

# การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้มะนาวผง และขมิ้นชันแคปซูล กับการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง กระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม

อุกฤษฏ์ วยัคฆานนท์ \*

จุลินทร์ โอบานูรักษ์ \* วิภาวี กิตติโกวิท \*\*

สุภาภรณ์ ปิติพร \*\*\* สุขาดา ไชยสวัสดิ์ \*\*\*\*

ชาญชัย บุญหล้า \*\*\*\* ปิยะรัตน์ โตสุขโหวงศ์ \*\*\*\*

**Wayakkanont U, Opanuraks J, Kittikowit W, Pitiporn S, Chaisawasdi S, Boonla C, Tosukhowong P. Efficacy of combined treatment between lime powder and curcumin supplementation on reduction of superficial bladder cancer recurrence : A preliminary randomized controlled trial. Chula Med J 2009 May – Jun; 53(3): 199 - 214**

- Objective** : *To study whether combined treatment of lime powder and curcumin capsule is capable of reducing recurrence rate in patients with superficial bladder cancer who have undertaken transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT).*
- Design** : *Randomized double blind placebo controlled trial*
- Setting** : *King Chulalongkorn Memorial Hospital, an 1,500 – bed tertiary care center*
- Research Methodology** : *A total of 20 patients with superficial bladder cancer were recruited. The patients were randomly double blind allocated into two treatment arms; the treatment group who received capsules that contained combination of lime powder and curcumin (n=12, mean age 65.58±13.37 years), and the placebo group who received lactose (lactose, n=8, mean age 75.87±5.98 years) groups. The trial was conducted for 6 months. Gross recurrence of the tumor was monitored by cystoscope at months 3, 6, 9 and 12 after TUR-BT.*

\* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\* โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดปราจีนบุรี

\*\* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Results** : *Patients treated with lime powder and curcumin had significantly decrease in the total numbers of recurrence patients as well as recurrent tumors, whereas the placebo group did not show the same result. Kaplan-Meier plot showed that patients obtained the combined regimen (HR = 0.24 ,95%CI: 0.04-1.33) had longer recurrence-free period longer than those who received placebo (HR = 1.00).*
- Conclusion** : *Our preliminary data support the suggestion that daily consumption of capsules containing lime powder and curcumin is beneficial in reducing the probability of bladder cancer relapse. It could be used as chemopreventive for preventing the recurrence of superficial bladder cancer. However, a larger clinical trial is required to validate our data prior to implementation.*
- Keywords** : *Superficial Bladder Cancer Recurrence, Curcumin capsule, Lime powder.*

Reprint request : Wayakkanont U. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 5, 2009.

อุกฤษฏ์ วยัคฆานนท์, จุลินทร์ โอบานุรักษ์, วิภาวี กิตติโกวิท, สุภาภรณ์ ปิติพร, สุขาดา ไชยสวัสดิ์, ชาญชัย บุญหล้า, ปิยะรัตน์ โตสุขวงศ์. การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ มะนาวผงและขมิ้นชันแคปซูลกับการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2552 พ.ศ. - ม.ย. ; 53(3): 199 - 214

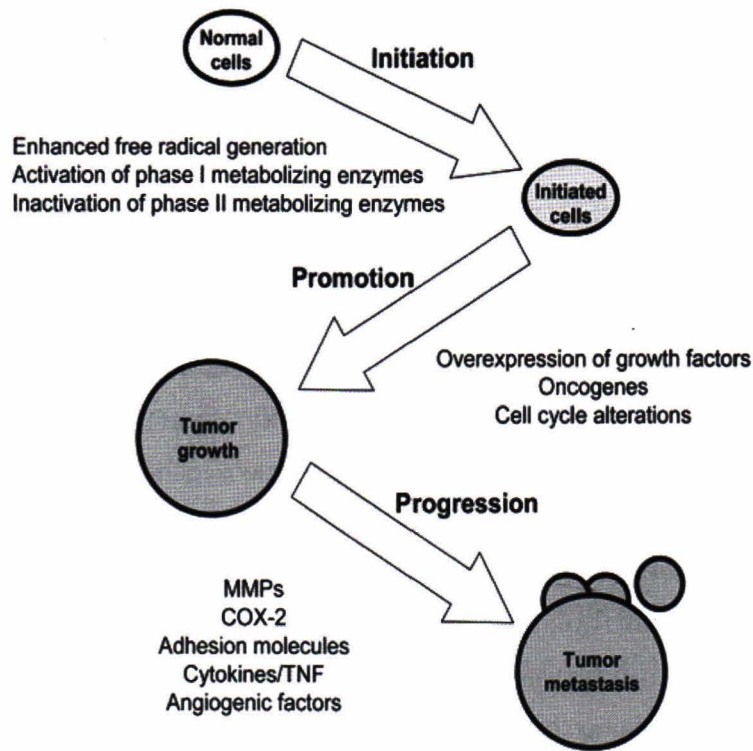
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลของมะนาวผงและขมิ้นชันแคปซูลต่อการลดลงของการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยวิธีการขูดเนื้อมะเร็ง
- รูปแบบการศึกษา** : การศึกษาทดลองทางคลินิกแบบปกปิดสองฝ่าย โดยการสุ่มร่วมกับยาหลอก
- สถานที่ทำวิจัย** : โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ
- วิธีการศึกษา** : ผู้ป่วย 20 ราย ได้รับการวินิจฉัยยืนยันจากผลพยาธิวิทยาแล้วว่าเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม โดยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาจริงเป็นมะนาวผงและขมิ้นชันแคปซูล จำนวน 12 คน อายุเฉลี่ย 65.58 ปี และยาหลอก จำนวน 8 คน อายุเฉลี่ย 75.87 ปี เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยจะประเมินการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งด้วยการส่งกล้องกระเพาะปัสสาวะที่ระยะเวลา 3 , 6 , 9 และ 12 เดือน หลังการเข้ารักษาโดยวิธีขูดเนื้อมะเร็ง
- ผลการศึกษา** : ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจริง พบว่าจำนวนผู้ป่วยและจำนวนเนื้อออกมะเร็งกระเพาะปัสสาวะมีความแตกต่างกันโดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับในกลุ่มยาหลอกกลับไม่พบความแตกต่างทางสถิติในการลดลงของจำนวนเนื้อออก นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier survival curve พบว่ากลุ่มยาจริง (HR = 0.24 ,95%CI: 0.04 - 1.33) มีสัดส่วนของการไม่เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะซ้ำมากกว่ากลุ่มยาหลอก (HR = 1)
- สรุป** : จากผลการศึกษาเบื้องต้นนี้แสดงว่าการใช้ขมิ้นชันแคปซูลร่วมกับมะนาวผงสามารถช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยสารเคมีในขมิ้นชันและมะนาวผงมีคุณสมบัติเป็นสารเคมีป้องกันสำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดที่ไม่ลุกลามได้ ดังนั้นถ้ามีการขยายผลการศึกษาทางคลินิกด้วยการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น จะช่วยยืนยันข้อมูลนี้เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อ ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้ต่อไป
- คำสำคัญ** : การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม, ขมิ้นชันแคปซูล, มะนาวผง

