



Review Article/บทวิพากษ์วิจารณ์

ศักยภาพของสารพฤกษเคมีในการรักษามะเร็งปากมดลูก

อมรรัตน์ กรณีกิจ¹, จุรีรัตน์ ดาดวง^{1,2}, พัชรี บุญศิริ³

¹ สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² ศูนย์วิจัยและพัฒนากาตรตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ การรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน เช่น การฉายแสง การใช้ยาเคมีบำบัด มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย มีรายงานวิจัยว่าสารพฤกษเคมีถูกนำมาใช้เพื่อช่วยเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด หรือลดผลข้างเคียง และลดการดื้อยา สารพฤกษเคมี มีคุณสมบัติต้านการอักเสบ และต้านอนุมูลอิสระ จึงมีศักยภาพในการต้านมะเร็ง โดยการไปยับยั้งการเกิดมะเร็งขั้นตอนต่างๆ ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและขนาดของเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงมะเร็ง เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบแอฟโพโทซิส และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ในอนาคตการประยุกต์ใช้สารพฤกษเคมีอาจนำไปสู่กลยุทธ์การรักษาใหม่ อันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย

คำสำคัญ phytochemicals, anticancer, cervical cancer

Corresponding Author: จุรีรัตน์ ดาดวง

สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ศูนย์วิจัยและพัฒนากาตรตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail: jurpoo@kku.ac.th

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยเฉพาะสตรีไทยซึ่งเป็นเพศที่สำคัของสถาบันครอบครัวจากพฤติกรรมกาณ์ดำเนินชีวิตที่มีการเปลี่ยนค่อนอนเป็นประจำ การสูบบุหรี่เป็นประจำ และการใช้ยาต้องห้าม (illicit drug) รวมทั้งการมีภูมิคุ้มกันเชื้อไวรัสบกพร่องทำให้มีโอกาสเสี่ยงเป็นมะเร็งปากมดลูก⁽¹⁾ มะเร็งปากมดลูกสามารถป้องกันได้โดยการตรวจคัดกรองด้วยเทคนิคแปบสมียร์ (Pap smear) อย่างสม่ำเสมอ เนื่องด้วยสาเหตุหลักและจำเพาะของมะเร็งปากมดลูกคือการติดเชื้อไวรัส จึงได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อหาวิธีป้องกันที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและหาวิธีการใหม่ๆ แบบแพทย์ทางเลือก นำการรักษาแบบมาตรฐานมาประยุกต์ใช้ร่วมกับสารพฤกษเคมีที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น ฤทธิ์ต้านปฏิกริยาออกซิเดชัน ฤทธิ์ต้านจุลชีพ เป็นต้น นอกจากลดความเสี่ยงของโรคมะเร็งแล้ว ยังอาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน ปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อนำสารพฤกษเคมีมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์กันอย่างแพร่หลาย

มะเร็งปากมดลูก

ในปี ค.ศ. 2008⁽²⁾ องค์การอนามัยโลกรายงานว่ามีมะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับสามของโลกหรือร้อยละ 9 และเกิดสาเหตุการตายเป็นอันดับสี่ของโลกหรือร้อยละ 8 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงสุดอยู่ที่ทวีปแอฟริกา รองลงมาคือเอเชียกลาง-ใต้ และอเมริกาใต้ ส่วนในเอเชียตะวันตก ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ ส่วนอเมริกาเหนือพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกต่ำสุด

สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2010 พบว่ามีมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับที่ 2 รองมาจากมะเร็งเต้านมและปัจจุบันยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ โดยมีอุบัติการณ์ 24.5 ต่อประชากรสตรี 100,000 คนต่อปี ในแต่ละปีมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 10,000 คน และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกประมาณ 5,200 คน หรือประมาณร้อยละ 52⁽³⁾

มะเร็งปากมดลูกเกิดจากการติดเชื้อไวรัสชนิด papillomavirus (PV) พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเกือบ 20 ชนิด และยังสามารถพบได้ในนกและในสัตว์เลื้อยคลาน ถ้าเป็นไวรัสที่ทำให้เกิด

โรคในคนเรียกว่า human papillomavirus (HPV) ถ้าเป็นไวรัสที่พบในกระต่ายจะเรียกว่า cottontail rabbit papillomavirus (CRPV)⁽⁴⁾ สำหรับในมนุษย์นั้นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV อื่นๆ ได้แก่ หูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ และหูดหงอนไก่ที่ทางเดินหายใจ (recurrent respiratory papillomatosis) เชื้อ HPV นอกจากจะเป็นสาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูกแล้ว ยังเป็นสาเหตุของมะเร็งช่องคลอดและอวัยวะเพศหญิง มะเร็งบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก (anogenital cancer) ในเพศชาย นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของมะเร็งของช่องปากและคอหอยอีกด้วย^(5,6)

ชนิดของเชื้อ HPV แบ่งย่อยออกเป็น 2 กลุ่มตามความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ เป็นเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดโรคหูดหงอนไก่และรอยโรคภายในเยื่อปากมดลูกชั้นต่ำ (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) ได้แก่ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 และ CP6108 โดยสายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ สายพันธุ์ 6 และ 11 และกลุ่มความเสี่ยงสูง เป็นเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดมะเร็งและรอยโรคภายในเยื่อปากมดลูกชั้นสูง (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) ได้แก่ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 และ 82 โดยสายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ สายพันธุ์ 16 และ 18

