

## วิตามินดีต้านมะเร็ง

สมคิด เจนกลาง<sup>1,2</sup>, โสพิศ วงศ์คำ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาชีวเคมี และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

<sup>2</sup> กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิกและวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม มหาสารคาม 44150

## Inhibitory Effects of Vitamin D in Cancers

Somkid Janeklang<sup>1,2</sup>, Sopit Wongkham<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Biochemistry Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

<sup>2</sup> Clinical Pharmacy and Research Group, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Maha Sarakham, 44150 Thailand

วิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายได้ในไขมันที่ถูกเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมในร่างกายจนได้วิตามินดีในรูปที่ออกฤทธิ์คือ 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) ซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมกระบวนการทางชีวภาพที่สำคัญหลายอย่าง เช่น สมดุลของแคลเซียมและกระดูก เป็นต้น ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาจำนวนมากทั้งในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ของวิตามินดีในการควบคุมการเพิ่มจำนวนเซลล์ กระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis การแพร่กระจายของมะเร็ง และการสร้างเส้นเลือดใหม่ นอกจากนี้ ผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 ยังชี้ให้เห็นถึงฤทธิ์ต้านมะเร็งของ calcitriol ทั้งในการใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามปัญหาสำคัญจากการใช้ calcitriol ในการรักษาผู้ป่วย คือภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ปัจจุบันมีการพัฒนาอนุพันธ์ของวิตามินดีขึ้นมาใช้ทดแทน เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว และมีการทดสอบใช้อนุพันธ์ของวิตามินดีในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งตับ เป็นต้น ผลจากการศึกษาทางคลินิกชี้ให้เห็นว่าการให้ calcitriol และอนุพันธ์ในขนาดสูงนั้นสามารถดำเนินการได้อย่างปลอดภัย และมีแนวโน้มที่ดี ดังนั้นการใช้วิตามินดีในการรักษามะเร็งอาจเป็นกลยุทธ์ใหม่สำหรับรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพในอนาคตอันใกล้

Vitamin D is a lipid soluble vitamin that is metabolically converted to an active metabolite, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol). This active metabolite plays an essential role in controlling a wide range of biological activities such as calcium-bone homeostasis. In the past two decades, the effects of vitamin D in the regulation of cell proliferation, apoptosis, metastasis and angiogenesis both *in vitro* and *in vivo* have been accumulated. Moreover, results from Phase I and phase II trials of calcitriol either alone or in combination with chemotherapeutic agents indicates its tumor suppression effects. However, therapeutic role of calcitriol has been encountered with hypercalcemic side effect in most cases. To solve this problem, vitamin D analogues with less calcemic effect have been developed. These analogues have been tested for its efficacy in a variety of cancer treatment, such as prostate, breast, pancreatic, and liver cancers, etc. Results from several clinical trials indicated that the administration of high-dose calcitriol and its analogues is safe and feasible. Thus, the promises of vitamin D from many studies may lead us to a new strategy in cancer therapy of upcoming future.

---

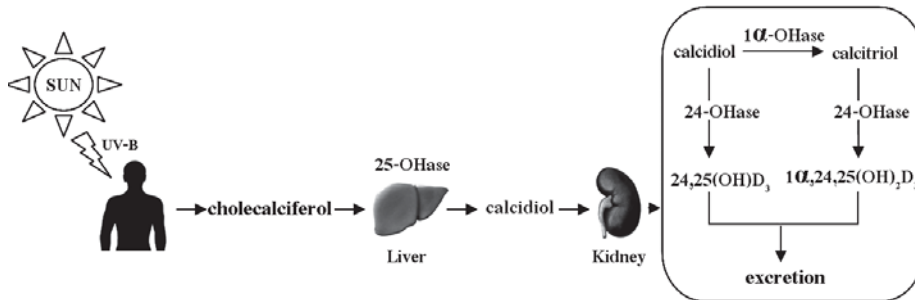
สรินครินทร์เวชสาร 2553; 25(2): 140-6 • Srinagarind Med J 2010; 25(2): 140-6.