โรคมะเร็งเป็นโรคที่เป็นสาเหตุการตายมากเป็นอันดับ 1 ของคนไทยในปี พ.ศ. 2547 และมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ที่มีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นมากในปีพ.ศ. 2551<sup>(1)</sup> จากข้อมูลของ Ferlay J และ คณะ ในปี 2002<sup>(2)</sup> ได้จัดลำดับรายงานอุบัติการณ์และการตายจากโรคมะเร็งในประเทศไทยจากมากไปน้อย พบว่ามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) เป็นอันดับที่ 9 สำหรับสถิติผู้ป่วยที่เข้ารักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยวิธีขูดเนื้อมะเร็ง (transurethral resection of bladder tumor: TUR-BT) โดยหน่วยโรคทางเดินปัสสาวะ ภาควิชาศัลยกรรม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2546 - 2547 มีสูงถึง 97 ราย ยังพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่พบเป็นชนิด urothelial carcinoma (UC) หรือที่เดิมเรียกว่า transitional cell carcinoma (TCC) ดังนั้นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจัดเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในผู้สูงอายุของประเทศไทย ซึ่งมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrence rate) สูงถึงร้อยละ 45-61 โดยเฉพาะถ้าเป็นมะเร็งชนิด superficial TCC โอกาสกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 80 ภายในระยะเวลา 5 ปี เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะไม่มีอาการผิดปกติอย่างอื่น ยกเว้นการพบปัสสาวะปนเลือด โดยไม่มีอาการเจ็บปวด ทำให้การตรวจพบมะเร็งชนิดนี้ล่าช้า<sup>(3)</sup> และผู้ป่วยร้อยละ 20 - 30 พบว่ามีการลุกลามเข้าสู่ชั้นกล้ามเนื้อของกระเพาะปัสสาวะ (invasive type TCC) แล้วเมื่อแรกวินิจฉัย จากการสำรวจในปี 2002 - 2004 พบว่าประชากรชาวสหรัฐอเมริกาเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิด UC ถึงร้อยละ 2.35<sup>(4)</sup> มะเร็งชนิดนี้พบบ่อยในชายมากกว่าหญิง 3-4 เท่า<sup>(5)</sup> โดยมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ส่วนมากพบในช่วงอายุระหว่าง 65 - 84 ปี<sup>(6)</sup>

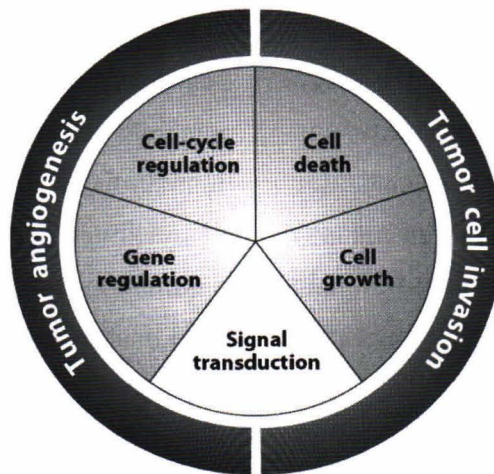
เนื่องจากมะเร็งส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการเหนี่ยวนำด้วยสารเคมีที่ได้รับสารเคมีเหล่านั้นอาจอยู่ในอาหารที่บริโภคซึ่งมีการปนเปื้อนของสารหรือได้จากสิ่งแวดล้อม สารเคมีที่เข้าสู่ร่างกายอาจเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis) ได้โดยตรง เช่น สารหนู โยหิน และสารกัมมันตรังสี เป็นต้น แต่สารบางกลุ่มเป็นสารก่อมะเร็งที่ยังไม่มีฤทธิ์ (procarcinogen) ซึ่งจะถูก

เปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีให้อยู่ในรูปที่ว่องไวหรือเป็นสารมีฤทธิ์ (reactive metabolite) แล้วจะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลต่างๆ ในร่างกาย โดยอาศัยกลุ่มเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา (drug metabolizing enzymes) ที่สำคัญคือ cytochrome P450 (CYP)<sup>(7)</sup> กระบวนการเกิดมะเร็งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีความซับซ้อนมาก ประกอบด้วย 3 ระยะ ได้แก่ ระยะเริ่มต้นหรือระยะก่อตัว (Initiation) ระยะส่งเสริม (Promotion) และระยะก้าวหน้า (Progression) โดยมีระยะเวลาของการเกิดในแต่ละระยะของแต่ละบุคคลแตกต่างกัน ซึ่งแต่ละระยะมีกลไกการตอบสนองของเซลล์ในระดับโมเลกุลที่แตกต่างกันทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสมดุลเมแทบอลิซึมของสารชีวเคมีต่าง ๆ เช่น เกิดอนุมูลอิสระที่ว่องไว การผลิต growth factors และ cytokines ที่มากเกินไปเพื่อตอบสนองต่อเซลล์มะเร็ง ซึ่งจะลุกลาม (invasion) และแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ (metastasis)<sup>(8)</sup> ดังรูปที่ 1

Mitra and Cote<sup>(9)</sup> ได้เสนอว่ากระบวนการภายในเซลล์ที่ทำให้เกิดเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจากสารก่อมะเร็งจากภายนอกเซลล์ จะเกี่ยวข้องกับกลไกที่ควบคุมกระบวนการภายในเซลล์ 5 กระบวนการ เมื่อร่างกายได้รับสารเคมีหรือสารก่อมะเร็งมากจะส่งเสริมให้เซลล์มีสารพันธุกรรมที่ผิดปกติหรือเกิดมิวเตชันจนเซลล์ไม่สามารถซ่อมแซมด้วยระบบเอนไซม์ซ่อมแซม DNA ที่ได้รับภัยอันตรายให้กลับสู่สภาพปกติได้ หรือเมื่อร่างกายได้รับสารก่อมะเร็งบางชนิดที่ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการอักเสบ และเมื่อเซลล์มีความผิดปกติมากขึ้นอาจนำไปสู่การสูญเสียการควบคุมภายในเซลล์ ได้แก่ การควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ (cell - cycle regulation), การตายของเซลล์ (cell death), การเติบโตของเซลล์ (cell growth), การถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction) และการควบคุมการทำงานของยีน (gene regulation) ทำให้เซลล์แบ่งตัวมากเกินไปรูปร่างของเซลล์และทำให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อผิดปกติ (Tumorigenesis) รวมทั้งยังส่งผลโดยตรงต่อการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) เป็นจำนวนมาก เมื่อมีการลุกลามเข้าสู่ชั้นกล้ามเนื้อของมะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1. ลำดับของขั้นตอนการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis process) (Ramos S, 2008)