ในประเทศไทย ความชุกของการตรวจพบเชื้อ HPV ในมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous สายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือสายพันธุ์ 16 รองลงมาคือสายพันธุ์ 18 สำหรับมะเร็งชนิด adenocarcinoma และ adenosquamous carcinoma พบสายพันธุ์ 18 มากสุด รองลงมาคือสายพันธุ์ 16 และสายพันธุ์ 45

การตรวจวินิจฉัยและการป้องกันมะเร็งปากมดลูก

การตรวจพบมะเร็งปากมดลูกตั้งแต่ระยะเริ่มแรกแล้วทำการรักษา ผู้ป่วยจะมีโอกาสหายได้สูง โดยทั่วไปการวินิจฉัยเบื้องต้นที่นิยมคือวิธีการทางเซลล์วิทยา ทำโดยตรวจหาเซลล์ผิดปกติที่ปากมดลูก หรือเรียกว่าทำ Pap smear นอกจากนั้นก็มีวิธีการทางคลินิก โดยตรวจหาหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ เป็นวิธีที่มีความไวต่ำ และวิธีเพิ่มจำนวนชิ้นดีเอ็นเอ (polymerase chain reaction, PCR) เพื่อตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อ HPV ซึ่งเป็นวิธีการที่มีความไวมากที่สุด แม้ว่า



ปัจจุบันจะมีวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV ได้แก่ วัคซีน gardasil และ cervarix แต่การใช้วัคซีนมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่ออัตราความชุกของเชื้อ HPV นอกจากนั้นหญิงที่ติดเชื้อ HPV แล้ว หรือหญิงที่เป็นมะเร็งปากมดลูกแล้วจะไม่ได้รับประโยชน์จากการฉีดวัคซีนเหล่านี้

การนำสารพฤกษเคมีมาใช้ต้านมะเร็งปากมดลูก

การใช้สารเคมีเพื่อป้องกันหรือรักษามะเร็งเริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ.1960⁽⁷⁾ และมีรายงานวิจัยเพิ่มมากขึ้น ปัจจุบันมีความพยายามที่จะหันมาใช้สารพฤกษเคมีแทนสารเคมีสังเคราะห์ เนื่องจากสารพฤกษเคมีมีเป็นจำนวนมาก โครงสร้างทางเคมีที่ต่างกันไปส่งผลถึงการออกฤทธิ์และกลไกที่ต่างกัน บางชนิดสามารถนำมาใช้รักษามะเร็งได้ เช่น สารพฤกษเคมีที่อยู่ในกลุ่มพอลิฟีนอลิก (polyphenolic compounds) ซึ่งได้รับความสนใจอย่างมาก เพราะมีรายงานการศึกษาว่าสามารถป้องกันและต้านมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁸⁾

สารพฤกษเคมีสามารถยับยั้งขั้นตอนต่างๆ ในการเกิดมะเร็ง (รูปที่ 1) เช่น ในระยะเริ่มต้นของการเกิดมะเร็ง (initiation process) สารพฤกษเคมีจะเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) การล้างพิษ (detoxification) การกำจัดอนุมูลอิสระ (free-radical scavenging) และมีผลต่อเมแทบอลิซึมของสารก่อมะเร็ง (carcinogen metabolism) ส่วนในระยะ promotion และระยะ progression ของมะเร็ง สารพฤกษเคมีอาจจะช่วยยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและขนาดของเซลล์มะเร็ง (proliferation) ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงมะเร็ง (angiogenesis) เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบแอฟโพโทซิส (apoptosis) และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cell differentiation) ทำให้การอักเสบของเซลล์น้อยลงและช่วยสร้างภูมิคุ้มกันให้ดีขึ้น^(8,9) สารพฤกษเคมีต่างๆ ที่นำมาใช้อาจเกี่ยวข้องกับกลไกการต้านมะเร็งเพียงกลไกเดียวหรือหลายกลไกร่วมกันก็ได้ กลไกหลักๆ ได้แก่ กลไกการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง



รูปที่ 1 กลไกของสารพฤกษเคมีในการป้องกันและรักษามะเร็งในระยะต่างๆ (ดัดแปลงจาก Shu L และคณะ)⁽⁹⁾