---

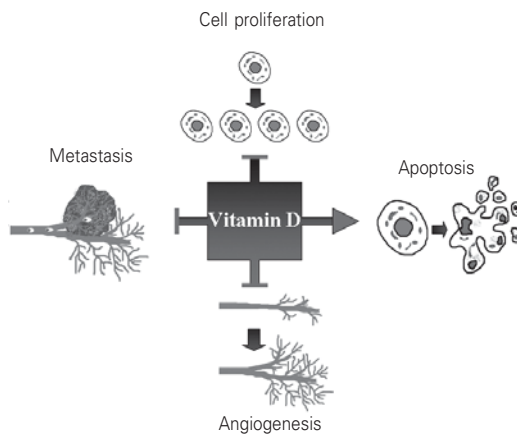
หลายคนคงเคยพยายามหลีกเลี่ยงไม่ให้ร่างกายเผชิญกับแสงแดดโดยตรง เพราะกลัวจะได้รับอันตรายจากแสงแดด ไม่ว่าจะเป็นเรื่องความร้อนหรือรังสีที่สัมผัสกับร่างกายซึ่งอาจทำให้ผิวแห้งเสีย หยาบกร้าน ผิวไหม้ หรือแม้แต่มะเร็งผิวหนังก็ตาม แต่หลายคนอาจยังไม่ทราบถึงประโยชน์ของวิตามินดีที่เราได้รับจากแสงแดดโดยตรงหรือจากอาหาร ซึ่งนอกจากจะช่วยดูดซึมแคลเซียมในร่างกาย เสริมสร้างความแข็งแรงให้กับกระดูก และป้องกันโรคกระดูกพรุนแล้ว การศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการ สัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกยังชี้ให้เห็นถึงฤทธิ์ของวิตามินดีในการต้านมะเร็งด้วย

วิตามินดีเป็นหนึ่งในกลุ่มวิตามินที่ละลายได้ในไขมัน ทำหน้าที่รักษาภาวะสมดุลของระดับแคลเซียมในเลือดและในกระดูก ปกติเราได้รับวิตามินดีเข้าสู่ร่างกาย 2 ทางด้วยกัน คือ การสังเคราะห์ที่ผิวหนังเมื่อได้รับแสงแดด และจากอาหารอาหารที่มีวิตามินดีมากได้แก่ น้ำมันตับปลา ไขมัน นม เนย ตับสัตว์ ปลาหู ไข่แดง แต่ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 ของวิตามินดีในร่างกาย ได้จากการสังเคราะห์ที่ผิวหนัง โดยมีรังสียูวี โดยเฉพาะยูวีบี (UV-B) ในแสงแดด เป็นปัจจัยสำคัญในการสังเคราะห์วิตามินดี<sup>2-5</sup> ด้วยการเปลี่ยนสารตั้งต้นจาก

7-dehydrocholesterol ในผิวหนังให้กลายเป็น cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) เข้าสู่กระแสเลือด หลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์ 25-hydroxylases (25-OHase) ให้เป็นพรีฮอร์โมน (prehormone) ที่มีชื่อว่า calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) และสุดท้ายจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ไตด้วย 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase (1 $\alpha$ -OHase) กลายเป็นวิตามินดีในรูปที่ออกฤทธิ์ที่เรียกกันว่า calcitriol (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ซึ่งจะมีการนำไปใช้ในส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่ลำไส้ ควบคุมการสร้างและพัฒนาของกระดูกและฟัน และช่วยควบคุมการทำงานของพาราไทรอยด์ เป็นต้น วิตามินดีส่วนเกินจะถูกขับออกจากร่างกายโดยเริ่มจาก calcidiol และ calcitriol ทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ 25-hydroxyvitamin D 24-hydroxylase (24-OHase) ซึ่งพบได้ในหลายๆ อวัยวะโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไต ลำไส้ และกระดูก<sup>6</sup> ทำให้เกิด 24,25(OH)D<sub>2</sub> และ 1 $\alpha$ ,24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> และมีการเปลี่ยนแปลงอีกหลายขั้นตอนจนได้สารจำพวก calcitroic acid ซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้ และจะถูกขับออกจากร่างกายทางไต<sup>6,7</sup> (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กระบวนการเมแทบอลิซึมของวิตามินดี วิตามินดีในร่างกายถูกเปลี่ยนให้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้โดยผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับและไต วิตามินดีที่มีมากเกินไปจะถูกทำให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้และขับออกทางไต



