

การควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็งโดยที-เซลล์และจุลินทรีย์ในลำไส้

ศุภศิษฐ์ อรุณรุ่งสวัสดิ์*, จารุวรรณ จันทร์ทอง**

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคมะเร็งจัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของมนุษย์โดยมีสาเหตุมาจากปัจจัยด้านอาหารมากที่สุด โรคมะเร็งสามารถเกิดได้กับคนทุกเพศทุกวัยและพบในทุกอวัยวะของร่างกาย การรักษามีเป้าหมายหลักคือการกำจัดเซลล์มะเร็งออกจากร่างกายให้ได้มากที่สุดด้วยการผ่าตัด การฉายแสง (รังสีบำบัด) และเคมีบำบัด

บทความวิชาการนี้นำเสนอองค์ความรู้ด้านชีววิทยาระดับโมเลกุลทั้งสาเหตุการเกิดและการควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็งด้วยระบบภูมิคุ้มกันที-เซลล์ และกลไกที่จุลินทรีย์ในลำไส้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในลำไส้ (Gut microbiota) ที่ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีประสิทธิภาพหรือตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งดีขึ้นกว่าเดิม

คำสำคัญ : เซลล์มะเร็ง, ที-เซลล์, อะพอพโทซิส, โปรไบโอติก/จุลินทรีย์ในลำไส้

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชานวัตกรรมเทคโนโลยีอาหารและโภชนาการ คณะวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยคริสเตียน

** อาจารย์ประจำ สาขาวิชาวิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยคริสเตียน

Corresponding author, email: suphasita@yahoo.com, Tel 081-8211138

Received : February 28, 2021; Revised : May 15, 2021; Accepted : June 28, 2021

Cancer Cell Growth Controlling by T-Cell and Gut Microbiota

Suphasit Aroonrungsawasdi* Jaruwan Jankong**

Abstract

Cancer is currently the number one cause of death in humans, most likely due to diet factor. It can be found in everyone, all sexes and ages, and in every organ of the body. The main goal of treatment is to remove as many cancer cells from the body as possible by surgery, radiation and chemotherapy.

This academic article presents the knowledge of molecular biology in the cause and the control of cancer cell growth by T-cell immunity and mechanism of gut microbiota, which could enhance the immune system or could improve the cancer treatment outcomes to be more effective.

Keywords : Cancer cell, T-cell, Apoptosis, Probiotics/gut microbiota

* Asst. Prof., Innovation in Food Technology and Nutrition Program, College of Health Science, Christian University of Thailand

** Instructor, Biomedical Engineering Program, College of Health Science, Christian University of Thailand
Corresponding author, email: suphasita@yahoo.com, Tel 081-8211138

Received : February 28, 2021; **Revised :** May 15, 2021; **Accepted :** June 28, 2021

สถานการณ์ปัจจุบันของโรคมะเร็ง

ข้อมูลจากองค์การนาชาตเพื่อการวิจัยโรคมะเร็ง (International Agency for Research on Cancer, IARC) รายงาน ว่า ปี พ.ศ. 2563 ทั่วโลก 185 ประเทศ พบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งสิ้น 19.3 ล้านคน โดยพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Breast cancer) มะเร็งปอด (Lung cancer) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer) มะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate cancer) และมะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer) มากที่สุด ขณะที่พบผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทุกชนิดจำนวน 9.96 ล้านคน โดยมะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับ (Liver cancer) มะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการเสียชีวิต 5 ลำดับแรก (ตารางที่ 1) (Sung, et al, 2021) และคาดการณ์ว่า พ.ศ. 2573 ทั่วโลกจะพบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 24 ล้านคน เพิ่มขึ้นจาก พ.ศ. 2563 ร้อยละ 24.4 ขณะที่จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลกรวมกันเท่ากับ 13 ล้านคน เพิ่มขึ้นจาก พ.ศ. 2563 ร้อยละ 30.5 (Ferlay, et al, 2019)

ตารางที่ 1 ร้อยละผู้ป่วยรายใหม่และผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก 5 อันดับแรก พ.ศ.2563

อันดับที่	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้ป่วย รายใหม่ (%)	อันดับที่	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้เสียชีวิต (%)
1	มะเร็งเต้านม	11.7	1	มะเร็งปอด	18.0
2	มะเร็งปอด	11.4	2	มะเร็งลำไส้ใหญ่	9.4
3	มะเร็งลำไส้ใหญ่	10.0	3	มะเร็งตับ	8.3
4	มะเร็งต่อมลูกหมาก	7.3	4	มะเร็งกระเพาะอาหาร	7.7
5	มะเร็งกระเพาะอาหาร	5.6	5	มะเร็งเต้านม	6.9

(ดัดแปลงจาก Sung, et al, 2021)

สำหรับประเทศไทยพบว่า ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 เป็นต้นมา โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของคนไทยมากกว่าอุบัติเหตุและโรคไม่ติดต่อทั้งหลาย ด้วยอัตราการตายต่อแสนประชากรที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 58.6 คนต่อแสนประชากร ในปี พ.ศ.2542 เพิ่มขึ้น 2.19 เท่า เป็น 128.2 คนต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2562 (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2563) สาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งพบว่า มาจากปัจจัยด้านอาหารมากที่สุดประมาณร้อยละ 35 ขณะที่การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งประมาณร้อยละ 30 จากสารเคมีและรังสีต่างๆ ประมาณร้อยละ 15 จากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสประมาณร้อยละ 15 และจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมประมาณร้อยละ 5 (ลลิตา ชีระสิริ, 2552, Anand, et al, 2008)