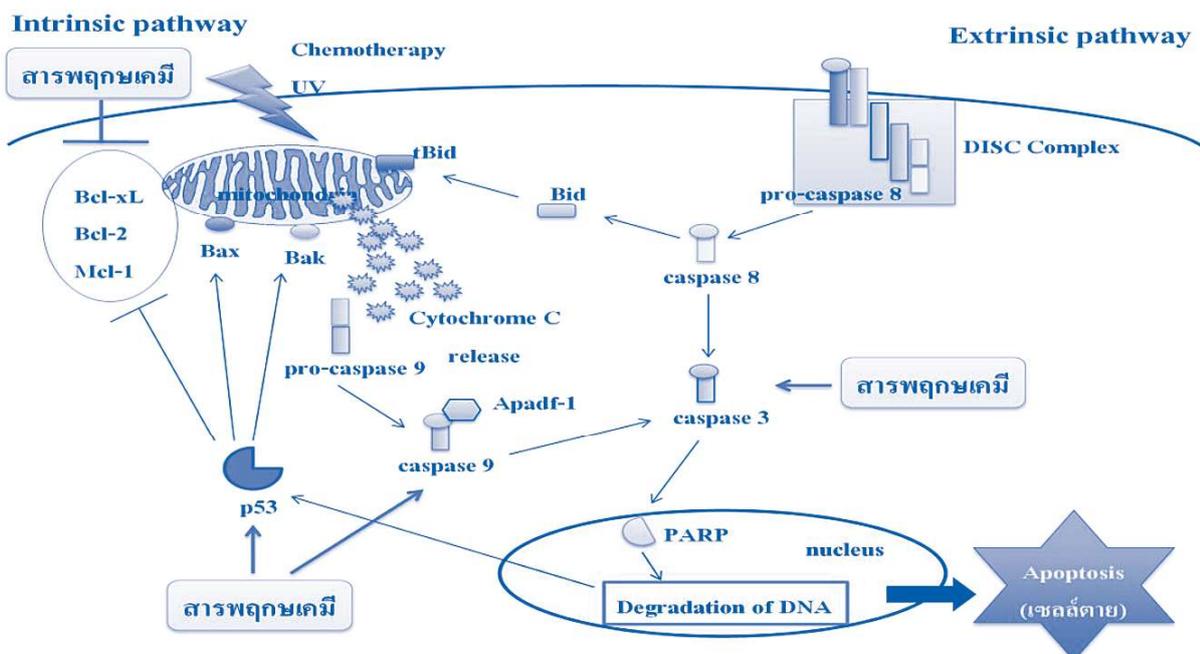
(cell cycle arrest) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบแอฟโพโทซิส และกลไกการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันของร่างกาย อย่างไรก็ตามสารพิษเคมีชนิดเดียวกันเมื่อใช้กับมะเร็งต่างชนิดกันอาจมีกลไกในการทำงานที่แตกต่างกันได้

เซลล์มะเร็งต่างจากเซลล์ปกติตรงที่มีการแบ่งตัวตลอดเวลา สารพิษเคมีหลายชนิดช่วยยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยไปยับยั้งวงจรชีวิตที่ตำแหน่งต่างๆ กัน สารพิษเคมีบางชนิดช่วยต้านเซลล์มะเร็งโดยทำให้เซลล์มะเร็งตายแบบแอฟโพโทซิส ผ่านการกระตุ้นการทำงานของยีนต้านมะเร็ง เช่น p53 ผ่านเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับวงจรชีวิตของมะเร็ง เช่น เอนไซม์กลุ่ม caspase ผ่านการกระตุ้นอนุมูลอิสระ เป็นต้น ก่อนที่จะกล่าวถึงสารพิษเคมีที่เกี่ยวข้องกับการต้านมะเร็งปากมดลูก จะกล่าวโดยสังเขปเกี่ยวกับวงจรชีวิตของเซลล์และการตายของเซลล์แบบแอฟโพโทซิสดังนี้

วงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle) มีความสำคัญในการถ่ายทอดพันธุกรรม แบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะพักและระยะแบ่งตัว ระยะแบ่งตัวประกอบด้วยช่วงก่อนที่จะมีการ

เพิ่มจำนวน DNA (interphase) ซึ่งจะมีช่วงเวลาย่อย ได้แก่ ช่วงที่ปริมาณ DNA เป็น 2n (Gap หรือ G1 phase) ช่วงที่มีการสังเคราะห์เพิ่มปริมาณ DNA (synthesis, S phase) และช่วงที่เซลล์สังเคราะห์โปรตีนเพื่อใช้ในการแบ่งตัว (G2 phase) และช่วงที่มีการแยกโครโมโซมออกเป็นสองชุด (mitosis, M) ถึงขณะนี้เซลล์จะมีปริมาณ DNA เป็น 2n แล้วเข้าสู่ระยะพัก (G0 phase)

การตายแบบแอฟโพโทซิสเกิดจากการส่งสัญญาณจากภายนอกเซลล์ (death-receptor-induced extrinsic pathway) และสัญญาณจากภายในเซลล์ (mitochondria apoptosis-mediated pathway) ต่อจากนั้นจะมีการกระตุ้นเอนไซม์อื่นๆ ที่สำคัญคือเอนไซม์กลุ่ม caspase ซึ่งมีสมบัติย่อยโปรตีน (protease) และมักจะถูกสังเคราะห์ขึ้นมาในรูปของเอนไซม์ที่ยังทำงานไม่ได้ (proenzyme) แต่เมื่อตัดพันธะเพปไทด์ที่ตำแหน่งเหมาะสมก็จะสามารถทำงานได้ caspase 3 เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เซลล์ตายแบบแอฟโพโทซิส ส่วน caspase 8 เป็นเอนไซม์ที่ช่วยกระตุ้นการทำงานของ caspase อื่นๆ (รูปที่ 2) เมื่อเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ร่างกายจะสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ไปกระตุ้นโปรตีน