รูปที่ 2. แสดงกลไกของกระบวนการภายในเซลล์ที่ทำให้เกิดเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยสารก่อมะเร็งจากภายนอกเซลล์ แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม และนำไปสู่การสูญเสียการควบคุมภายในเซลล์ (Mitra AP and Cote R, 2009)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ (strong risk factor) ที่ได้รับการยืนยันว่าทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ คือ การสูบบุหรี่ โดยคนสูบบุหรี่ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งกว่าในคนไม่สูบบุหรี่ 2 - 4 เท่า ซึ่งอัตราเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามจำนวนบุหรี่และระยะเวลาที่สูบบุหรี่<sup>(10)</sup> เนื่องจากในบุหรี่มีสาร aromatic amines และสารก่อมะเร็งอื่น ๆ จำนวนมาก<sup>(11)</sup> รวมทั้งยังมีรายงานว่าการได้รับสารหนู (arsenic) ในน้ำดื่มและอาหารทะเลบางชนิด<sup>(12)</sup> การทำงานในโรงงานผลิตสี<sup>(13)</sup> และยาง<sup>(14)</sup> รวมถึงการอักเสบเรื้อรังของผู้ป่วยโรคนี้จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเช่นกัน<sup>(13)</sup>

ความชุกของโรคมะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้นขึ้นทั่วทุกภูมิภาคของโรคและในประเทศไทย ทำให้มีแนวความคิดในการพัฒนาสารออกฤทธิ์ต้านการเกิดมะเร็งโดยใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เคมีป้องกัน (cancer chemoprevention) ที่พบในพืชสมุนไพรเป็นจำนวนมาก มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและอย่างมีระบบทางวิทยาศาสตร์ในปัจจุบันซึ่งเป็นการใช้วิธีทางเภสัชวิทยาเพื่อที่จะหยุดยั้งกระบวนการก่อมะเร็งต่อเซลล์ปกติ หรือทำให้เซลล์ผิดปกติหวนกลับมาเป็นปกติ หรือตายไป (apoptosis) ก่อนเซลล์มะเร็งจะบุกรุกและแพร่กระจายออกไป การศึกษาถึงประสิทธิผลและองค์ความรู้เกี่ยวกับยาเคมีป้องกันมะเร็งมักมาจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (experimental animals) และเซลล์เพาะเลี้ยง (cell culture model) ที่เป็นแบบจำลองของมะเร็งชนิดต่าง ๆ เมื่อได้ผลว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็งแล้วจึงนำมาใช้ในมนุษย์ (clinical trial) ที่มีกลุ่มตัวอย่างเหมาะสมต่อไป

การออกฤทธิ์ของยาเคมีป้องกันอาจเป็นชนิดที่ยับยั้งการสร้างสารก่อมะเร็ง (Blocking agents) หรือเป็นชนิดที่ยับยั้งการพัฒนาเซลล์มะเร็ง (Suppressing agents)<sup>(15)</sup> ซึ่งยาเคมีที่พบยับยั้งการสร้างสารก่อมะเร็งมีหลายแบบ เช่น ยับยั้งเอนไซม์ที่สร้างอนุมูลอิสระที่ว่องไวที่สร้างขึ้นโดยเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 1 (phase I enzyme)<sup>(7,16,17)</sup> หรือเห็นยวนำให้เพิ่มการทำลายฤทธิ์หรือลดความว่องไวต่อปฏิกิริยาของสารก่อมะเร็ง

ด้วยเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 2 (phase II enzyme) ทำให้สามารถกำจัดฤทธิ์ (detoxification) ของสารหรืออนุมูลว่องไวปฏิกิริยาให้หมดฤทธิ์ และช่วยให้มีการขับออกจากร่างกาย รวมทั้งเร่งทำลายฤทธิ์ของอนุมูลอิสระโดยเอนไซม์ระบบต้านอนุมูลอิสระ เช่น เอนไซม์ต่อต้านออกซิเดชัน (antioxidant enzyme)<sup>(15,18)</sup>

ส่วนในยายับยั้งการพัฒนาเซลล์มะเร็งซึ่งเป็นการยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะ promotion และ progression ได้มีการศึกษากันหลายวิธี เช่น การยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase (COX) โดยเฉพาะ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เพิ่มการทำงาน ด้วยสัญญาณจากสารก่อมะเร็ง ทั้งในภาวะอักเสบ และภาวะที่มีการบาดเจ็บของเซลล์ต่าง ๆ ได้<sup>(19)</sup> รวมทั้งการยับยั้งการกระตุ้น activator protein-1 (AP-1) และ nuclear factor-kappa B (NF-κB) ที่เป็น transcription factor ในกระบวนการส่งสัญญาณของสารก่อมะเร็ง<sup>(20)</sup>

ขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn.) เป็นพืชสมุนไพรที่มีสารเคมีที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายมากมาย นอกจากจะมีโฟเลต (folate) เหล็ก แร่ วิตามินหลายชนิดแล้วยังมีสารเคมีที่สำคัญมากคือ Curcumin ร้อยละ 77, Demethoxycurcumin ร้อยละ 17 และ Bisdemethoxycurcumin ร้อยละ 3 เป็นองค์ประกอบ<sup>(21)</sup> จากสารเคมีหลายชนิดดังกล่าว ทำให้มีการนำขมิ้นมาศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา พบว่าสามารถต่อต้านมะเร็งได้หลายชนิด โดยเฉพาะ curcumin สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง (malignant cell) ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) รวมทั้งทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะในหนู (bladder cancer)<sup>(22)</sup> และยังมีรายงานว่า curcumin สามารถลดและควบคุมการทำงานของเอนไซม์ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการก่อมะเร็ง<sup>(23)</sup> และต้านการอักเสบโดยยับยั้งการทำงานของ COX-2<sup>(19)</sup> นอกจากนี้ curcumin สามารถกระตุ้นเพิ่มการแสดงออกและการทำงานของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 2 และเอนไซม์ต้านออกซิเดชัน<sup>(15)</sup>