โรคมะเร็งสามารถเกิดได้กับคนทุกเพศทุกวัยและพบในทุกอวัยวะของร่างกาย ดังนั้นเมื่อมีการตรวจพบและยืนยันตำแหน่งของก้อนมะเร็งได้แล้วก็จะมีการรักษาหลักตามมาตรฐานสากลที่มีเป้าหมายกำจัดเซลล์มะเร็งออกจากร่างกายให้ได้มากที่สุดคือ การผ่าตัด การฉายแสง (รังสีบำบัด) และหรือเคมีบำบัด โดยมีมาตรฐานวัดความสำเร็จการรักษาจากอัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5 year survival rate) ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วจะขึ้นกับประเภทและระดับความรุนแรงของโรค เช่น มะเร็งปอด หากเป็นระยะที่ 1 คือตรวจพบก้อนมะเร็งเฉพาะที่จะมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ร้อยละ 52.0 แต่หากมีการลุกลามเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงในระยะที่ 2 อัตราการรอดชีวิต 5 ปีจะเป็นร้อยละ 14.8 และลดลงเหลือร้อยละ 8.3 ในระยะที่ 3 ซึ่งมีการลุกลามไปอวัยวะข้างเคียง หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ แล้วในระยะที่ 4 (ระยะสุดท้าย) อัตราการรอดชีวิต 5 ปี จะเหลือเพียงร้อยละ 2.1 ขณะที่มะเร็งตับมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีตามความรุนแรงของโรคระยะที่ 1-4 เท่ากับร้อยละ 24.4, 4.3, 5.6 และ 3.9 ตามลำดับ ส่วนมะเร็งเต้านมมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ตาม

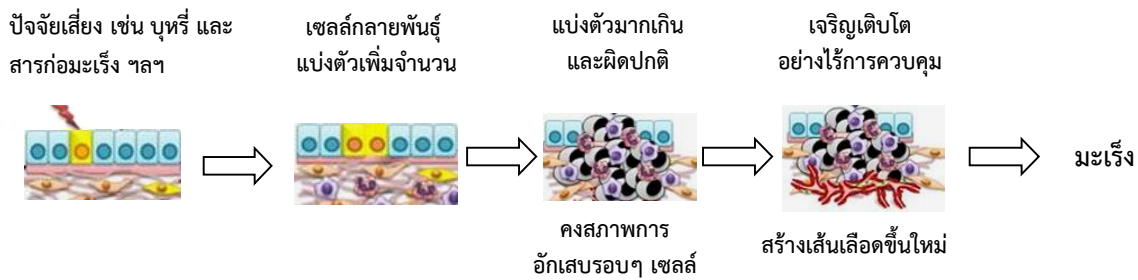
ความรุนแรงของโรคมะเร็งที่ 1-4 เท่ากับร้อยละ 96.0, 76.5, 64.0 และ 18.7 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจากอัตราการรอดชีวิต 5 ปีเฉลี่ยในโรคมะเร็งชนิดต่างๆแล้ว ตั้งแต่วินิจัยยืนยัน เข้าสู่การรักษาตามมาตรฐานสากลอย่างใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่าดังกล่าวแล้วยังพบว่า มีค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 50 หมายความว่า ไม่ว่าจะทำการรักษาอย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตภายใน 5 ปี จากการกลับมาเป็นซ้ำที่อวัยวะเดิมหรือเซลล์มะเร็งลุกลามแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ทั้งนี้ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นผู้นำด้านการรักษามะเร็งในปัจจุบันได้ยอมรับแล้วว่า ยุทธศาสตร์การรักษามะเร็งแบบที่กล่าวมาอาจไม่เพียงพอ ด้วยอัตราการรอดชีวิตแบบ 50:50 โดยครึ่งหนึ่งที่รับการรักษาซ้ำด้วยการผ่าตัดอีกครั้ง (ถ้าทำได้) หรือเลือกวิธีการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่รุนแรงหรือจำเพาะขึ้นกว่าเดิมก็อาจจะเสียชีวิตด้วยอาการข้างเคียง แต่ยุทธศาสตร์การต่อสู้กับโรคมะเร็งดังกล่าวนี้ก็ยังคงถูกใช้เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน แม้จะมีผลลัพธ์ที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยรวมทั้งญาติจะรู้ผลล่วงหน้าแล้วก็ตาม สุดท้ายทำได้เพียงรักษาแบบประคับประคองโดยให้ผู้ป่วยมีความทุกข์ทรมานจากความเจ็บปวดน้อยลงเท่าที่จะทำได้จนจบจนวาระสุดท้ายของชีวิต และส่งเสริมให้มีการตรวจร่างกายประจำปีเมื่ออายุมากขึ้นหรือเป็นผู้มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ซึ่งหากตรวจพบและรักษาได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ ของโรค ก็จะมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี เพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับระยะท้ายๆ (ทะกะโอะ ะตะโย, 2562)

บทความวิชาการนี้จะขอนำเสนอองค์ความรู้ด้านชีววิทยาระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็งโดยใช้โตทอกซิก ที-ลิมโฟไซต์ (cytotoxic T-lymphocyte) หรือที-เซลล์ (T-cell) ซึ่งมีหน้าที่โดยตรงในการตรวจสอบและกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติรวมถึงเซลล์มะเร็งด้วย และจะกล่าวถึงจุลินทรีย์ในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งในลำไส้ (gut microbiota) ที่เริ่มมีการศึกษากันอย่างมากในรอบทศวรรษที่ผ่านมาว่ามีบทบาทเชื่อมโยงส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นแนวทางใหม่คู่ขนานกับวิธีการรักษาหลักตามมาตรฐานสากลปัจจุบัน

ความหมาย สาเหตุและการกำจัดเซลล์มะเร็งของร่างกาย

คำว่า มะเร็ง (cancer) มีรากศัพท์มาจากภาษากรีก คือ “karkinos/carcinos” แปลว่า ปู ซึ่งเนื้องอกบางชนิดมีลักษณะการยึดเกาะเส้นเลือดรอบๆ มีการลุกลามเนื้อเยื่อหรืออวัยวะข้างเคียงคล้ายพฤติกรรมการเดินของปูที่ดูเหมือนไร้ทิศทางที่แน่นอน (สิทธิธณะ มุกเคอร์จิ, 2556) จากการศึกษาพบว่าโรคมะเร็งมีสาเหตุจากเซลล์ร่างกายถูกแวดล้อมด้วยสภาพหรือได้รับองค์ประกอบต่างๆ อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอเป็นเวลานานที่ส่งผลให้เกิดการสะสมการกลายพันธุ์ของยีน (gene) ที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์องค์ประกอบเหล่านี้ ได้แก่ การได้รับสารก่อมะเร็ง (carcinogen) จากสภาพแวดล้อมหรือจากอาหาร แร่ธาตุหรือรังสีบางชนิด การติดเชื้อไวรัส เชื้อราหรือแบคทีเรีย รวมถึงสารอนุมูลอิสระชนิดต่างๆ (Shapiro, 2000, ปิติ จันทรรโสดิ, 2560, เอกภพ ญาณยุตโต, 2562)