รูปที่ 2 ฤทธิ์ของวิตามินดีและอนุพันธ์ในการต้านมะเร็ง วิตามินดีสามารถยับยั้ง (⊥) การแบ่งเซลล์, การแพร่กระจาย และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง ในขณะที่เดียวกันก็สามารถกระตุ้น (→) กระบวนการตายของเซลล์มะเร็งได้

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์และประสิทธิภาพของวิตามินดีในการป้องกันและรักษาโรคต่างๆ นอกจากโรคกระดูกและข้อ ได้แก่ โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคระบบภูมิคุ้มกัน และโรคมะเร็ง เป็นต้น บันทึกรายงานความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับมะเร็งเริ่มเมื่อกว่า 60 ปีที่แล้ว จากการศึกษาระบาดวิทยาของมะเร็งในสหรัฐอเมริกา<sup>8</sup> พบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งสัมพันธ์กับการได้รับแสงอาทิตย์ของแหล่งพำนัก กล่าวคือผู้ที่อาศัยในบริเวณที่ได้รับแสงแดดน้อยจะมีโอกาสเกิดโรคมะเร็ง มากกว่าผู้ที่อาศัยในบริเวณที่ได้รับแสงแดดมาก ข้อมูลดังกล่าวไม่ได้รับความสนใจจากนักจักษุแพทย์ ค.ศ. 1980 Garland และคณะ<sup>9, 10</sup> พบว่าชาวอเมริกันที่อาศัยในบริเวณที่ได้รับแสงแดดน้อยมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ได้มากกว่าคนที่อาศัยในแหล่งที่ได้รับแสงแดดมาก นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับวิตามินดี (caldiol) ในร่างกายต่ำ (น้อยกว่า 20 ng/mL) จะมีโอกาสเป็นมะเร็งลำไส้มากขึ้นถึง 2 เท่า จากนั้นในปี ค.ศ. 2004 Ahonen และคณะ<sup>11, 12</sup> ซึ่งให้เห็นว่าผู้ที่ได้รับ caldiol น้อยกว่า 16 ng/mL จะมีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้นถึง 1.7 เท่า

การศึกษาผลของวิตามินดีต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่างๆ ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลองต่อมาต่างสนับสนุนข้อสังเกตจากการศึกษาทางระบาดวิทยา รวมถึงการศึกษาของ Abe<sup>13</sup> ในปี ค.ศ. 1981 ที่พิสูจน์ให้เห็นว่า วิตามินดีสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งชนิด myeloid ได้ ทำให้นักวิจัยหลายกลุ่มสนใจและทดสอบผลของวิตามินดีในมะเร็งอื่นๆ อีกหลายชนิด เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดี<sup>14</sup> เป็นต้น ปัจจุบันเราทราบว่าวิตามินดีออกฤทธิ์ต้านมะเร็งผ่านกลไกหลัก 4 ประการ คือ

1. ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (anti-proliferation)
2. กระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis
3. ยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis)
4. ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (Inhibition of angiogenesis)

**การยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (anti-proliferation)**

เซลล์มะเร็งมีความผิดปกติในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) ทำให้มีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวตลอดเวลา รายงานการวิจัยหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า วิตามินดีสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งได้<sup>15, 16</sup> โดยเพิ่มการแสดงออกของกลุ่มโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมวัฏจักรเซลล์ เช่น cyclin dependent kinase inhibitors (CKIs)<sup>7, 17</sup> คือ p21, p27, c-myc และ cyclin D1 เป็นต้น นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นหรือยับยั้งการพัฒนารวมของเซลล์ด้วย<sup>7</sup>

**การกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis**

Apoptosis เป็นกลไกหนึ่งของร่างกายที่ใช้กำจัดเซลล์ที่ไม่ต้องการหรือถึงอายุขัย แต่เซลล์มะเร็งสามารถต่อต้านการควบคุมการตายแบบ apoptosis ได้ ผลจากการวิจัยชี้ให้เห็นว่า วิตามินดีสามารถลดการแสดงออกของโปรตีนที่ยับยั้งการตาย