รูปที่ 2 สารพิษเคมีกับการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบแอฟโพโทซิส (ดัดแปลงมาจาก Yuan CH และคณะ)⁽¹⁰⁾



p53 ซึ่งสร้างจากยีนต้านมะเร็ง p53 แล้วทำให้ไมโทคอนเดรียหลัง cytochrome c ออกมาผ่านทางช่อง mitochondria permeability transition pore ช่องดังกล่าวถูกควบคุมโดยโปรตีน 2 กลุ่ม กลุ่มแรกทำหน้าที่กระตุ้นการตายแบบแอฟโพโทซิส ได้แก่ โปรตีน Bax, Bad, Bid และ Bcl-XS กลุ่มที่สองทำหน้าที่ยับยั้งการตายแบบแอฟโพโทซิส ได้แก่ โปรตีน Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1 และ A1 หาก cytochrome c ถูกปล่อยออกมาจากช่องดังกล่าวก็จะไปกระตุ้น caspase 9 ให้เกิดการสร้างสารประกอบเชิงซ้อนกับโปรตีน apoptotic protease activation factor-1 สารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นนี้จะไปกระตุ้นเอนไซม์ caspase อื่นๆ ในที่สุด DNA จะถูกทำลายและเซลล์ตาย

เมื่อนำสารพฤษเคมีบางชนิดมาใช้กับเซลล์มะเร็ง จะไปกระตุ้นโปรตีน p53, caspase 3 และ 9 และไปยับยั้งโปรตีนในกลุ่มยับยั้งการตายแบบแอฟโพโทซิส เป็นผลช่วยให้เซลล์เกิดการตายได้ดีขึ้น จะเห็นได้ว่า เมื่อเซลล์ที่เป็นมะเร็งเกิดการตาย ย่อมไม่สามารถที่จะเจริญเติบโตเป็นเซลล์มะเร็งได้อีกต่อไป

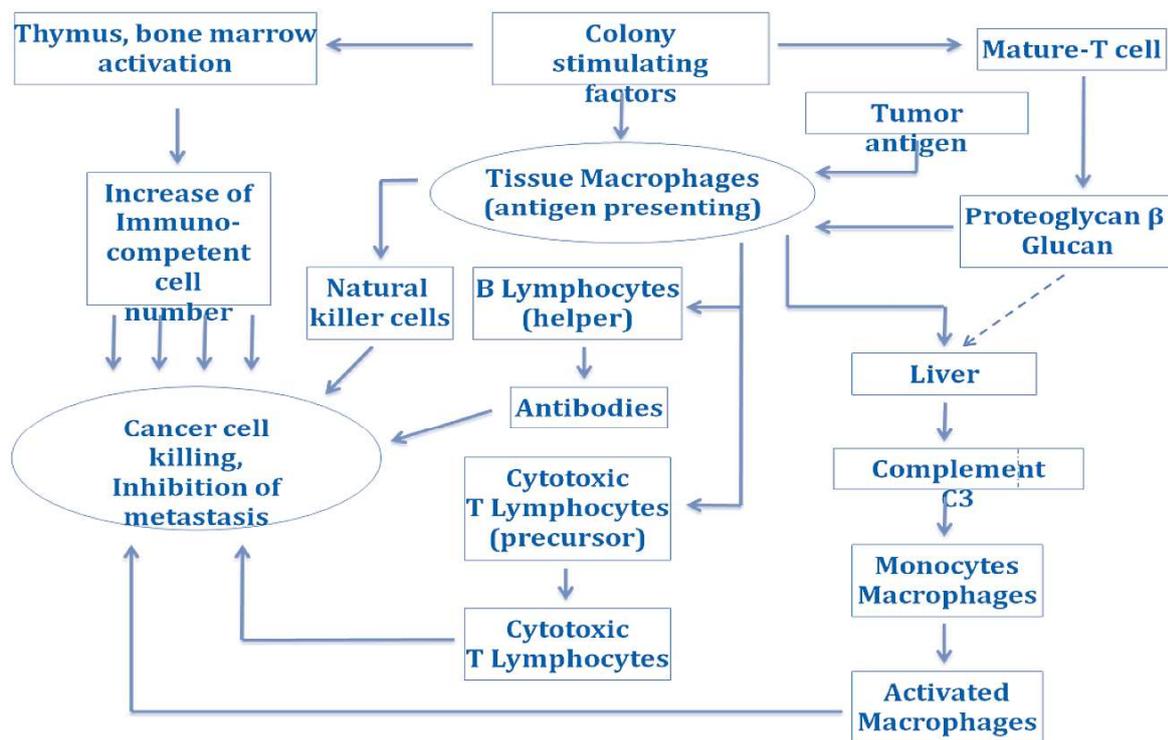
ภูมิปัญญาชาวบ้าน (folk medicine) เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ทำให้ให้นักวิทยาศาสตร์ศึกษาสารพฤษเคมีในเชิงลึกเพื่อให้ต้องคความรู้อย่างเป็นประโยชน์ในการรักษามะเร็ง ส่วนเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงที่นิยมนำมาศึกษาเกี่ยวกับสารพฤษเคมี เช่น HeLa, SiHa, CaSki, C33A เป็นต้น ตัวอย่างของสารพฤษเคมีที่มีศักยภาพในการต้านมะเร็งปากมดลูก ตัวอย่างเช่น สาร epigallocatechingallate ในชาเขียว ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ HeLa ได้ดีมาก พบว่าสารนี้ยับยั้ง G1 phase ลดศักยภาพไฟฟ้าที่เชื่อมไมโทคอนเดรีย เพิ่มการสร้าง reactive oxygen species เพิ่มการแสดงออกของยีน p53 เพิ่มอัตราส่วน Bax/Bcl-2 ปลดปล่อย cytochrome-c และตัด procaspase 3 และ 9 และ poly(ADP-ribose)-polymerase กระตุ้น ATM, upregulation p53 และ Bax, กระตุ้น caspase3 และและเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบแอฟโพโทซิส⁽¹¹⁾