เมื่อเซลล์ได้รับบาดเจ็บหรือติดเชื้อ เนื้อเยื่อบริเวณนั้นจะเกิดกระบวนการอักเสบ ซึ่งในภาวะปกติร่างกายจะมีการซ่อมแซมเซลล์ที่อักเสบด้วยกระบวนการที่เป็นลำดับขั้นตอนอย่างมีระเบียบให้กลับมามีสภาพคงเดิมแต่หากการอักเสบนั้นเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง จะทำให้เซลล์สะสมความผิดปกติมากขึ้นจนเริ่มต้นสู่กระบวนการก่อให้เกิดเซลล์มะเร็ง (carcinogenesis) โดยมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (proliferation) มากเกินและผิดปกติ (hyperplasia and dysplasia) มีการสะสมการกลายพันธุ์มากขึ้นและคงสภาพการอักเสบรอบๆ เซลล์อย่างต่อเนื่อง ต่อมาจะมีการสร้างเส้นเลือดขึ้นมาใหม่ (angiogenesis) เจริญและเติบโตอย่างไร้การควบคุม (uncontrolled growth and progression) จนกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด (รูปที่ 1) (มาลินี ธานี, พวงรัตน์ ยงวนิชย์, และวัชรินทร์ ลอยลม, 2555)



รูปที่ 1 กระบวนการก่อเกิดเซลล์มะเร็ง (carcinogenesis)
(ดัดแปลงจาก มานินี ธาณี, พวงรัตน์ ยงวนิชย์, และวัชรินทร์ ลอยลม, 2555)

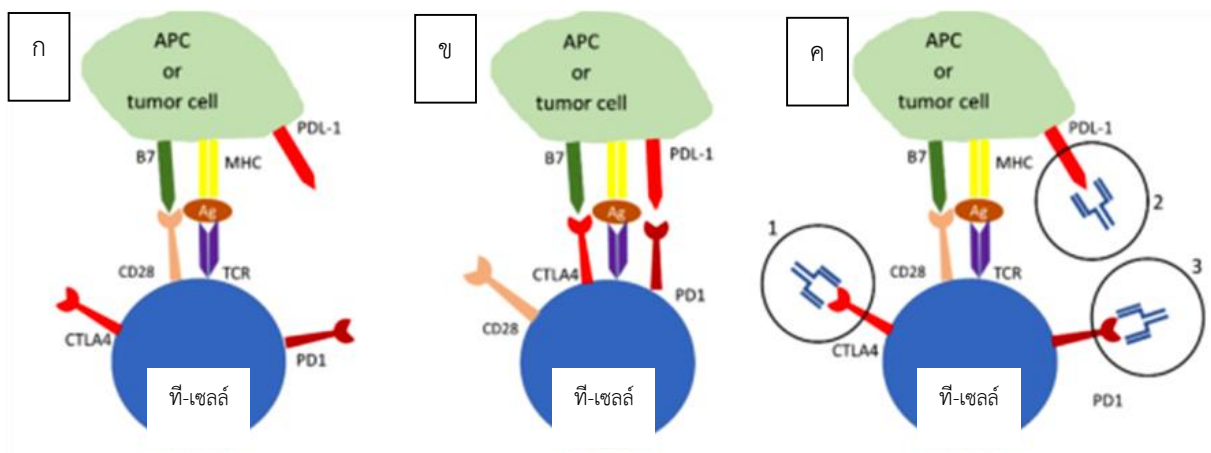
การได้รับปัจจัยเสี่ยงหรือสารก่อมะเร็งซ้ำๆ กันอย่างต่อเนื่องจากสภาพแวดล้อมหรือจากอาหาร รวมถึงอายุที่มากขึ้นจนเกินความสามารถของร่างกายที่จะซ่อมแซมเซลล์ได้ทันทั่วทั้งที่ เกิดการสะสมความผิดปกติเรื่อยมาเป็นระยะเวลานาน 10-20 ปี จนเกิดเป็นเซลล์ที่มีลักษณะและพฤติกรรมแตกต่างจากเซลล์ปกติ ที่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างต่อเนื่องและไม่หยุดเมื่อสัมผัสกับเซลล์ข้างเคียง (no contact inhibition) ลูกกลายไปยังเซลล์หรือเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasion) รวมถึงแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกายซึ่งในภาวะปกติร่างกายจะมีกลไกการตรวจสอบความผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นตลอดเวลาและจะซ่อมแซมหรือกำจัดเหตุปัจจัยนั้นๆ ให้หมดไปหรือกลับมาทำงานได้ดังเดิม แต่หากเกินความสามารถในการซ่อมแซม ร่างกายจะมีระบบการบังคับให้เซลล์ที่ผิดปกติยุติการทำหน้าที่หรือการบังคับให้เซลล์ตายอย่างเป็นระบบด้วยกระบวนการที่เรียกว่า อะพอพโทซิส (apoptosis) หรือโปรแกรมสังตตายของเซลล์ (programmed cell death) นับเป็นปรากฏการณ์แรกที่สำคัญต่อการป้องกันหรือควบคุมมิให้เซลล์ที่ผิดปกติรวมถึงเซลล์มะเร็งเจริญเติบโตแบ่งตัวมีจำนวนมากขึ้นจนหลุดรอดจากการควบคุมกำจัดด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ปิติ จันทรวัชร, 2560)

อะพอพโทซิสเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลการทำงานของโปรตีนตระกูลบีซีแอล-2 (B cell lymphoma-2 family) ระหว่างโปรตีนต้านการตายแบบอะพอพโทซิส (anti-apoptotic protein) เช่น โปรตีนบีซีแอล-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) และ บีซีแอล-เอกซ์แอล (Bcl-2 related gene, extra-large, Bcl-xl) กับโปรตีนก่อการตายแบบอะพอพโทซิส (pro-apoptotic protein) เช่น โปรตีนบีเอเอกซ์ (Bcl-2 associated x protein, Bax) เป็นต้น (Igney and Krammer, 2002)