แบบ apoptosis (เช่น B-cell lymphoma 2 หรือ BCL-2) และเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของโปรตีนที่กระตุ้นการเกิด apoptosis เช่น Bcl-2-associated X protein (BAX), BCL-2 antagonist of cell death (BAD) และ Bcl-2 homologous antagonist/killer (BAK)<sup>7, 17</sup> นอกจากนี้วิตามินดียังลดการสังเคราะห์เอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยสร้างเทโลเมียร์ (telomere) บริเวณปลายแขนโครโมโซมในเซลล์มะเร็งจะพบมีกิจกรรมของเอนไซม์เทโลเมอเรสสูงกว่าเซลล์ปกติ ทำให้สามารถแบ่งเซลล์ได้โดยไม่จำกัดจำนวนครั้ง และทำให้เซลล์เป็นอมตะ

**การยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis)**

เซลล์มะเร็งสามารถหลุดจากอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต้นกำเนิดและไปเติบโตยังอวัยวะหรือเนื้อเยื่อใหม่ได้ ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีปริมาณ fibronectin ลดลง และมีการสร้างเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมากขึ้น เซลล์มะเร็งจึงสูญเสียคุณสมบัติในการยึดเกาะ (anchorage) ทำให้เซลล์หลุดออกจากก้อนมะเร็ง และแพร่กระจาย (metastasis) ไปสู่อวัยวะอื่นๆ ของร่างกายได้ วิตามินดีสามารถลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน E-cadherin<sup>17, 18</sup> ซึ่งช่วยการยึดเกาะของเซลล์ และลดการสร้างเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMP2 และ MMP9)<sup>17-19</sup> ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน นอกจากนี้วิตามินดียังยับยั้งการสร้าง tenascin-C ซึ่งเป็นโปรตีนส่งเสริมการเจริญเติบโต การรุกราน (invasion) และการสร้างเส้นเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็งด้วย<sup>17, 18</sup>

**การยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (Inhibition of angiogenesis)**

เซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนในอัตราสูงจำเป็นต้องเพิ่มการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อนำสารอาหารมาเลี้ยงเซลล์ กระบวนการนี้ต้องอาศัยโปรตีนเหนี่ยวนำหลายชนิดที่สำคัญคือ vascular endothelial growth factor (VEGF) พบว่าวิตามินดียับยั้งการแสดงออกของ VEGF ในเซลล์มะเร็ง<sup>19, 20</sup> ส่งผลให้จำนวนเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็งน้อยลง นอกจากนี้วิตามินดียังมีผลกระตุ้นการสร้างโปรตีนยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic factor) ที่เรียกว่า thrombospondin 1 (THBS1)<sup>7</sup> อีกด้วย

**วิตามินดีต้านมะเร็งได้จริงหรือ**

จากผลการทดลองในเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลองที่พบว่าวิตามินดีสามารถควบคุมการเจริญเติบโตและยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ นั้นทำให้นักวิจัยได้ทำการศึกษากฎเกณฑ์ต้านมะเร็งของวิตามินดีทางคลินิก (clinical trial) ในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด ในภาพรวมพบว่าวิตามินดีและอนุพันธ์มีแนวโน้มที่ดีในการยับยั้งมะเร็งเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกของวิตามินดีและอนุพันธ์ในการรักษามะเร็ง