มะนาว (Lime, *Citrus aurantifolia*) เป็นพืชตระกูลส้ม มีกรดซิตริกสูง มีองค์ประกอบที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีคุณค่าหลายชนิด โดยเฉพาะสารต้านอนุมูลอิสระชนิดละลายน้ำ เช่น วิตามินซี ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ยังมีวิตามินอี ซีลีเนียม และโฟเลตเป็นองค์ประกอบอยู่เล็กน้อย ซึ่งมีรายงานว่าสารฟลาโวนอยด์ในมะนาว เช่น quercetin และ rutin สามารถกระตุ้นเพิ่มการแสดงออกและการทำงานของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ II และเอนไซม์ต้านออกซิเดชัน ยังพบว่า วิตามินอี และ quercetin ในมะนาว สามารถยับยั้งการแสดงออกของ COX-2 และมีผลลดการอักเสบ<sup>(15, 24)</sup> ได้เช่นเดียวกับ curcumin ในขมิ้นชัน รวมทั้งรายงานว่าโฟเลตมีบทบาทยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) ในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer cell lines) เซลล์แบ่งตัว เกิดการพัฒนาของเซลล์ การสร้างหลอดเลือดใหม่ และการบุกรุกเซลล์ข้างเคียง<sup>(25)</sup> นอกจากนี้จากรายงานการเสริมมะนาวผงให้กลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจของปิยะรัตน์และคณะ<sup>(26)</sup> พบว่ามีผลฟื้นฟูสมรรถภาพการทำงานของไต ลดความเครียดจากออกซิเดชันและป้องกันการทำลายเซลล์บุท่อไตได้ และจากผลการวิเคราะห์องค์ประกอบที่สำคัญในมะนาวที่มีทั้งสารฟลาโวนอยด์และเกลือแร่หลายชนิด รวมทั้งยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงมาก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในการควบคุมความเป็นกรด-ด่างของเซลล์ในร่างกายและสามารถยับยั้งการเกิดเนื้องอก ซึ่งการอักเสบเรื้อรังของผู้ป่วยโรคหัวใจก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ<sup>(12)</sup>

แม้ว่ามีการศึกษากันมากเกี่ยวกับบทบาทของขมิ้นชันต่อการป้องกันและรักษามะเร็ง แต่การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะยังมีน้อย และจากคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นแสดงว่าขมิ้นชัน และมะนาว น่าจะมีคุณสมบัติของการเป็นสารป้องกันการก่อมะเร็ง (chemopreventive agent) และสารเคมีบำบัด (chemotherapy agent) สำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้ใช้ขมิ้นชันแคปซูลกับมะนาวผงร่วมกันเพื่อเป็นสารเคมีบำบัด (combination treatment) เพิ่มเติม เพื่อเป็นแนวทางของการใช้ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและอาจลด

อัตราการกลับเป็นซ้ำมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามได้

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของมะนาวผงและขมิ้นชันแคปซูลต่อการลดลงของการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยวิธีการขูดเนื้อมะเร็ง

### สมมติฐานการวิจัย

การเสริมขมิ้นชันร่วมกับมะนาวผงเข้ากับการรักษาจึงน่าจะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามได้

### วิธีการทำวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

ผู้เข้าร่วมโครงการประกอบด้วยผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่หน่วยโรคทางเดินปัสสาวะ ภาควิชาศัลยกรรม คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีคุณสมบัติดังนี้

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยการทำ Cystoscopy
2. ได้รับการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยการผ่าตัด และผลพยาธิวิทยาเป็น Superficial Bladder Cancer

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

ผู้เข้าร่วมโครงการจะถูกคัดกรองออกจากการศึกษาหากมีสภาวะดังต่อไปนี้

1. แพ้มะนาวผง หรือขมิ้นชัน หรือสารที่เป็นส่วนประกอบ
2. ไม่สามารถติดตามการรักษาได้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน
3. มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการฉายแสงหรือเคมีบำบัดเพิ่มเติม

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อแพทย์ได้อธิบายโครงการทั้งหมดให้ผู้เข้าร่วมโครงการ จากนั้นผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ได้ลงชื่อยินยอมแล้ว แพทย์ผู้วิจัย จะทำการสุ่มผู้เข้าร่วมโครงการ โดยอาศัยวิธี Simple randomization เพื่อแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการตามระยะของโรค (non-invasive หรือ invasive) ออกเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับยาโดยการรับประทานหนึ่งในสองแบบ โดยที่ผู้วิจัยไม่ทราบว่ายาคือให้เป็นยาจริงหรือยาหลอก (double-blinded randomized control trial) โดยยาหลอกมะนาว คือ น้ำตาลแลคโตส 5 กรัม/ซอง และยาจริงคือ มะนาวผง 5 กรัม/ซอง ซึ่งผลิตที่มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีเจ้าคุณทหารธนบุรี ส่วนยาหลอกขมิ้นคือ น้ำตาลแลคโตส 250 มิลลิกรัม/แคปซูล และยาจริงคือขมิ้นชัน 250 มิลลิกรัม/แคปซูล ซึ่งผลิตที่โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร์ โดยแต่ละกลุ่มจะได้ยาดังต่อไปนี้

**กลุ่ม Control** ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับยาหลอก (placebo) ทั้ง 2 ชนิด เป็นเวลาติดต่อกัน 6 เดือน

**กลุ่ม Trial** ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับมะนาวผง และขมิ้นชัน เป็นเวลาติดต่อกัน 6 เดือน ผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการนัดเพื่อตรวจติดตามการรักษาตามปกติ โดยในการนัดที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือนหลังได้รับยา

### การเก็บรวบรวมข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล

การพบกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกหลังจากเข้าโครงการวิจัยจะวินิจฉัยจากการตรวจพบโดยการส่องกล้องกระเพาะปัสสาวะตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามอาการ ข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการได้รับการจัดเก็บโดยอาศัยแบบสอบถามผู้เข้าร่วมโครงการ และแบบติดตามผู้เข้าร่วมโครงการ และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม SPSS version 13.0 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำและจำนวนก้อนของมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำ ระหว่างประชากร 2 กลุ่มตัวอย่าง โดยอาศัย two-sample t-test การทดสอบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังรับยา

ภายในกลุ่มเดียวกันอาศัย paired t-test และ repeated measure ANOVA test สำหรับการวิเคราะห์ระยะปลอดการกลับเป็นซ้ำ (recurrence-free time) อาศัย survival analysis ซึ่งใช้ Kaplan-Meier curve analysis เพื่อเปรียบเทียบระยะปลอดการกลับเป็นซ้ำระหว่างประชากร 2 กลุ่มตัวอย่าง และวิเคราะห์ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ (Hazard ratio, HR) โดย Cox's proportional hazard regression