อะพอพโทซิสเริ่มต้นจากการได้รับสัญญาณเฉพาะการตาย (death signal) ซึ่งมีทั้งสัญญาณจากภายในและจากภายนอกของเซลล์ กล่าวคือ หากเป็นสัญญาณจากภายในเซลล์ เช่น สัญญาณการทำลายยีนหรือสารพันธุกรรมภายในนิวเคลียสที่บาดเจ็บจากการติดเชื้อหรือจากอนุมูลอิสระหรือจากภาวะความเครียดของเซลล์ (oxidative stress) จนเกินซ่อมแซมไหว สัญญาณนั้นจะส่งผลให้มีระดับของโปรตีนก่อการตายแบบอะพอพโทซิสเพิ่มสูงขึ้นและกระตุ้นให้ไซโตโครมซี (cytochrome c) รั่วไหลออกจากผนังชั้นในและชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ออกมาในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) กระตุ้นเอนไซม์แคสเปส (caspase) ให้อยู่ในรูปที่ทำงานได้ ทำให้นิวเคลียสของเซลล์แตกออก นำไปสู่การตายแบบอะพอพโทซิสในที่สุด ขณะที่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสที่ได้รับสัญญาณการตายจากภายนอกเซลล์เริ่มต้นจากเซลล์ลิมโฟไซด์ (lymphocytes) เข้าจับที่ตัวรับการตายหรือรีเซปเตอร์สังตตาย (death receptor) หรือเซลล์แมคโครฟาจ (macrophages) หลังโปรตีนที่มีชื่อว่า ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์ (tumor necrosis factor, TNF) เข้าจับกับตัวรับของเซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติ เช่น เซลล์มะเร็ง แล้วส่งสัญญาณเข้าไปในภายในเซลล์ให้เอนไซม์แคสเปส (caspase) เริ่มต้นทำงาน เหนียวน่าก่อให้เกิดการตายเช่นเดียวกับการได้รับสัญญาณจากภายในดังที่กล่าวมา

ที-เซลล์ ภูมิคุ้มกันที่ควบคุมและกำจัดเซลล์มะเร็ง

เซลล์ภูมิคุ้มกันชนิดที-เซลล์ (T-cell) มีหน้าที่ตรวจสอบ ควบคุมและกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติ รวมทั้งเซลล์เนื้องอก (tumor cell) หรือเซลล์มะเร็งด้วย โดยที-เซลล์สามารถแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์ปกติกับเซลล์มะเร็งได้ด้วยการตรวจสอบแอนติเจนบนผิวเซลล์หรือจุดตรวจสอบภูมิคุ้มกัน (immune checkpoint) แต่เซลล์มะเร็งก็ใช้วิธีการนี้ในการหลบหลีกหรือลดการตอบสนองการทำหน้าที่ของที-เซลล์ด้วยเช่นกัน ดังรูปที่ 2 กล่าวคือ ที-เซลล์จะใช้ตัวรับบนผิวเซลล์ (T-cell receptor, TCR) จับกับแอนติเจนจำเพาะเซลล์มะเร็ง (cancer-specific antigens) ที่แนบติดกับโปรตีน MHC (major histocompatibility complex protein) ผ่านกระบวนการนำเสนอแอนติเจน (antigen presentation cell, APC) ร่วมกับโมเลกุล CD28 (cluster of differentiation 28) ของที-เซลล์ที่เข้าจับอย่างจำเพาะกับโมเลกุล B7 (CD80) ซึ่งเป็นการกระตุ้นการตอบสนองร่วมกัน (co-stimulating) ของระบบที่ส่งผลให้ที-เซลล์ตอบสนอง แบ่งตัวเพิ่มจำนวนเข้ากำจัดทำลายเซลล์มะเร็งให้ตายอย่างเป็นระบบด้วยกระบวนการอะพอพโทซิส (รูปที่ 2ก)



รูปที่ 2 กลไกการควบคุมและกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติหรือเซลล์มะเร็งโดย ที-เซลล์

- ก ที-เซลล์ ตรวจสอบ (MHC--Ag)—TCR ร่วมกับ B7—CD28)
ตอบสนองแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเข้ากำจัดทำลาย
- ข เซลล์เนื้องอก (เซลล์มะเร็ง) เพิ่มการทำงานของ PDL-1 จับกับ PD-1
หรือ B7 จับกับ CTLA4 ส่งผลให้ ที-เซลล์ ลดการตอบสนอง
- ค การยับยั้งการทำงานที่ภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ (1, 2 และ 3) จับกับ CTLA4, PDL-1 หรือ PD-1
กระตุ้นที-เซลล์ ตอบสนองแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเข้ากำจัดทำลาย
- (ดัดแปลงจาก ธัชพันธ์ พรธาร์กษเจริญ และ ปณิดา ศรีจอมขวัญ, 2562)

Ag	= แอนติเจนจำเพาะเซลล์มะเร็ง (cancer-specific antigens)
APC	= เซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presentation cell)
B7 (CD80)	= โมเลกุลจำเพาะการตอบสนองร่วม (co-stimulation protein) บนผิวเซลล์มะเร็ง
CD28	= โมเลกุลจำเพาะการตอบสนองร่วม (cluster of differentiation 28) บนผิวที-เซลล์
CTLA4	= แอนติเจนไซโตทอกซิกที-ลิมโฟไซต์ 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)
MHC	= โปรตีน major histocompatibility complex
PD1	= โปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (programmed cell death protein-1)
PDL-1	= ลิแกนด์จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (programmed cell death ligand-1)
TCR	= ตัวรับบนผิวของที-เซลล์ (T-cell receptor)

จากการศึกษาพบว่า เซลล์เนื้องอกหรือเซลล์มะเร็งสามารถหลบหลีกหรือลดการตอบสนองการทำงานของที-เซลล์ได้ด้วยการเพิ่มการทำงานหรือเร่งการแสดงออกของลิแกนด์จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (programmed cell death ligand-1, PDL-1) ให้จับกับโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (programmed cell death protein-1, PD1) บนผิวของที-เซลล์ หรือเพิ่มการทำงานของโมเลกุล B7 (CD80) เข้าจับกับแอนติเจนไซโตทอกซิกที-ลิมโฟไซต์ 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4) มากขึ้น ส่งผลให้ที-เซลล์ เข้าใจว่าเป็นเซลล์ปกติจึงลดการตอบสนองการทำหน้าที่ลง (รูปที่ 2ข) รวมถึงกระตุ้นให้ที-เซลล์เข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอโทซิสด้วย ทำให้ยังคงมีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติต่อไปจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งที่ก่ออันตรายต่อร่างกายในที่สุด (ธัชนันท์ พรธรรักษ์เจริญ และ ปณิดดา ศรีจอมขวัญ, 2562)