สาร paclitaxel ยับยั้ง G2/M phase จึงช่วยยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ HeLa และ CaSki โดยที่ HeLa มีความไวต่อ paclitaxel มากกว่า CaSki⁽¹²⁾ การยับยั้งดังกล่าวทำให้การสร้าง spindle fiber ถูกยับยั้งไปด้วย ซึ่งในกรณีแบบนี้อาจมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากไปรบกวนการ

แบ่งตัวของเซลล์ปกติซึ่งต้องใช้ spindle fiber เช่นกัน สาร deoxydopodophyllotoxin นอกจากจะยับยั้ง G2/M phase แล้วยังทำให้เกิดแอฟโพโทซิสซึ่งสังเกตได้จากการแตกหักของ internucleosomal DNA และยังไม่ยับยั้ง tubulin polymerization⁽¹³⁾ สาร silymarin สกัดจากพืชจำพวก milk thistle ช่วยกวดการรุกราน (cell invasion) ของเซลล์ C33A และ wound-healing migration อย่างขึ้นกับความเข้มข้น (concentration-dependent manner) อย่างมีนัยสำคัญ และยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)⁽¹⁴⁾ สาร amentoflavone ที่สกัดจาก *Selaginella tamariscina* กระตุ้นการแสดงออกของ PPAR γ /PTEN เหนี่ยวนำการเกิดแอฟโพโทซิสโดยกวดการแสดงออกของยีน HPV E7 ยับยั้งวงจรชีวิตเซลล์ที่ G₁ phase ในเซลล์ SiHa และ CaSki⁽¹⁵⁾

สาร resveratrol ซึ่งพบมากในเมล็ดองุ่นแดง ยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งปากมดลูกโดย upregulation p21Cip1/WAF1, p53 และ Bax; down-regulation survivin, cyclin D1, cyclin E, Bcl-2, Bcl-xL และ cIAPs; และกระตุ้น caspases⁽¹⁶⁾ สาร oridonin เป็นสารไดเทอร์พีนอยด์ (diterpenoids) ที่สกัดมาจาก *Rabdosia rubescens* มีฤทธิ์กวดการเพิ่มจำนวนเซลล์และเหนี่ยวนำให้เกิดแอฟโพโทซิสในมะเร็งปากมดลูก⁽¹⁷⁾ ถั่วเหลืองมีสาร genistein ซึ่งจัดอยู่ในพฤษเคมีกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ยับยั้งการเจริญของเซลล์ HeLa และ CaSki⁽¹⁸⁾ สารสกัด pentacyclic triterpenediol จาก *Boswellia serrata* ทำให้เซลล์ HeLa และ SiHa ตายโดยการเหนี่ยวนำให้เกิดแอฟโพโทซิส⁽¹⁹⁾

โดยทั่วไปผู้ป่วยมะเร็งมักมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน สารพฤษเคมีช่วยปรับภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ทั้งแบบ cell-mediated immunity และแบบ humoral immunity โดยสารพฤษเคมีไปเพิ่มการตอบสนองของร่างกายโดยตรงต่อเซลล์มะเร็งคือ จะเพิ่มจำนวนและ/หรือ activator ของ effector cells หรือไปเพิ่มการหลั่ง mediators เช่น lymphokines จาก T cell (รูปที่ 3)⁽²⁰⁾ การรับประทานเห็ดบางชนิดจึงช่วยเสริมภูมิคุ้มกัน ตัวอย่างเช่น เห็ดชิตาเกะ (shitake) มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Lentinus edodes* มีสาร lentinan ซึ่งเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดบีตาไกลูแคน (beta1-3, beta1-6 D-glucan) น้ำหนักโมเลกุลสูง 400,000-1,000,000 ดาลตัน ช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ มีรายงานวิจัยว่าการให้ผู้ป่วยได้รับ



รูปที่ 3 สารพิษจากเห็ดกับการเสริมภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงมาจาก Chihara G และคณะ)⁽²⁰⁾

lentinan ก่อนรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี จะช่วยป้องกันมิให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง ส่วนเห็ดไมตาเกะ (maitake) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Grifola frondosa* มีปีศาจภูแคนในปริมาณสูง นอกจากนั้นยังมีฟอสโฟลิพิด นิวคลีโอไทด์และกรดไขมันไม่อิ่มตัว D-Fraction ซึ่งเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่สกัดได้จากเห็ดไมตาเกะเมื่อใช้รักษาเนื้องอกร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้ร้อยละ 45-80 ซึ่งดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด⁽²¹⁾