### ผลการวิจัย

ผลการศึกษาการสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้มะนาวผง และขมิ้นชันแคปซูล เกี่ยวกับการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามในผู้ป่วย 20 รายตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2550 จนถึงมกราคม 2551 พบว่าในการสุ่มตัวอย่างทั้งหมดของประชากรศึกษามีอายุเฉลี่ย 69.7 ปี แบ่งเป็นกลุ่มยาจริง(มะนาวผง + ขมิ้นชัน) 65.58 ปี และยาหลอก 75.87 ปี โดยมีค่าเฉลี่ย BMI เท่ากับ 23.34 ปัจจัยเสี่ยงที่พบมี 3 ด้านคือการสูบบุหรี่ การสัมผัสสารประเภทโลหะ หรือสี และสารประกอบน้ำมันประเภทโทโรมาติก ซึ่งปัจจัยดังกล่าวพบว่าปัจจัยเรื่องการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงมากที่สุด เฉลี่ย 22.5 ปี รองลงมาคือด้านโลหะหนัก/สี เฉลี่ย 3.5 ปี

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม Ta (กลุ่มยาจริง ร้อยละ 57.1, กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 42.9) และไม่พบลักษณะของ CIS เลยทั้งสองกลุ่ม ส่วนทางด้านของ Tumor grading นั้นก็พบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะ Low grade 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 และในกลุ่ม High grade 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 25, ส่วนประวัติการเคยตรวจพบเนื้องอกมะเร็งกระเพาะปัสสาวะมาก่อน พบว่าส่วนใหญ่เคยมีประวัติเป็นเนื้องอกในแต่ละครั้งใช้ระยะเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับหนึ่งปี คิดเป็นร้อยละ 50 ทั้งกลุ่มตัวอย่างยาจริงและยาหลอก รองลงมาคือกลุ่มที่ตรวจพบเนื้องอกเป็นครั้งแรกอีกร้อยละ 57.1 ในกลุ่มยาจริงและร้อยละ 42.9 ในกลุ่มยาหลอก ดังตารางที่ 1



ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้มะนาวผง และขมิ้นชันแคปซูล กับยาหลอก เกี่ยวกับการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

ข้อมูลพื้นฐาน	Mean (SD) or Number (%)	
	มะนาวผง + ขมิ้นชัน (n=12)	ยาหลอก (n=8)
อายุ(43-85ปี)	65.58(13.37)	75.87(5.98)
BMI 23.64(4.63)	22.89(3.49)	
ปัจจัยเสี่ยง		
1. สูบบุหรี่ (ปี)	20.0(20.0)	26.25(20.65)
2. โลหะหนัก/สี (ปี)	0.83(2.88)	7.5(13.88)
3. สารน้ำมัน (ปี)	2.5(6.21)	2.5(7.07)
Categories		
Ta	8(57.1%)	6(42.9%)
T1	4(66.7%)	2(33.3%)
CIS		
No	12(60.0%)	8(40.0%)
Yes	0	0
Grade		
Low	8(53.3%)	7(46.7%)
High	4(80.0%)	1(20.0%)
Prior Recurrence Rate		
Primary	4(57.1%)	3(42.9%)
≤ 1 Recurrence/year	5(50.0%)	5(50.0%)
> 1 Recurrence/year	3(100.0%)	0

Ta : Non-invasive papillary tumor , T1 : Lamina propria invasion , CIS : Carcinoma in situ

สามารถจำแนกตามกลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็น กลุ่ม Low Risk จำนวน 12 รายคิดเป็นร้อยละ 60 และ กลุ่ม High Risk จำนวน 8 รายคิดเป็นร้อยละ 40 ดังตารางที่ 2

ผลการตรวจพบจำนวนผู้ป่วยและจำนวนก้อนเนื้องอกที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะขณะรับยาในช่วง 6 เดือนแรกพบว่าไม่พบผู้ป่วยที่เกิดเนื้องอกกลับเป็นซ้ำในกลุ่มยาจริงทั้งในกลุ่ม Low risk group และ High risk group แต่ในทางตรงกันข้ามพบการเกิดกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม Placebo ทั้งจำนวนผู้ป่วย

และจำนวนก้อนเนื้องอกมากที่สุดในช่วง 3 - 6 เดือน ดังตารางที่ 3 และพบว่า กลุ่มที่ได้รับมะนาวผงและขมิ้นชัน มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเนื้องอกขึ้นหรือ เกิดการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุม หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังตารางที่ 4

สำหรับการทดสอบกลุ่มย่อยในด้านของจำนวนผู้ป่วย และจำนวนเนื้องอกของกลุ่มยาจริงนั้นก็พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P-value = 0.0001), สำหรับในกลุ่มยาหลอกกลับไม่พบความแตกต่างทางสถิติในการลดลงของจำนวนเนื้องอก (P-value = 0.08)

ตารางที่ 2. ลักษณะจำแนกตามกลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

Risk group	กลุ่มผู้ป่วย		
	มะนาวผง + ขมิ้นชัน (n=12)	ยาหลอก (n=8)	ทั้งหมด (n=20)
Low Risk group	7(58.3%)	5(41.7%)	12(100.0%)
High Risk group	5(62.5%)	3(37.5%)	8(100.0%)

Low Risk group : Tumor stage Ta with low grade

High Risk group : Tumor stage Ta with high grade, Tumor stage T1 with any grade,  
CIS (carcinoma in situ)

ตารางที่ 3. แสดงจำนวนผู้ป่วยและจำนวนก้อนเนื้องอกที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะหลังจากรักษา

ช่วงเวลาที่พบ การกลับเป็นซ้ำ ของมะเร็ง กระเพาะปัสสาวะ (เดือน)	ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เข้าโครงการวิจัยทั้งหมด (n = 20)							
	Low risk group (n = 12)				High risk group (n = 8)			
	ยาจริง (n = 7)		ยาหลอก (n = 5)		ยาจริง (n = 5)		ยาหลอก (n = 3)	
	จำนวน ผู้ป่วย	จำนวน ก้อนเนื้องอก	จำนวน ผู้ป่วย	จำนวน ก้อนเนื้องอก	จำนวน ผู้ป่วย	จำนวน ก้อนเนื้องอก	จำนวน ผู้ป่วย	จำนวน ก้อนเนื้องอก
0-3	-	-	1	2	-	-	1	1
3-6	-	-	2	3	-	-	-	-
6-9	1	1	1	1	-	-	-	-
9-12	1	2	-	-	-	-	-	-

ตารางที่ 4. แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกในกลุ่มที่ได้รับมะนาวผงและขมิ้นชันกลับกลุ่มยาหลอก