Patients	Study	Treatment	Protocol <sup>a</sup>	Results	Ref
Progressive metastatic androgen-independent prostate cancer	Randomized control trial	DN-101 <sup>b</sup> (high-dose formula of calcitriol) + docetaxel <sup>d</sup>	Once weekly p.o.	Overall, PSA response rates were 63% (DN-101) and 52% (placebo), $P = .07$ . Patients in the DN-101 group had a hazard ratio for death of 0.67 ( $P = .04$ ). Overall, no increase in toxicity was seen with the addition of DN-101 to docetaxel.	31
Androgen-independent prostate cancer	Phase II	DN-101 + mitoxantrone <sup>e</sup> + prednisone <sup>f</sup>	Once weekly p.o.	Five of 19 patients (26%) achieved a > 50% decline in PSA level. Among 10 patients with measurable disease, three had a partial response. Toxicity was similar to that expected with mitoxantrone and prednisone alone.	32
Breast and colorectal cancer	Phase I	EB1089 <sup>g</sup>	Daily p.o.	EB 1089 was well tolerated. Six of 21 patients on treatment showed stabilization of disease in excess of 3 months.	33
Advanced pancreatic cancer	Phase II	calcitriol + docetaxel	Once weekly p.o.	Three of 25 patients attained a partial response (12%, 95% CI 3 to 31) and seven (28%) achieved stable disease. Toxicities observed (hyperglycemia, fatigue) were mostly attributable to the docetaxel or its pre-treatment.	34
Advanced pancreatic cancer	Phase II	EB1089	Daily p.o.	Five of 14 patients having stable disease in whom the duration of stable disease was 82-532 days (median=168 days). The most frequent toxicity was dose-related hypercalcemia.	35
Advanced hepatocellular carcinoma	Phase II	EB1089	Daily p.o.	Out of 33 patients evaluable for tumor response, two had complete response (CR), 12 stable disease and 19 progressive disease. The CRs appeared after 6 and 24 months of treatment. EB1089 was well tolerated; the most frequent toxicity was hypercalcemia and related symptoms.	27

<sup>a</sup> การบริหารวิตามินดี

<sup>b</sup> DN-101 เป็นวิตามินดีในรูปแบบ calcitriol ที่มีความเข้มข้นสูงเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็ง ผิดโดยบริษัท Novacea Inc (South San Francisco, CA)

<sup>c</sup> p.o. = การให้กินทางปาก (Latin: per os)

<sup>d</sup> docetaxel เป็นยาฉีดต้านมะเร็งชนิดสังเคราะห์จากต้น *Taxus baccata* มีคุณสมบัติทำลายเซลล์มะเร็ง โดยการทำลายระบบ microtubule ซึ่งเป็นโครงสร้างของเซลล์ที่สำคัญในการแบ่งเซลล์

<sup>e</sup> mitoxantrone เป็นยาฉีดต้านมะเร็งชนิดสังเคราะห์ ยานี้ทำลายเซลล์มะเร็งโดยเข้าจับกับดีเอ็นเอทำให้ดีเอ็นเอแตกหัก และเป็นตัวยับยั้งของเอนไซม์ topoisomerase II ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการตายเกิดและซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ถูกทำลาย

<sup>f</sup> prednisone เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของ glucocorticoids (hydrocortisone และ cortisone) เป็นยาต้านการอักเสบ

<sup>g</sup> EB1089 (secocalcitol) เป็นอนุพันธ์ของ  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่มีผลต่อการเพิ่มแคลเซียมในเลือดต่ำ

**มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer)**

จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่าวิตามินดีในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ หรือ  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งต่อมลูกหมากหลายชนิดได้<sup>7, 21-23</sup> แม้ว่าจะหยุดให้วิตามินดีแล้วก็ตาม<sup>23</sup> การศึกษาทางคลินิกในระยะที่สอง (phase II trial) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ติดต่อยาฮอร์โมนจำนวน 11 ราย พบว่าการใช้วิตามินดีเพียงตัวเดียวไม่สามารถลดขนาดก้อนมะเร็งได้<sup>21</sup> แต่เมื่อใช้วิตามินดีร่วมกับยา docetaxel ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ กลับพบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาชีวิตของผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับการใช้ docetaxel เพียงตัวเดียว<sup>19, 21</sup>

**มะเร็งเต้านม (breast cancer)**

การทดลองให้ออนุพันธ์ของวิตามินดี  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  ในหนูที่เหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งเต้านม พบว่า สามารถลดอัตราการเจริญเติบโตของมะเร็งได้เมื่อให้ในขนาด 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 3 สัปดาห์โดยมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย<sup>21, 24</sup> การใช้ EB1089 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดี ขนาด 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  รับประทานวันละครั้งสามารถลดการเติบโตของก้อนมะเร็งในหนูโดยไม่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และสามารถยับยั้งการเติบโตของมะเร็งได้ดีขึ้นเมื่อให้ขนาดสูงขึ้น แต่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง<sup>21, 24</sup> นอกจากนี้ยังมีการใช้ calcipotriol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่มีผลเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดเพียงเล็กน้อย ในรูปแบบยาทาเฉพาะที่เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 14 ราย พบว่าการทา calcipotriol เฉพาะที่ขนาด 100 ไมโครกรัมทุกวัน เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 20 มีขนาดของก้อนมะเร็งลดลงครึ่งหนึ่ง<sup>21, 25</sup>

**มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer)**

มีการศึกษาฤทธิ์ของวิตามินดีและอนุพันธ์ที่ชื่อ 22-oxa- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  (22-oxa-calcitriol หรือ OCT) และ 19-nor $\text{D}_2$  ต่อเซลล์มะเร็งตับอ่อน<sup>21, 26</sup> พบว่าทั้ง OCT และ 19-nor $\text{D}_2$  สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลองได้ดีกว่าอนุพันธ์วิตามินดีอื่นๆ และไม่ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น

**มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)**

มะเร็งเซลล์ตับเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี แม้ว่าการผ่าตัดจะสามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ นอกจากนี้มะเร็งชนิดนี้มักติดต่อยาเคมีบำบัด จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ของ Dalhoff<sup>27</sup> โดยใช้ EB1089 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 33 รายที่สามารถประเมินผลการรักษาได้ พบว่าแม้จะไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ แต่พบผู้ป่วย 2 รายที่มีการตอบสนองต่อ

การรักษาแบบสมบูรณ์ (complete response) และอีก 12 รายมีสถานะโรคคงที่ (stable disease) แสดงว่าวิตามินดีมีแนวโน้มที่ดีในการนำมารักษามะเร็งชนิดนี้

**มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma)**

รายงานทางระบาดวิทยาของมะเร็งแสดงว่าจังหวัดขอนแก่นและอุดรธานีของประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในประเทศและในโลก<sup>28, 29</sup> มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่พัฒนาตัวช้าแต่มีการแพร่กระจายเร็ว และไม่มีอาการแสดงจำเพาะในระยะต้น จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มารับการรักษามะเร็งได้พัฒนาสู่ระยะท้ายและมีการแพร่กระจายแล้ว ปัจจุบันยังไม่มียาเคมีบำบัดมาตรฐานในการรักษา การทดสอบใช้วิตามินดีกับเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีทางห้องปฏิบัติการ พบว่าวิตามินดีสามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้<sup>4</sup> และเมื่อทดสอบให้ออนุพันธ์ของวิตามินดีขนาดสูงในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ ขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ<sup>30</sup> การศึกษาดังกล่าวแสดงถึงแนวโน้มและความเป็นไปได้ที่วิตามินดีจะช่วยควบคุมการเจริญเติบโตของมะเร็งชนิดนี้ได้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ทดสอบใช้วิตามินดีร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

ปัญหาสำคัญจากการใช้วิตามินดีปริมาณสูงเพื่อรักษามะเร็งในผู้ป่วย คือภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูง ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ด้วยเหตุดังกล่าวจึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ของวิตามินดีกลุ่มใหม่ขึ้นมาใช้ทดแทนเพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดแล้วอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากวิตามินดีก็ยังมีความรุนแรงน้อยกว่ายาเคมีบำบัดมาก<sup>21</sup>

**สรุป**

นักวิทยาศาสตร์เริ่มให้ความสนใจศึกษาฤทธิ์ของวิตามินดีที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็ง นับตั้งแต่มีรายงานการศึกษาทางระบาดวิทยาที่ชี้ว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับการได้รับแสงอาทิตย์ จากนั้นจึงพบว่าวิตามินดีนอกจากจะทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลของแคลเซียม และสร้างความแข็งแรงให้กับกระดูกและฟันแล้วยังมีฤทธิ์ต้านมะเร็งด้วย โดยวิตามินดีออกฤทธิ์ต้านมะเร็งผ่าน 4 กลไกหลัก ได้แก่ ควบคุมการเพิ่มจำนวนเซลล์ กระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis ยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็ง และขัดขวางการสร้างเส้นเลือดใหม่ ซึ่งผลจากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลองต่างชี้ให้เห็นถึงความหวังใหม่ในการนำวิตามินดีมาใช้รักษาโรคมะเร็ง โดยใช้แบบยาเดี่ยว ควบคู่กับยาเคมีบำบัด