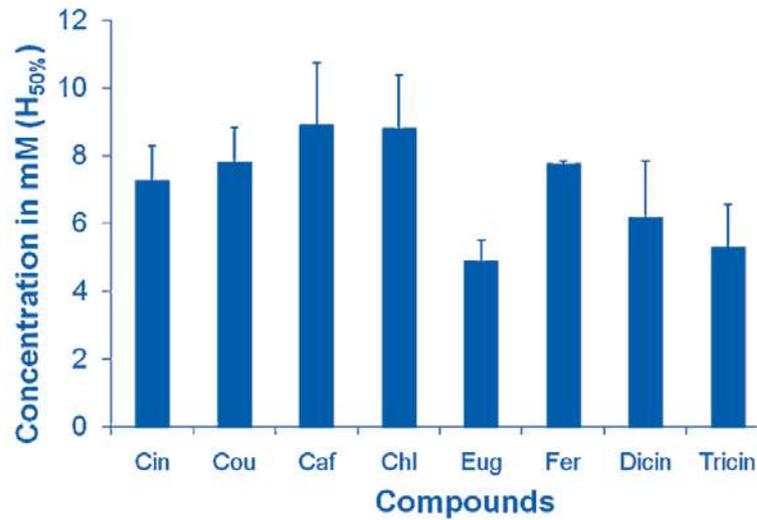
กรดไฟติก (inositol hexaphosphate, IP6) ในพืชตระกูลถั่วและรำของธัญพืชหลายชนิด ต้านโรคมะเร็งได้เป็นอย่างดี ในปี ค.ศ. 1992 มีการรับรองสิทธิบัตร การผสม IP6 กับ inositol IP6 จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและเป็นหนึ่งในสารประกอบต่อต้านมะเร็งซึ่งได้ผลดีที่สุดที่พบได้ในธรรมชาติ ส่วนแมนแนน (mannans) ช่วยต้านเนื้องอกได้ดี โดยเพิ่มจำนวนและความสามารถในการฆ่าของที ลิมโฟไซต์ (T Lymphocytes) เป็นส่วนใหญ่ นิยมนำไปของว่านหางจระเข้ (Aloe vera) มาสกัดเอาสารนี้⁽²²⁾

ถั่งเช่า (cordyceps) เป็น parasitic fungus ซึ่งชาวจีนนิยมใช้เป็นยาบำรุงกำลังและเสริมภูมิคุ้มกัน กระตุ้น

interleukin-8⁽²³⁾ สารที่สกัดได้จากถั่งเช่าคือ ergosterol peroxide⁽²⁴⁾ ถั่งเช่าเหนียวทำให้เกิดการตายแบบแพอพโทซิสของเซลล์ HeLa โดยมีผลต่อปริมาณโปรตีน Bcl2 ทำให้ cytochrome c ถูกปล่อยออกจากไมโทคอนเดรียมากขึ้น ไปกระตุ้น caspase 3 และ 9⁽²⁵⁾

สารพิษจากเห็ดกับการเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัดมะเร็งปากมดลูก

ในปัจจุบันได้มีผู้นำสารพิษจากเห็ดมาเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด หรือใช้ร่วมกับการฉายแสงรักษามะเร็งแล้วพบว่าได้ผลในการรักษาดีขึ้น ตัวอย่างเช่น เมื่อนำ ferulic acid มาใช้ร่วมกับการฉายแสงมาทดสอบกับเซลล์เพาะเลี้ยง HeLa และ ME-180 ตรวจพบระดับ reactive oxygen species ของเซลล์ดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พบ oxidative damage ของ DNA และตรวจพบ lipid peroxidative markers อีกด้วย⁽²⁶⁾ อีกตัวอย่างหนึ่งคือการใช้สารในกลุ่ม phenylpropanoids ร่วมกับยาเคมีบำบัด 5-fluorouracil (5-FU) กับเซลล์ HeLa พบว่าสาร eugenol เป็นพิษต่อเซลล์ HeLa มากที่สุด แต่มีความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดแดงน้อยสุด (haemolysis



รูปที่ 4 ปริมาณสารกลุ่ม phenylpropanoids ต่อความสามารถที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (Cin (Cinnamic acid), Cou (*p*-Coumaric acid), Caf (Caffeic acid), Chl (Chlorogenic acid), Eug (Eugenol), Fer (Ferulic acid), Dicin (3,4-Dimethoxycinnamic acid) และ Tricin (2,4,5-Trimethoxycinnamic acid)) (ดัดแปลงมาจาก Hemaiswarya S และคณะ)⁽²⁷⁾

activity) (รูปที่ 4) และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับยา 5-FU จะเหนี่ยวนำให้เกิดแอฟโพโทซิส⁽²⁷⁾