ค่าเฉลี่ย	มะนาวผง + ขมิ้นชัน	ยาหลอก
	(n = 12)	(n = 8)
จำนวนผู้ป่วยที่มีเนื้องอกเกิดขึ้น (คน)	2	5
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดเนื้องอกขึ้น (คน)	10	3

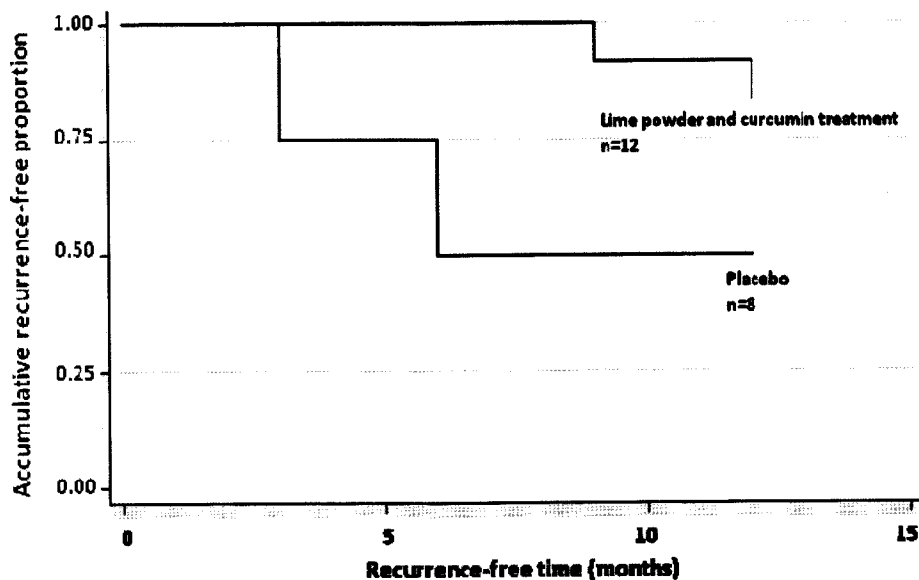
จากกราฟแสดงการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของกลุ่มาจริงและกลุ่มาหลอกกับสัดส่วนการไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (รูปที่ 3) โดยใช้ Kaplan-Meier estimator และจากการวิเคราะห์ Kaplan-Meier survival curve พบว่าทั้งกลุ่มาจริงและกลุ่มาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า  $P = 0.072$ ) ซึ่งอาจเป็นเพราะการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ดำเนินการภายใต้กลุ่มตัวอย่างที่จำกัด แต่พบว่าค่า hazard ratio (HR) ของกลุ่มาจริงเท่ากับ 0.24 (95%CI: 0.04-1.33) ขณะที่กลุ่มาหลอกมีค่า HR เท่ากับ 1.00 (95%CI: 0.75 - 25.00) ซึ่งหมายความว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีสัดส่วนของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาจริงถึง 4.17 เท่า

### อภิปรายผล

ธรรมชาติของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะนั้น ประมาณร้อยละ 90 เป็นชนิด transitional cell carcinoma (TCC) โดยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันโดยขึ้นอยู่กับ neoplastic activity และสัมพันธ์โดยตรงกับ histologic grade และ stage ของโรค

สามารถจัดแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ ได้แก่ มะเร็งชนิดไม่ลุกลาม (superficial cancer) และมะเร็งชนิดลุกลาม (invasive cancer)

สำหรับมะเร็งชนิดที่ไม่ลุกลามนั้น มีความหมายค่อนข้างกว้าง กล่าวคือ หมายถึงเนื้องอก Ta (noninvasive papillary tumor), CIS (carcinoma in situ), T1 (lamina propria invasion) ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ มุ่งเน้นหาแนวทางแนวทางแก้ไขปัญหาหลักของมะเร็งชนิดที่ไม่ลุกลามคือ การกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ซึ่งเกิดได้ถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดผ่านทางกล้อง (transurethral resection of bladder tumor : TUR-BT) อย่างเดียว ซึ่งหลักการสำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ พยายามลดการเกิดซ้ำให้มัน้อยที่สุด และเฝ้าระวังมิให้กลายเป็นเนื้องอกชนิดลุกลาม ส่วน CIS นั้น ถึงแม้จะประกอบด้วยกลุ่มเนื้องอกที่มี severe morphologic anaplasia มักพบร่วมกับการที่มีภาวะ tumor aggressiveness ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดที่อยู่ผิว ๆ ร่วมกับภาวะ CIS จะมีโอกาสการเกิดพัฒนาการของโรคได้รุนแรงกว่าปกติ และการลุกลามจะพบได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เนื้องอกชนิดที่อยู่ผิว ๆ แต่อย่างเดียว หลังจากที่ได้มีการนำ BCG (Bacillus



รูปที่ 3. กราฟ Kaplan – Meier survival curve แสดงสัดส่วนการไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในช่วงเวลา 1 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มาจริงและกลุ่มาหลอก

Calmette-Guerin) มาใช้ร่วมกับการทำ TUR-BT ในผู้ป่วยกลุ่ม Ta with high grade, T1 grade ได้ก็ได้ และผู้ป่วยที่มี CIS อย่างเดียวหรือพบร่วมกับเนื้องอกชนิดผิว พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองดีต่อการให้ BCG แต่ยังคงต้องมีการติดตามผลในระยะยาวต่อไป

สำหรับกลุ่มสุดท้ายมะเร็งชนิดลุกลาม หมายถึงตั้งแต่เนื้องอก T2 (detrusor muscle invasion) ขึ้นไปประมาณร้อยละ 80 - 90 ขณะที่ทำการวินิจฉัย จะมีการกระจายของมะเร็งแล้ว (occult metastasis) และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการและอาการแสดงของการกระจายตัวของมะเร็งอย่างชัดเจนภายใน 1 ปีหลังให้การวินิจฉัย แนวทางการรักษาจะมีความ invasiveness มากกว่ากลุ่มชนิดที่ไม่ลุกลาม โดยพิจารณาตัดกระเพาะปัสสาวะทิ้งทั้งหมด (radical cystectomy)

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของขมิ้นชันแคปซูลกับมะเร็งร่วมกันต่อการลดลงของการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยวิธีการขูดเนื้อมะเร็ง เนื่องจากขมิ้นชันและมะนาวเป็นพืชที่มีสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง รวมทั้งมีผู้ศึกษาทางเภสัชวิทยา ทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) และฤทธิ์ของขมิ้นชันในด้านต่างๆแล้วและให้ผลดี เช่น มีรายงานผลการทดลองว่าเมื่อให้สารสกัดจากขมิ้นชัน (curcumin) ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่เป็นกลุ่ม high risk พบว่าไม่ทำให้เกิดพิษ มีค่าของระดับยาในเลือดต่ำและไม่พบในปัสสาวะเมื่อให้ curcumin ในขนาดสูงถึง 12 กรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยมีผลของ histology ดีขึ้น<sup>(27)</sup> นอกจากนี้ขมิ้นชันยังมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ<sup>(28-30)</sup> ทำให้ลดกระบวนการก่อมะเร็งของเซลล์ปกติได้