หรืออาจให้เสริมหลังการผ่าตัด เป็นผลให้เกิดการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ฤทธิ์ของวิตามินดีต่อโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเซลล์ตับ เป็นต้น แต่ปัญหาหนึ่งที่พบมากจากการใช้วิตามินดีเพื่อรักษาโรคมะเร็ง คือ ระดับแคลเซียมในเลือดสูงจนอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วย จึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ของวิตามินดีขึ้นมาใช้ทดแทนเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว แม้ว่าผลการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่บ่งชี้ว่าการใช้วิตามินในรูปแบบต่างๆ จะไม่สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้ก็ตาม แต่วิตามินดีสามารถลดขนาดก้อนมะเร็ง ทำให้อาการของโรคคงที่ หรือก้อนมะเร็งมีการเพิ่มขนาดช้าลงจากปกติ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีในการพัฒนาวิตามินดีเพื่อใช้ป้องกันหรือรักษามะเร็งร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือการผ่าตัดต่อไปในอนาคต

### กิตติกรรมประกาศ

บทความฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนจากโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก (ทุน คปก.-สกอ.รุ่น 10) (PHD/0133/2550)

### เอกสารอ้างอิง

- Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:982-5.
- Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007; 3:225-30.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252-61.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1080S-6S.
- Zhou W, Suk R, Liu G, Park S, Neuberg DS, Wain JC, et al. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2303-9.
- Anderson P, May B, Morris H. Vitamin d metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev* 2003; 24:13-26.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:684-700.
- Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1:191-5.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2:1176-8.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19:614-22.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11:847-52.
- Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. *Int J Cancer* 2000; 86:40-6.
- Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:4990-4.
- Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Khuntikeo N, Wongkham S. Overexpression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma: implications for therapeutics. *Cancer*. 2007; 109:2497-505.
- Lointier P, Wargovich MJ, Saez S, Levin B, Wildrick DM, Boman BM. The role of vitamin D3 in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1987; 7:817-21.
- Thomas MG, Tebbutt S, Williamson RC. Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. *Gut* 1992; 33:1660-3.
- Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:797-808.
- Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. *Mol Cancer Ther* 2004; 3:373-81.
- Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, Kubodera N, Okano T. 22-Oxa-1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26:1044-54.
- Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000; 87:214-20.
- Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D analogs: therapeutic applications and mechanisms for selectivity. *Mol Aspects Med* 2008; 29:433-52.

22. Krishnan A, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer* 2009.
23. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res* 1994; 54:805-10.
24. Colston KW, Chander SK, Mackay AG, Coombes RC. Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:693-702.
25. Bower M, Colston KW, Stein RC, Hedley A, Gazet JC, Ford HT, et al. Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337:701-2.
26. Kawa S, Yoshizawa K, Tokoo M, Imai H, Oguchi H, Kiyosawa K, et al. Inhibitory effect of 220-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D3 on the proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Gastroenterology* 1996; 110:1605-13.
27. Dalhoff K, Dancey J, Astrup L, Skovsgaard T, Hamberg KJ, Lofts FJ, et al. A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 89:252-7.
28. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007; 4:e201.
29. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89:962-70.
30. Seubwai W. Roles of vitamin D and its mediators on carcinogenesis and potential for the treatment of cholangiocarcinoma [PhD thesis]. *Biochemistry*. Khon Kaen, Thailand: Khon Kaen University, 2009; 120.
31. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007; 25:669-74.
32. Chan JS, Beer TM, Quinn DI, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. A phase II study of high-dose calcitriol combined with mitoxantrone and prednisone for androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102:1601-6.
33. Gulliford T, English J, Colston KW, Menday P, Moller S, Coombes RC. A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:6-13.
34. Blanke CD, Beer TM, Todd K, Mori M, Stone M, Lopez C. Phase II study of calcitriol-enhanced docetaxel in patients with previously untreated metastatic or locally advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2009; 27:374-8.
35. Evans TR, Colston KW, Lofts FJ, Cunningham D, Anthony DA, Gogas H, et al. A phase II trial of the vitamin D analogue Seocalcitol (EB1089) in patients with inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:680-5.