ต่อมาจึงมีการศึกษาหาสารแอนติบอดี (antibody) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานที่ภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ (immune checkpoint inhibitor) โดยเป็นสารที่เข้าจับอย่างจำเพาะกับแอนติเจนไซโตทอกซิกที-ลิมโฟไซต์ 4 (CTLA4) ลิแกนด์จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (PDL-1) หรือโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (PD1) (1, 2 หรือ 3 ตามลำดับ รูปที่ 2ค) เพื่อกระตุ้นให้ที-เซลล์มีการตอบสนองแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเข้ากำจัดทำลายเซลล์มะเร็งได้ต่อไป ซึ่งปัจจุบันมีการอนุมัติแอนติบอดีหรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานที่ภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดแล้ว เช่น อีพิลิมูแมบ (Ipilimumab) ที่จำเพาะต่อแอนติเจนไซโตทอกซิกที-ลิมโฟไซต์ 4 (anti-CTLA4) อะวิลูแมบ (Avelumab) และอะทีโซลิซูแมบ (Atezolizumab) ที่จำเพาะต่อลิแกนด์จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (anti-PDL-1) หรือนิวลูแมบ (Nivolumab) และเพมโบโรลิซูแมบ (Pembrolizumab) ที่จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตตายของเซลล์ 1 (anti-PD1) อย่างไรก็ตามการใช้ยายับยั้งการทำงานที่ภูมิคุ้มกันเช็คพอยต์เหล่านี้ยังมีค่าใช้จ่ายที่สูงมากและมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเพียงร้อยละ 10-30 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ อีกทั้งยังพบผลหรืออาการข้างเคียงหลายอย่าง ตั้งแต่เนื้อง่ายๆ ท้องเสีย ปอดอักเสบ (pneumonitis) ตับอักเสบ (hepatitis) ลำไส้อักเสบ (colitis) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวและความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อเช่น ต่อมไทรอยด์และต่อมใต้สมอง เป็นต้น (ภูริดา ทองกิจปรีชา และคณะ, 2563, ธัชนันท์ พรธรรักษ์เจริญ และ ปณิดดา ศรีจอมขวัญ, 2562, Azad, et al, 2018, สุพรรณนิการ์ ฤทธิหวั่ง, 2017, (Iwai, et al, 2017, เทพเฉลิมชัย, 2016, Kourie & Klastersky, 2016)

นอกเหนือจากเซลล์มะเร็งจะมีพฤติกรรมเพิ่มการทำงานหรือเร่งการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์เพื่อหลบหลีกการตรวจสอบของที-เซลล์แล้วยังมีการศึกษาพบอีกว่า เซลล์มะเร็งบางชนิดมีการสร้างและหลั่งสารต้านการตายแบบอะพอโทซิสเพิ่มสูงขึ้นหรือหลั่งสารที่ทำให้เอนไซม์แคสเปสอยู่ในรูปที่ไม่ทำงาน เช่น มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer) จะสร้างโปรตีนต้านการตายแบบอะพอโทซิสบีซีแอล-2 (Bcl-2) เพิ่มสูงขึ้นจนสามารถต้านการตายแบบอะพอโทซิสได้และยังทำให้เอนไซม์แคสเปสอยู่ในรูปที่ไม่ทำงานด้วย เป็นต้น (ปิติ จันทรวรโชติ, 2560, Abrams, et al, 2014, Chipuk, et al, 2010, Elmore, 2007, Igney and Krammer, 2002)

นอกจากที-เซลล์ ซึ่งมีหน้าที่โดยตรงในการควบคุมและกำจัดเซลล์มะเร็ง ร่างกายของมนุษย์อาจมีระบบอื่นๆ ที่เปรียบเหมือนเป็นกำลังหนุนที่ส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอีกด้วย โดยในรอบทศวรรษที่ผ่านมาการศึกษาพบว่า จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งในลำไส้ (gut microbiota) ซึ่งวิวัฒนาการร่วมกันมาอย่างยาวนานกับมนุษย์ มีบทบาทเชื่อมโยงส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สามารถควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าที่เคยเข้าใจกันมา

จุลินทรีย์ในลำไส้ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันในการควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็ง

จากพื้นฐานความรู้ด้านชีววิทยาระดับโมเลกุลโดยเฉพาะเทคโนโลยีด้านการเพาะเลี้ยงเซลล์ และเทคนิคการวิเคราะห์ลำดับสารพันธุกรรม เช่น 16S rRNA Gene sequencing ทำให้การจัดจำแนกอนุกรมวิธานของจุลินทรีย์ในร่างกายมนุษย์พัฒนาเป็นรูปธรรมมากขึ้น พบว่า ในร่างกายของเรามีชุมชนจุลินทรีย์ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อราและโพรโตซัวรวมกันประมาณ 100 ล้านล้านเซลล์ (10^{14} เซลล์) (Gill, 2006) โดยแบคทีเรียจะมีจำนวนและชนิดมากที่สุดถึง 1,000-1,150 สายพันธุ์ (species) อาศัยอยู่ในลำไส้มากถึง 160 สายพันธุ์ (Qin, 2010) ปัจจุบันมีการจำแนกแบคทีเรียในลำไส้ของมนุษย์ออกเป็น 5 ไฟลัม (Phylum) หลักๆ ได้แก่ เฟิร์มมิคิวทิส (Firmicutes) เช่น แลคโตบาซิลลัส (*Lactobacillus*) และรูมินคอคคัส (*Ruminococcus*) แบคทีเรียดิทิส (Bacteroidetes) เช่น *Bacteroides fragilis* โปรตีโอแบคทีเรีย (Proteobacteria) เช่น *Helicobacter pylori* แอคทีโนแบคทีเรีย (Actinobacteria) เช่น บิฟิโดแบคทีเรีย (*Bifidobacterium*) และเวอร์รูคไมโครเบีย (*Verrucomicrobia*) เช่น *Akkermansia muciniphila* (Khanna, 2014 Elkrief, 2019 และ Liu, 2019)

จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ดังกล่าวเหล่านี้อยู่กันอย่างอิสระ มีการแข่งขัน ควบคุมซึ่งกันและกันตลอดเวลาและมีความสัมพันธ์โดยตรงต่อสุขภาพของเราอย่างยิ่งทั้งด้านการช่วยย่อยและดูดซึมสารอาหาร การสังเคราะห์วิตามินบางชนิด และยังมีความเชื่อมโยงกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยมีทั้งกลุ่มที่ส่งเสริมและกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมากกว่าที่เคยเข้าใจกันมา แบคทีเรียบางกลุ่มมีหน้าที่โดยตรงกับการควบคุมและกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติทั้งหลาย เช่น เซลล์ที่ติดเชื้อ เซลล์เนื้องอกและเซลล์มะเร็ง เป็นต้น พบว่า คนปกติสุขภาพดีทั่วไปจะมีความหลากหลายและสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้แตกต่างจากผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ อย่างชัดเจน อีกทั้งพบความเชื่อมโยงระหว่างแบคทีเรียบางชนิดที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบและการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์เนื้องอกด้วย (Kroemer, 2018, และ Fong, et al, 2020)

Sivan และคณะ ศึกษาผลของแบคทีเรียกลุ่มบิฟิโดแบคทีเรียที่มีต่อการเจริญของเนื้องอกในหนูทดลองที่ถูกฉีดเซลล์เนื้องอกเข้าผิวหนังและทดลองรักษาด้วยการยับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็กพอยต์ (immune checkpoint inhibitor) ที่จำเพาะต่อ PDL-1 อย่างเดียวเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยการให้หนูทดลองกินบิฟิโดแบคทีเรีย พบว่า เมื่อใช้การยับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็กพอยต์ร่วมกับบิฟิโดแบคทีเรีย หนูทดลองจะมีการตอบสนองการรักษาดีกว่า โดยก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการยับยั้งการทำงานที่อิมมูนเช็กพอยต์หรือบิฟิโดแบคทีเรีย อย่างใดอย่างหนึ่ง และพบว่า ในก้อนมะเร็งมีปริมาณของที-เซลล์มากกว่าเกือบ 3 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Sivan, et al, 2015)

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีพฤติกรรมการบริโภคเนื้อแดงเป็นประจำจะพบแบคทีเรียกลุ่มฟิวโซแบคทีเรีย (*Fusobacterium*) เป็นจำนวนมากในอุจจาระมากกว่าคนปกติ จากการศึกษาพบว่า จุลินทรีย์กลุ่มฟิวโซแบคทีเรีย โดยเฉพาะสายพันธุ์ *Fusobacterium nucleatum* (Fn) จะกระตุ้นการเจริญของเซลล์เนื้องอกในเยื่อลำไส้ได้โดยเข้าจับกับผิวเซลล์เยื่อลำไส้แล้วหลั่งสารก่อมะเร็ง (carcinogens) อนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species, ROS) และสารก่อการอักเสบ (pro-inflammatory substances) รอบๆ เซลล์ และหลั่งสารที่ออกฤทธิ์กดการทำงานของเซลล์เพชฌฆาต (natural killer cell, NK-cell) และ ที-เซลล์ ด้วย ส่งผลให้เซลล์เยื่อลำไส้มีการเจริญเติบโตแบ่งตัวพัฒนาเป็นเซลล์มะเร็ง แต่การบริโภคใยอาหารหรือจุลินทรีย์กลุ่มแลคโตบาซิลลัสและบิฟิโดแบคทีเรียสามารถลดปริมาณจุลินทรีย์กลุ่มฟิวโซแบคทีเรียได้ 5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่กลุ่มควบคุม โดยจุลินทรีย์กลุ่มแลคโตบาซิลลัสและบิฟิโดแบคทีเรียจะ

ขัดขวางการเข้าจับเซลล์เยื่อบุลำไส้ของจุลินทรีย์กลุ่มฟิวโซแบคทีเรีย นับเป็นการยุติการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ตั้งแต่ต้นทาง (Hussan, et al, 2017 และ Gao, et al, 2015)

Chaput และคณะ รายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังระยะลุกลาม 26 คน มีปริมาณเชื้อแบคทีเรียกลุ่มเฟิร์มมิกเวทิส (Firmicutes) ในลำไส้เป็นหลัก เมื่อรักษาด้วยยายับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกัน เช็คพอยต์ อีพิลิมุแมบ (Ipilimumab) ที่จำเพาะต่อ CTLA4 (anti-CTLA4) จะมีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression-free survival, PFS) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม (Overall survival, OS) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังอื่นที่มีปริมาณเชื้อแบคทีเรียกลุ่มเฟิร์มมิกเวทิสในลำไส้น้อยกว่า (Chaput, et al, 2017)

Jin และคณะ ศึกษาชนิดและความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้ที่มีต่อผลการรักษาที่แตกต่างกันในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3-4 จำนวน 37 คน อายุเฉลี่ย 62.3 ปี ผ่านการรักษาด้วยการผ่าตัดจำนวน 4 คน รังสีบำบัด 11 คน เคมีบำบัด 22 คน และเพิ่มการรักษาต่อยายับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกัน เช็คพอยต์ นิโวลูแมบ (Nivolumab) ที่จำเพาะต่อ PD-1 (anti-PD1) จะมีผลการรักษาดีกว่า จากค่ามัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยจาก 9.6 เดือนเป็น 12 เดือน เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดซีแทกเซล (Docetaxel) มีการเก็บตัวอย่างเลือดและอุจจาระของอาสาสมัครผู้ป่วยทั้ง 37 คน เพื่อนำมาหาความแตกต่างตัวบ่งชี้ภูมิคุ้มกัน ความหลากหลายและชนิดของแบคทีเรียหลักที่พบในลำไส้เปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยานิโวลูแมบ ทั้งนี้ พบผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองการรักษาด้วยการยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกัน เช็คพอยต์หรือภูมิคุ้มกันบำบัด จำนวน 23 คน และ 14 คน ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองการรักษามีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเฉลี่ยและความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบแบคทีเรียที่แตกต่างกันถึง 7 ชนิด ที่สำคัญคือพบ *Bifidobacterium longum* ในกลุ่มที่ตอบสนองการรักษาแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองการรักษา สอดคล้องกับการศึกษาของ Ayelet และคณะ (2015) ที่พบแบคทีเรียกลุ่มบิฟิโดแบคทีเรียเป็นหลักในหนูทดลองที่รักษาด้วยยาต้านลิแกนด์จำเพาะต่อโปรตีนโปรแกรมสังตายนของเซลล์ 1 (anti-programmed cell death ligand-1, anti-PDL-1) โดยคาดว่า บิฟิโดแบคทีเรียจะกระตุ้นการสร้างทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) เหนี่ยวนำเพิ่มการทำงานของเอนไซม์แคสเปส บังคับให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอโทซิสเพิ่มขึ้น ซึ่งตรวจพบที่เซลล์และเซลล์เพชฌฆาตในบริเวณรอบๆ เซลล์มะเร็งแตกต่างกันอย่างชัดเจน (Jin, et al, 2019)