จากการติดตามผู้ป่วยในงานวิจัยนี้เป็นระยะ ๆ อย่างใกล้ชิดตลอด 1 ปีที่ผ่านมาไม่พบอาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษของขมิ้นชันแคปซูลที่ผลิตจากโรงพยาบาลอภัยภูเบศและใช้ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน ถึงแม้ว่าจะใช้ขนาดสูงกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Garcea และคณะ<sup>(31)</sup> ที่ให้ขนาด 450 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แพร่ไปยังตับ และได้วัดระดับ

ของ curcumin และ curcumin glucuronide ในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่ต่ำและไม่เกิดอันตราย นอกจากนี้การศึกษาพิษวิทยา (toxicology) ของขมิ้นพบว่าไม่มีฤทธิ์ต่อการกลายพันธุ์ใน Salmonella typhimurium ทั้งสายพันธุ์ TA 98 และ TA 100<sup>(32-33)</sup> และไม่ก่อการกลายพันธุ์เมื่อผสมขมิ้นชันในอาหารหนูร้อยละ 0.5<sup>(34)</sup> ต่อมายังมีรายงานการใช้ curcumin ศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะพบว่า มีผลต่อการตายของเซลล์ และเสนอว่าสามารถใช้ curcumin ป้องกันมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้ ซึ่งอาจใช้เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับสารเคมีบำบัดตัวอื่น<sup>(35)</sup>

สำหรับมะนาวเป็นพืชตระกูลส้มชนิดหนึ่ง ซึ่งปัจจุบันมีรายงานการศึกษาพบว่าพืชตระกูลนี้ (ส้ม ส้มจินมะนาว) มีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ ลดภาวะเครียดจากออกซิเจน ลดจำนวนเนื้องอก และป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง โดยสามารถกระตุ้นให้เซลล์หยุดวงจร (cell cycle arrest) ใกล้เคียงกับฤทธิ์ของ curcumin ได้โดยการเพิ่มการทำงานของ p53 ซึ่ง p53 จะไปยับยั้ง VEGF ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ เกิดจากการออกฤทธิ์ของสารสำคัญทั้ง polyphenol, limonoid และ flavonoids ในพืชตระกูลส้ม<sup>(36-37)</sup> เนื่องจากมะนาวผงที่ผลิตสำหรับงานวิจัยนี้เป็นรูปแบบการถนอมคุณค่าของสารในน้ำมะนาวด้วยการนำเอาน้ำมะนาวสดที่บีบได้มาอบแห้งแบบแช่แข็ง (freeze dryer) ทันที เก็บและบรรจุในซอง (sachets) ของละ 5 กรัม ที่ป้องกันการทำลายสารด้วยแสงและความร้อน ทำให้สามารถเก็บสารโฟเลทที่มีอยู่เล็กน้อยในมะนาวรวมทั้งสารสำคัญทุกชนิดดังกล่าวไว้ได้ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่พบว่าโฟเลทสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) ในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer cell lines) โดยการลดการทำงานของเอนไซม์ EGFR tyrosine kinase และลดการสังเคราะห์ ligand ที่จะทำให้ epidermal growth factor receptor (EGFR) ทำงานหรือส่งสัญญาณได้ ส่งผลให้การพัฒนาของเซลล์ การสร้างหลอดเลือดใหม่ และการบุกรุกเซลล์ข้างเคียงลดลง<sup>(25)</sup>

ผลการศึกษาค้นคว้าพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไขมันชั้นแคบซูลกับมะนาวผง (ยาจริง) มีจำนวนเนื้องอกในกระเพาะปัสสาวะลดลง รวมทั้งอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งชนิดนี้ก็น้อยกว่าในกลุ่มยาหลอก แสดงว่าการเสริมไขมันชั้นกับมะนาวผงร่วมกันยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม (superficial TCC) ซึ่งสอดคล้องกับที่มีผู้รายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่พบว่ามีอัตราสูงสุดในทวีปยุโรป เช่น ในประเทศเบลเยียม เดนมาร์ก เป็นต้น แต่กลับมีอัตราต่ำสุดในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะในประเทศอินเดีย ซึ่งพบว่ามีการบริโภคอาหารที่มีไขมันชั้นเป็นส่วนผสมของอาหารหลายชนิด ซึ่งถ้าบริโภคมาก ๆ อาจช่วยต่อต้านมะเร็งได้<sup>(38)</sup>

ผลทางด้านคลินิกอื่น ๆ ที่พบร่วมกับการประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดนี้ มีหลายประการ ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับความรู้เพิ่มเติมในการดูแลตนเองด้านต่าง ๆ มีคุณภาพชีวิตที่ดี มีกำลังใจในการรักษาโรคมะเร็งมากขึ้น มีความพยายามที่จะลดการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และกลับมาติดตามการรักษากับทีมแพทย์ที่ดูแลอย่างสม่ำเสมอ อีกทั้งผู้ป่วยสามารถนำองค์ความรู้และแนวทางการบริโภคผลไม้และผัก การใช้พืชสมุนไพรดังกล่าวไปใช้ในการดูแลตนเองได้ในระยะยาว ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลิตภัณฑ์จากภูมิปัญญาไทย อันจะก่อให้เกิดรายได้และส่งเสริมเศรษฐกิจในระดับรากหญ้าสืบไป

ดังนั้นจากคุณสมบัติดังกล่าว การเสริมของไขมันชั้นกับมะนาวผงให้แก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลามจึงมีประโยชน์ไม่เพียงแต่ในด้านการเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระเท่านั้น ยังสามารถลดอัตราการกลับเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะซ้ำได้ ซึ่งเป็นแนวทางหนึ่งในการแก้ปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในผู้สูงอายุประการหนึ่งของประเทศไทย นอกจากนี้คณะวิจัยนี้ยังศึกษาตัวบ่งชี้ที่จำเพาะของโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

จากตัวอย่างเลือดและปัสสาวะก่อนและหลังการให้ยา และพบว่าให้ผลดีและสอดคล้องกับผลทางคลินิกและพยาธิสภาพเช่นกัน ซึ่งจะรายงานในอันดับต่อไป