เมื่อนำ methyl jasmonate มาใช้ร่วมกับยา cisplatin, X หรือ alpha radiation ในเซลล์ SiHa, CaSki, HeLa และ C33A พบว่า alpha radiation และ methyl jasmonate เป็นสารที่มีศักยภาพในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์ดังกล่าวได้ และเมื่อใช้สาร methyl jasmonate ร่วมกับยา cisplatin และการฉายแสง X-ray จะยิ่งเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูก รวมทั้งปริมาณสารที่ต้องใช้ (effective dose) ก็ลดลง⁽²⁸⁾ อีกทั้งได้มีการนำ etoposide ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดร่วมกับยา cisplatin ทำการทดลองใน neuroblastoma cell lines พบว่า เมื่อให้ยา cisplatin ก่อนแล้วตามด้วย etoposide จะช่วยเสริมฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็ง แต่ในผลตรงข้ามเมื่อให้ etoposide ก่อน cisplatin กลับต้านฤทธิ์กัน ไม่มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็ง ซึ่งจะมีประโยชน์ในอนาคตเมื่อใช้ยาตัวอื่นที่เป็นยาประเภท platinum-DNA cross-links เช่นเดียวกับยา cisplatin เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็งให้ดีขึ้น⁽²⁹⁾

น้ำลูกยอ (*Morinda Citrifolia*) มีสารต้านอนุมูลอิสระ⁽³⁰⁾ เมื่อใช้ร่วมกับยา cisplatin จะมีผลยับยั้งเซลล์ HeLa และ SiHa โดยทำให้เซลล์ตายแบบแอฟโพโทซิสผ่านทางโปรตีน caspase 9 และ 3 กระตุ้นโปรตีน p53 และ Bax⁽³¹⁾ ส่วนสารที่ได้จากใบชา ได้แก่ epigallocatechingallate และ theaflavins เมื่อใช้ร่วมกับยา cisplatin นำไปทดสอบกับเซลล์ HeLa และ SiHa พบว่าจะช่วยเสริมฤทธิ์ยา cisplatin ในการยับยั้งการเจริญเติบโตและการตายของเซลล์มะเร็งได้และการใช้สารเหล่านี้ร่วมกันจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการตายของเซลล์ถึง 4 เท่าและต้องใช้เวลาเป็นจำนวน 3 ครั้งจึงจะมีประสิทธิภาพสูงสุด⁽³⁰⁾

สรุป

สารพฤกษเคมีเป็นสารที่นักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษาเพื่อให้นำไปประยุกต์ใช้กับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ปัจจุบันการวิจัยส่วนใหญ่ยังอยู่ในขั้นของการทดสอบในห้องปฏิบัติการกับเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งปากมดลูกชนิดต่างๆ อย่างไรก็ตามรายงานวิจัยจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงศักยภาพ

ของสารเหล่านี้ทั้งที่ใช้แบบเดี่ยวหรือใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด แต่ควรให้ความสำคัญทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกายทั้งผลทางด้านชีวเคมี

และสรีรวิทยาของยา กลไกที่ทำให้เกิดผลทั้งด้านที่พึงประสงค์คือฤทธิ์ในการรักษา และผลที่ไม่พึงประสงค์คืออาการข้างเคียงและพิษของยา เมื่อมีการนำสารเหล่านี้มาใช้ในการรักษามะเร็งอย่างจริงจัง

เอกสารอ้างอิง

1. Anne K, Lucinda B, Chris G, Bruce A. Cervical screening, high-grade squamous lesions, and cervical cancer in illicit drug users. *Cancer Causes Control* 2013;24:1449-57.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Jacques Ferlay M, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
3. จตุพล ศรีสมบุญ. มะเร็งปากมดลูก: Cervical Cancer. 2010 [updated 13 November 2010]; Available from: http://www.med.cmu.ac.th/dept/obgyn/2011/index.php?option=com_content&view=article&id=376:cervical-cancer&catid=40&Itemid=482.
4. จตุพล ศรีสมบุญ. ฮิวแมนแพปพิลโลมาไวรัส และมะเร็งปากมดลูก. กรุงเทพฯ: บริษัททิมส์ (ประเทศไทย) จำกัด; 2549.
5. Munoz N, Castellsague, Gonzalez Bd, Gisman. L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:1-10.
6. Chaturvedi AK. Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. *J Adolesc Health* 2010;46:S20-6.
7. Wattenberg LW. Chemoprophylaxis of Carcinogenesis: A Review. *Cancer Res* 1966;26:1520-6.
8. Domenico FD, Foppoli C, Coccia R, a MP. Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1822:737-47.
9. Shu L, Cheung K-L, Khor TO, Chen C, Kong A-N. Phytochemicals: cancer chemoprevention and suppression of tumor onset and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:483-502.
10. Yuan CH, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Modulation of apoptotic pathways by human papillomaviruses (HPV): mechanisms and implications for therapy. *Viruses* 2012;4:3831-50.
11. Singh M, Singh R, Bhui K, Tyagi S, Mahmood Z, Shukla Y. Tea polyphenols induce apoptosis through mitochondrial pathway and by inhibiting nuclear factor-kappa b and akt activation in human cervical cancer cells. *Oncol Res* 2011;19:245-57.
12. Yim EK, Tong SY, Ho EM, Bae JH, Um SJ, Park JS. Anticancer effects on tacc3 by treatment of paclitaxel in HPV-18 positive cervical carcinoma cells. *Oncol Rep* 2009;21:549-57.
13. Shin SY, Yong Y, Kim CG, Lee YH, Lim Y. Deoxypodophyllotoxin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Cancer Lett* 2010;287:231-9.
14. Yu HC, Chen LJ, Cheng KC, Li YX, Yeh CH, Cheng JT. Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog. *Phytother Res* 2012;26:709-15.
15. Kim H, Kang JW, Kim JH, Lee DH, Kim MS, Yang Y, et al. The biflavonoid amentoflavone induces apoptosis via suppressing E7 expression, cell cycle arrest at sub-G1 phase, and mitochondria-emanated intrinsic pathways in human cervical cancer cells. *J Med Food* 2011;14:808-16.
16. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer, preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004;24:2783-840.



