (2011) ที่ระบุว่า ยาอาร์ทีซูนัตเพิ่มความต้านทานของเซลล์มะเร็งเต้านม MDA-MB-231 ในระยะแพร่กระจายเชื้อ

เอกสารอ้างอิง

1. Gulland A. Global cancer prevalence is growing at "alarming pace," says WHO. *Bmj-Brit Med J.* 2014;348.
2. Virani S, Bilheem S, Chansaard W, Chitapanarux I, Daoprasert K, Khuanchana S, et al. National and Subnational Population-Based Incidence of Cancer in Thailand: Assessing Cancers with the Highest Burdens. *Cancers (Basel).* 2017;9(8).
3. Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget.* 2017;8(23):38022-43.
4. Sliwkowski MX, Mellman I. Antibody therapeutics in cancer. *Science.* 2013;341(6151):1192-8.
5. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med.* 2011;17(10):1217-20.
6. Chen C, Zheng X. Development of the new antimalarial drug pyronaridine: a review. *Biomed Environ Sci.* 1992;5(2):149-60.
7. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:247597.
8. Wang Q, Wu LM, Li AY, Zhao Y, Wang NP. [Experimental studies of antitumor effect of artesunate on liver cancer]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2001;26(10):707-8, 20.
9. Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, Miyachi H, Chitambar CR. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *Int J Oncol.* 2001;18(4):767-73.
10. Wang Q, Wu LM, Zhao Y, Zhang XL, Wang NP. [The anticancer effect of artesunate and its mechanism]. *Yao Xue Xue Bao.* 2002;37(6):477-8.
11. Cheng C, Ho WE, Goh FY, Guan SP, Kong LR, Lai WQ, et al. Anti-malarial drug artesunate attenuates experimental allergic asthma via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *PLoS One.* 2011;6(6):e20932.
12. Cheng C, Ng DS, Chan TK, Guan SP, Ho WE, Koh AH, et al. Anti-allergic action of anti-malarial drug artesunate in experimental mast cell-mediated anaphylactic models. *Allergy.* 2013;68(2):195-203.

13. Ho WE, Cheng C, Peh HY, Xu F, Tannenbaum SR, Ong CN, et al. Anti-malarial drug artesunate ameliorates oxidative lung damage in experimental allergic asthma. *Free radical biology & medicine*. 2012;53(3):498-507.
14. Tan SS, Ong B, Cheng C, Ho WE, Tam JK, Stewart AG, et al. The antimalarial drug artesunate inhibits primary human cultured airway smooth muscle cell proliferation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014;50(2):451-8.
15. Efferth T, Romero MR, Wolf DG, Stamminger T, Marin JJ, Marschall M. The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(6):804-11.
16. Schnepf N, Corvo J, Pors MJ, Mazon MC. Antiviral activity of ganciclovir and artesunate towards human cytomegalovirus in astrocytoma cells. *Antiviral research*. 2011;89(2):186-8.
17. Li, S. G., Chen, H. Y., Ou-Yang, C. S., Wang, X. X., Yang, Z. J., Tong, Y., & Cho, W. C. The efficacy of Chinese herbal medicine as an adjunctive therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8(2): e57604.
18. Randolph, J. J. A guide to writing the dissertation literature review. *Practical assessment, research & evaluation*. 2009; 14(13): 1-13.
19. Keele, S. Guidelines for performing systematic literature reviews in software engineering (Vol. 5). Technical report, Ver. 2.3 EBSE Technical Report. EBSE. 2007.
20. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2014 edition. Australia: The Joanna Briggs Institute. 2014.
21. Krishna, S., Ganapathi, S., Ster, I. C., Saeed, M. E., Cowan, M., Finlayson, C., ... & Kumar, D. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine*. 2015; 2(1): 82-90.
22. Zhang, Z. Y., Yu, S. Q., Miao, L. Y., Huang, X. Y., Zhang, X. P., Zhu, Y. P., ... & Li, D. Q. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell

lung cancer: a randomized controlled trial. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*. 2008; 6(2): 134-138.

23. Zhang, P., Luo, H. S., Li, M., & Tan, S. Y. Artesunate inhibits the growth and induces apoptosis of human gastric cancer cells by downregulating COX-2. *OncoTargets and therapy*. 2015; 8: 845.

24. Hamacher-Brady, A., Stein, H. A., Turschner, S., Toegel, I., Mora, R., Jennewein, N., ... & Brady, N. R. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production. *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(8): 6587-6601.

25. Du, J. H., Zhang, H. D., Ma, Z. J., & Ji, K. M. Artesunate induces oncosis-like cell death in vitro and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts in vivo. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2010; 65(5): 895-902.

26. Berdelle, N., Nikolova, T., Quiros, S., Efferth, T., & Kaina, B. Artesunate induces oxidative DNA damage, sustained DNA double-strand breaks, and the ATM/ATR damage response in cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2011; 10(12): 2224-2233.

27. Michaelsen, F. W., Saeed, M. E., Schwarzkopf, J., & Efferth, T. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine*. 2015; 22(14): 1223-1231.

28. Rasheed, S. A. K., Efferth, T., Asangani, I. A., & Allgayer, H. First evidence that the antimalarial drug artesunate inhibits invasion and in vivo metastasis in lung cancer by targeting essential extracellular proteases. *International journal of cancer*. 2010; 127(6): 1475-1485.

29. Efferth, T., Giaisi, M., Merling, A., Krammer, P. H., & Li-Weber, M. Artesunate induces ROS-mediated apoptosis in doxorubicin-resistant T leukemia cells. *PloS one*. 2007; 2(8): e693.

30. Efferth, T., Dunstan, H., Sauerbrey, A., Miyachi, H., & Chitambar, C. R. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *International journal of oncology*. 2001; 18(4): 767-773.

31. Bachmeier, B., Fichtner, I., Killian, P. H., Kronski, E., Pfeffer, U., & Efferth, T. Development of resistance towards artesunate in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *PLoS One*.2011; 6(5): e20550.