### สรุปผลการศึกษา

ในการศึกษาผลของมะนาวผงและไขมันชั้นต่อการลดลงของการเกิดกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิดไม่ลุกลาม ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะโดยวิธีการขูดเนื้อมะเร็ง พบว่าการใช้มะนาวผงและไขมันชั้นซึ่งเป็นพืชสมุนไพรที่ราคาไม่แพงเสริมเข้ากับการรักษา สามารถลดจำนวนเนื้องอกและอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งชนิดนี้ได้ ซึ่งแสดงว่ามะนาวผงและไขมันชั้นมีคุณสมบัติเป็น chemopreventive และ chemotherapy agent ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะได้ แต่ยังคงต้องขยายผลการศึกษาดังกล่าวเพิ่มจำนวนผู้ป่วยและติดตามให้การรักษาระยะยาวต่อไป

### ข้อเสนอแนะ

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ ดำเนินการภายใต้กลุ่มตัวอย่างที่จำกัด การเพิ่มจำนวนประชากรศึกษาทั่วในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและกลุ่มควบคุมจะทำให้ตอบคำถามงานวิจัยได้ชัดเจนมากขึ้น

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปี 2550 และขอขอบคุณนางสาวมรรดา เพชรสังข์ ที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลและจัดทำต้นฉบับ

### อ้างอิง

1. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารสาธารณสุข สำนักงานนโยบายและแผนสาธารณสุข. สาเหตุการตายของคนไทยในปี พ.ศ.2547 เกี่ยวกับโรคมะเร็ง. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข, 2547
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN

- 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004
3. Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N. Treatment of invasive bladder cancer: Lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Clin Oncol* 2004 Jun;34(6): 295-306
  4. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER stat fact sheets: cancer of the urinary bladder [online]. 2007 [cited 2009 Apr 30]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
  5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108
  6. Mitra AP, Birkhahn M, Penson DF, Cote RJ. Molecular screening for bladder cancer. UpToDate [online]. In press 2009 [cited 2009 Apr 30]. Available from: <http://www.uptodate.com>
  7. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001 Jun;14(6):611-50
  8. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenol and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res* 2008 May;52(5):507-26
  9. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009 Feb;4:251-85
  10. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder EL. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res* 1988 Aug 1;48(15): 4405-8
  11. Taylor JA, Umbach DM, Stephens E, Castranio T, Paulson D, Robertson C, Mohler JL, Bell DA. The role of N-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer: evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998 Aug 15;58(16):3603-10
  12. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Jun;3(6):327-40
  13. Cote RJ, Mitra AP, Amin MB. Bladder and urethra. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, eds. *Modern Surgical Pathology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 1102-48
  14. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst* 1996 Aug 7;88(15): 1046-52
  15. Chen C, Kong AN. Dietary chemopreventive compounds and ARE/EpRE signaling. *Free Radic Biol Med* 2004 Jun 15;36(12):1505-16
  16. Jalas JR, Ding X, Murphy SE. Comparative metabolism of the tobacco-specific nitrosamines 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol by rat cytochrome P450 2A3 and human cytochrome P450 2A13. *Drug Metab Dispos* 2003 Oct;31(10): 1199-202
  17. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, Pirmohamed M, Williams DP. The role of metabolic

- activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:177-202
18. Kwak MK, Wakabayashi N, Kensler TW. Chemoprevention through the Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers. *Mutat Res* 2004 Nov 2;555(1-2):133-48
19. Chun KS, Surh YJ. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2004 Sep 15;68(6):1089-100
20. Shimizu M, Deguchi A, Lim JT, Moriwaki H, Kopelovich L, Weinstein IB. (-)-Epigallocatechin gallate and polyphenon E inhibit growth and activation of the epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 signaling pathways in human colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005 Apr 1;11(7):2735-46
21. Peret-Almeida L, Cherubinob APF, Alvares RJ, Dufossed L, Gloria MBA. Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxy-curcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Res Int* 2005 Oct-Nov;38(8-9):1039-44
22. Tian B, Wang Z, Zhao Y, Wang D, Li Y, Ma L, Li X, Li J, Xiao N, Tian J, et al. Effects of curcumin on bladder cancer cells development of urothelial tumors in rat bladder carcinogenesis model. *Cancer Lett* 2008 Jun 18;264(2):299-308
23. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzyme in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol* 2003 Jan;92(1):33-8
24. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003 Oct;3(10):768-80
25. Dannenberg AJ, Lippman SM, Mann JR, Subbaramaiah K, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol* 2005 Jan 10;23(2):254-66
26. Tosukh Wong P, Yachantha C, Sasivongsbhakdi T, Ratchanon S, Chaisawasdi S, Boonla C, Tungsanga K. Citraturic, alkalinizing and antioxidative effects of limeade-based regimen in nephrolithiasis patients. *Urol Res* 2008 Aug;36(3-4):149-55
27. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001 Jul-Aug;21(4B):2895-900
28. Permpiphat U, Kieatyingsulee N, Anulakanapakorn K, JiraJariyavech W, Kittisiripornkul S, Chuthaputti U. Pharmacological Study of Curcuma Longa. Symposium of the Department of Medicinal Science. Bangkok, Thailand; Dec 3-4, 1990
29. Arora RB, Basu N, Kapoor V, Jain AP. Anti-inflammatory studies on Curcuma longa

- (turmeric). *Indian J Med Res* 1971 Aug;59(8): 1289-95
30. Yegnanarayan R, Saraf AP, Balwani JH. Comparison of anti-inflammatory activity of various extracts of *Curcuma longa* (Linn). *Indian J Med Res* 1976 Apr;64(4):601-8
31. Garcea G, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ, Berry DP. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 2004 Mar 8;90(5):1011-5
32. Shashikanth KN, Hosono A. In vitro mutagenicity of tropical spices to streptomycin-dependent strain of *Salmonella typhimurium* TA 98. *Agric Biol Chem* 1986 Nov;50(11):2947-8
33. Shah RG, Netrawali MS. Evaluation of mutagenic activity of tumeric extract containing curcumin, before and after activation with mammalian cecal microbial extract or liver microsomal fraction, in the Ames *Salmonella* test. *Bull Environ Contam Toxicol* 1988 Mar; 40(3):350-7
34. Abraham SK, Kesavan PC. Genotoxicity of garlic, turmeric and asafetida in mice. *Mutat Res* 1984 Apr;136(1):85-8
35. Kamat AM, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007 Mar;6(3): 1022-30
36. Mertens-Talcott SU, Perciva SS. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett* 2005 Feb 10; 218(2):141-51
37. Nguyen T, Trna E, Nguyen T. Do PT, Huynh TH, Huynh H. The role of activated MEK-ERK pathway in quercetin-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2004 May;25(5):647-59
38. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiologica study of risk factors for bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 1965; 41: 969-77