Fernandez และคณะ ศึกษาจำนวนและความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้จากผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่มีสุขภาพดีทั่วไป (Fernandez, 2018) ขณะที่ Sampsell และคณะ ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อชนิดและความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้และความเสี่ยงที่มีต่อวิธีการรักษาที่แตกต่างกันในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่า อาหารที่มีจุลินทรีย์โพรไบโอติกและใยอาหารพรีไบโอติกมีอิทธิพลอย่างมากต่อองค์ประกอบทั้งจำนวนและชนิดของแบคทีเรียในลำไส้ ซึ่งส่งผลต่อระดับฮอร์โมนและเมตาบอลิซึมของไขมันที่ทำให้ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) เพิ่มขึ้น รวมถึงระดับของเอสโตรเจนอิสระในกระแสเลือดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมบางชนิด แต่ยังคงต้องการทดลองในระดับคลินิกต่อไปเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ชัดเจนขึ้นกว่าปัจจุบัน (Sampsell, et al, 2020)

แบคทีเรียกลุ่มแลคโตบาซิลลัส เช่น *L. longum* และ *L. subtilis* นอกเหนือจากผลิตภัณฑ์กรดแลคติก (lactic acid) ทำให้ระบบนิเวศโดยรวมของลำไส้ใหญ่มีค่า pH ต่ำลงยังผลให้ลดการเจริญของเชื้อก่อโรคต่างๆ และยังพบอีกว่ามีการผลิตกรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acids, SCFAs) หลายชนิดที่สำคัญ

ได้แก่ อะซิเตต (acetate) โพรพิโอเนต (propionate) และบิวไทเรต (butyrate) ซึ่งบิวไทเรตเป็นแหล่งพลังงานหลักของเซลล์เยื่อบุลำไส้และมีผลด้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ของเซลล์เยื่อบุลำไส้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วย (Chamber, et al, 2018, Canani, et al, 2011) นอกเหนือจากการดไขมันสายสั้นชนิดต่างๆ ดังกล่าวแล้วยังมีการผลิตคอนจูเกตลินอเลอิก (conjugated linoleic acid, CLA) ที่มีผลการทดสอบฤทธิ์ในงานทดลองว่า สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29 และ Caco-2) ได้ โดยเพิ่มการทำงานของทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์เข้าจับที่ตัวรับของเซลล์มะเร็ง ส่งสัญญาณเร่งการทำงานของเอนไซม์แคสเปส-3 (caspase-3) และลดการแสดงออกของโปรตีนด้านการตายแบบอะพอพโทซิสบีซีแอล-2 (Bcl-2) เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสเพิ่มขึ้น (Sivamaruthi, et al, 2020)

สรุปแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต

แนวการรักษาโรคมะเร็งในอนาคตอาจต้องมีย้อนกลับมาถึงประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่มีวิวัฒนาการร่วมกันมาอย่างยาวนานกับจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) เป็นวิธีการควบคุมและกำจัดเซลล์ที่มีความผิดปกติตั้งแต่ต้นทาง ซึ่งยังต้องมีการศึกษากันอีกมากถึงชนิด กลไกและรูปแบบการทำงานร่วมกันระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้น ณ วันนี้อาจเริ่มจากการป้องกันมิให้เซลล์ที่มีการแบ่งตัวผิดปกติมากเกินไปขีดความสามารถของภูมิคุ้มกันชนิดที-เซลล์ที่เฝ้าระวัง ตรวจสอบและเข้ากำจัดทำลายได้ทันทั่วทั้ง ผ่นวกกับการลดสถานะแวดล้อมที่เอื้อต่อการเจริญของเซลล์มะเร็ง เช่น การอักเสบเรื้อรัง โดยเลือกรับประทานอาหารที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammatory) หรือผลิตภัณฑ์ที่มีจุลินทรีย์โพรไบโอติกที่จะควบคุมการเจริญของจุลินทรีย์ก่อโรคต่างๆ และส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย รณรงค์ให้เป็นพฤติกรรมกรบริโภคทั่วไป เช่น การดื่มนมเปรี้ยวหรือเครื่องดื่มนมที่มีทั้งจุลินทรีย์โพรไบโอติกและใยอาหารพรีไบโอติก (probiotics and prebiotics) (World Gastroenterology Organization, 2009, Chamcorachote, et al, 2009, Ogawa, et al, 2005) ขณะที่การรักษาผู้ป่วยที่ตรวจวินิจฉัยยืนยันแล้วว่าเป็นโรคมะเร็งไม่ว่าระยะใดก็ตาม เสนอให้มีการปรับพฤติกรรมกรบริโภคที่เพิ่มความหลากหลายของจุลินทรีย์โพรไบโอติกในลำไส้คู่ขนานกับวิธีการรักษาตามมาตรฐานหลักสากลทั้ง 3 วิธี โดยกระทำพร้อมกันในทุกขั้นตอนตั้งแต่ก่อนและหลังการผ่าตัด รังสีบำบัด เคมีบำบัดและหรือภูมิคุ้มกันบำบัดที่จะส่งผลให้มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบและอัตราการอยู่รอดโดยรวมเพิ่มขึ้นกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

- ทะกะโฮะ ะตะโย. (2562). มะเร็งหายด้วยอาหาร. (ชาญ ชนประกอบ, ผู้แปล). (พิมพ์ครั้งที่ 7). กรุงเทพฯ: อินสปายร์.
- เทพ เฉลิมชัย. (2016). การรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจาย. *Journal of Medicine and Health Sciences*, 23 (3), 50-62.
- ธันนัท พรธารักษ์เจริญ และ ปนัดดา ศรีจอมขวัญ. (2562). ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อจากการใช้ยาที่ยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกัน. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*, 1(2), 35-52.
- ปิติ จันทรวรโชติ. (2560). *ชีววิทยาโมเลกุลของเซลล์มะเร็ง*. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