17. Hu HZ, Yang YB, Xu XD, Shen HW, Shu YM, Ren Z, et al. Oridonin induces apoptosis via pi3k/akt pathway in cervical carcinoma HeLa cell line. *Pharmacol Sin* 2007;28:1819-26.
18. Kim MJ, Lee TH, Kim SH, Choi YJ, Heo J, Kim YH. Triptolide inactivates akt and induces caspase-dependent death in cervical cancer cells via the mitochondrial pathway. *Int J Oncol* 2010;37:1177-85.
19. Bhushan S, Malik F, Kumar A, Isher HK, Kaur IP, Taneja SC, et al. Activation of p53/p21/puma alliance and disruption of pi-3/akt in multimodal targeting of apoptotic signaling cascades in cervical cancer cells by a pentacyclic triterpenediol from *Boswellia serrata*. *Mol Carcinog* 2009;48:1093-108
20. Chihara G, Hamuro J, Maeda Y, Shiio T, Suga T, Takasuka N, et al. Antitumor and metastasis-inhibitory activities of lentinan as an immunomodulator: an overview. *Cancer Detect Prev Suppl* 1987;1:423-43.
21. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern Med Rev* 2000; 5: 4-27.
22. Kumar S, Gupta P, Sharma S, Kumar D. A review on immunostimulatory plants. *J Clin Integr Med* 2011; 9:117-28.
23. Han JY, Im J, Choi JN, Lee CH, Park HJ, Park DK, et al. Induction of IL-8 expression by *Cordyceps militaris* grown on germinated soybeans through lipid rafts formation and signaling pathways via ERK and JNK in A549 cells. *J Ethnopharmacol* 2010;127:55-61.
24. Nama KS, Job YS, Kimb YH, Hyunc JW, Kima HW. Cytotoxic activities of acetoxyscirpenediol and ergosterol peroxide from *Paecilomyces tenuipes*. *Life Sci* 2001;69:229-37.
25. Kima HG, Songb H, Yoona DH, Songc B-W, Parka SM, Gi Ho Sungd, et al. *Cordyceps pruinosa* extracts induce apoptosis of HeLa cells by a caspase dependent pathway. *J Ethnopharmacol* 2010;128:342-51.
26. Karthikeyan S, Kanimozhi G, Prasad NR, Mahalakshmi R. Radiosensitizing effect of ferulic acid on human cervical carcinoma cells in vitro. *Toxicol In Vitro* 2011;25:1366-75.
27. Hemaiswarya S, Doble M. Combination of phenylpropanoids with 5-fluorouracil as anti-cancer agents against human cervical cancer (HeLa) cell line. *Phytomedicine* 2013;20:151-8.
28. Milrot E, Jackman A, Flescher E, Gonen P, Kelson I, Keisari Y, et al. Enhanced killing of cervical cancer cells by combinations of methyl jasmonate with cisplatin, X or alpha radiation. *Invest New Drugs* 2013;31: 333-44.
29. Meczes E, Pearson A, Austin C, Tilby M. Schedule-dependent response of neuroblastoma cell lines to combinations of etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 2002;86:485-9.
30. Zin ZM, Abdul-Hamid A, Osman A. Antioxidative activity of extracts from Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) root, fruit and leaf. *Food Chem* 2002;78:227-31
31. Gupta RK, Banerjee A, Pathak S, Sharma C, Singh N. Induction of Mitochondrial-Mediated Apoptosis by *Morinda Citrifolia* (Noni) in Human Cervical Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:237-42.
32. Singh M, Bhui K, Singh R, Shukla Y. Tea polyphenols enhance cisplatin chemosensitivity in cervical cancer cells via induction of apoptosis. *Life Sci* 2013;93:7-16.



Therapeutic Potential of Phytochemicals for Cervical Cancer

Koraneekit A¹, Daduang J^{1,2}, Boonsiri P³

¹ Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

² Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

Abstract

Cervical cancer is one of major health problems in Thailand. Standard method for treatment of cervical cancer such as radiation and chemotherapy may have side effect to the patients. Many studies reported about using phytochemicals to enhance chemotherapeutic drug action, to reduce side effect and drug resistance. Phytochemicals have anti-inflammation and antioxidant activities which may associate with anticancer property. They can inhibit carcinogenesis including inhibit cell proliferation and angiogenesis, induce apoptosis and cell morphology. In future, application of phytochemicals may lead to a novel cancer treatment which has benefit to patients.

Keywords: phytochemicals, anticancer, cervical cancer

Corresponding Author: Daduang J.

Department of Medical Technology, Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

E-mail: jurpoo@kku.ac.th