- ภูริดา ทองกิจปรีชา อธิยุทธ ปิ่นแก้วและภัสสร อัครนิธิธนายศ. (2563). Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative. *วารสารโรคมะเร็ง*, 40 (1), 53-61.
- มาลินี ธานี, พวงรัตน์ ยงวิชัย, และวัชรินทร์ ลอยลม. (2555). องค์ประกอบและบทบาทของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง. *ศรีนครินทร์เวชสาร*, 27(4), 424-432.
- ลลิตา อธิระสิริ, (2552). *มะเร็ง-รักษาด้วยตนเองตามแนวธรรมชาติบำบัด*. กรุงเทพฯ: รวมทรรศน์.
- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. (2563). *ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2562*. สืบค้นจาก: http://thaicancernews.nci.go.th/_v2/index.php/2019/12/31/kb2901li2479kj/
- สุพรรณิการ์ ถวิลหวัง. (2017). ภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง: ความสำเร็จของการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกัน. *วารสารเภสัชวิทยา*, 39(2), 49-61.
- สิทธิธณะ มุกเคอร์จี. (2556). *จักรพรรดิแห่งโรคร้าย ชีวประวัติของโรคมะเร็ง*. [The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer] (สุนันทา วรรณสิทธิ์ เบล, ผู้แปล). กรุงเทพฯ: มติชน.
- เอกภพ ญาณยุตโต. (2562). *แค่รู้วิธี ชาตินี้เราจะไม่เป็นมะเร็ง*. กรุงเทพฯ: อมรินทร์เฮลท์อมรินทร์พรีนติ้ง แอนด์พับลิชชิ่ง.
- Abrams, J., Telford, W.G., & Rollins, L. (2014). The many roads to cell death: discriminating between apoptosis, necrosis and autophagy. *DDW*, 41-46.
- Anand, P., Kunnumakara, A.B., Sundaram, C., & et al. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(90), 2097-2116.
- Ayelet, S., Leticia, C., Nathaniel, H., & et al. (2015). Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 350, 1084-1089.
- Azad, M. A. K., Sarker, M., & Wan, D. (2018). Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *BioMed Research International*, 2018, 1-10.
- Canani, R.B., & et al. (2011). Potential of beneficial effects of butyrate in intestinal and extra intestinal diseases. *World Journal of Gastrointestinal*, 17, 15-19.
- Chamber, E.S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D.J. (2018). Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Current Nutrition Report*, 7, 198-206.
- Chamcorachote, P., & et al. (2009). Curcumin Sensitizes lung cancer cells to cisplatin induced apoptosis through superoxide anion-mediated Bcl-2 degradation. *Cancer Investigation*, 27, 624-635.
- Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., & et al. (2017). Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treat with ipilimumab. *Annals of Oncology*, 28(6), 1368-1379.
- Chipuk, J. E., & et al. (2010). The BCL-2 family reunion. *Molecular cell* 37, 299-310.
- Elkrief, A., Derosa, L., Zitvogel, L., Kroemer, G., & Routy, B. (2019). The innate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy, *Gut Microbes*, 10(3), 424-428.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicology and Pathology*, 35(4), 495-516.

- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., & et al. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941-1953.
- Fernández, M. F., Reina-Pérez, I., Astorga, J. M., Rodríguez-Carrillo, A., Plaza-Díaz, J., & Fontana, L. (2018). Breast cancer and its relationship with the microbiota. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1747. doi.org/10.3390/ijerph15081747
- Fong, W., Li, Q., & Yu, J. (2020). Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*, 39, 4925-4943.
- Gao, Z., Gao, B., Gao, R., Zhu, Q., Wu, W., & Qin, H. (2015). Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, 12, 6119-6127.
- Gill, S.R., Pop, M., Deboy, R.T., & et al. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 312, 1355-1359.
- Hussan, H., Clinton, S.K., Roberts, K., & Bailey, M.T. (2017). *Fusobacterium's* link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. *World Journal of Gastroenterology*, 23(48), 8626-8650.
- Ignéy F. H., & Krammer, P. H. (2002). Immune escape of tumors: Apoptosis resistance and tumor counterattack. *Journal of Leukocyte Biology*, 71(6), 907-920.
- Iwai, Y., Hamanishi, J., Chamoto, K., & Honjo, T. (2017). Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of Biomedical Science (2017)* 24, 26. doi:10.1186/s12929-017-0329-9.
- Jin, Y., Dong, H., Xia, L., & et al. (2019). The diversity of gut microbiome is associated with Favorable responds to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(8), 1378-1389.
- Khanna, S, & Tosh, P.K. (2014). A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(1), 107-114.
- Kourie, H.R., & Klastersky, J.A. (2016). Side-effects of checkpoint inhibit-based combination therapy. *Current Opinion in Oncology*, 28(4), 306-313.
- Kroemer, G., & Zitvogel, L. (2018). Cancer immunotherapy in 2017: The breakthrough of the microbiota. *Nature Reviews Immunology*, 18, 87-88.
- Liu, F., Li, J., Guan, Y., & et al. (2019). Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 15(11), 2381-2392.
- Ogawa, T., & et al. (2005). Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *Casei* in conjunction with dextran. *Clinical and Experimental Immunology*, 143, 103-109.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., & et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 59-65.

- Sampsell, K., Hao, D., & Reimer, R. A. (2020). The gut microbiota: A potential gateway to improved health outcomes in breast cancer treatment and survivorship. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9239. doi.org/10.3390/ijms21239239
- Shapiro, B.L. (2000). Cancer, genes, and the environment. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1491-1496. doi.org/10.1056/NEJM200011163432013
- Sivamaruthi, B.S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The role of probiotics in colorectal cancer management. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-17.
- Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., & et al. (2015). Commensal bifid bacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 350, 1084-1089.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R;L., & et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, 0, 1-41. doi:10.332/caac.21660.
- World Gastroenterology Organization. (2009). World gastroenterology organization practice guidelines: Probiotics and prebiotics. *Arab Journal of Gastroenterology*, 10, 33-42.

