การทบทวนวรรณกรรมเรื่องผลของสารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทนต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก

THE EFFECT OF INDOLE-3-CARBINOL AND 3,3'- DIINDOLYLMETHANE ON PROSTATE CANCER: A NARRATIVE REVIEW

ภาวินีย์ เหล่าวีระกุล , ธรรณวัฐ วัฒนาเศรษฐ์**

Pavinee Laoveerakul, Thunnawat Wattanaseth**

บทคัดย่อ

อุบัติการณ์ที่สูงของมะเร็งต่อมลูกหมากในประชากรทั่วไปนับเป็นปัญหาสำคัญ ในปัจจุบันการรักษาทั่วไปยังมีข้อจำกัดทั้งแง่ผลข้างเคียง หรือการดื้อยา จึงเกิดความน่าสนใจในการใช้สารธรรมชาติเพื่อเพิ่มผลการรักษาขึ้น อินโดล-3-คาร์บินอล(I3C) และเมแทบอไลต์สำคัญคือ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน(DIM) ซึ่งพบในผักตระกูลกะหล่ำ ได้รับสนใจถึงผลระงับมะเร็งต่อมลูกหมาก

การศึกษาระยะก่อนคลินิกสรุปว่าDIM มีฤทธิ์ต้านมะเร็งแบบหลายกลไก โดยยับยั้งการเติบโต กระตุ้นเซลล์มะเร็งตาย ควบคุมวงจร ยับยั้งการกระจาย และรบกวนกระบวนการสัญญาณที่สำคัญ เช่น androgen receptor, NF-κB และ Akt/mTOR รวมถึงการควบคุมกลไกทางอีพิเจเนติก ขณะที่การศึกษาทางคลินิกระยะต้นชี้ว่า DIM ปลอดภัยสูง และผู้ป่วยทนได้ดี และมีตัวชี้วัดทางชีวภาพที่เปลี่ยนไป เช่น กีดกันตัวรับแอนโดรเจนออกจากนิวเคลียส(nuclear exclusion of AR) และยังพบการเปลี่ยนแปลงพยาธิวิทยา คือ prostatic intraepithelial neoplasia regression (PIN regression) ส่วนระดับ PSA ยังไม่พบลดลงชัดเจน อย่างไรก็ตามไม่พบอาการเป็นพิษรุนแรง

โดยสรุปจึงกล่าวได้ว่าสาร 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน(DIM)มีความสามารถเป็นสารเสริมการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และประชากรขนาดใหญ่ต่อไป เพื่อยืนยันประสิทธิผลนำไปใช้ในคลินิกจริง

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมลูกหมาก, อินโดล-3-คาร์บินอล, 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน

---

* วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

* College of Integrative Medicine Dhurakij Pundit University

Corresponding author: ภาวินีย์ เหล่าวีระกุล *Email: pavinee.laoveerakul@gmail.com*

Received 06/03/2026 *Revised 11/03/2026* *Accepted 24/06/2026*

ABSTRACT

The high incidence of prostate cancer in the general population constitutes a significant problem. Currently, conventional treatments are limited by both adverse effects and drug resistance, driving interest in the use of natural compounds as adjuncts to enhance therapeutic efficacy. Indole-3-carbinol (I3C) and its major metabolite, 3,3'-diindolylmethane (DIM), which are commonly found in cruciferous vegetables, have attracted considerable attention for their prostate cancer-suppressing effects.

Evidence from preclinical studies indicates that DIM exerts multi-targeted anticancer effects by inhibiting growth, inducing cancer cell apoptosis, regulating the cell cycle, suppressing metastasis, and interfering with key signaling pathways—such as the androgen receptor (AR), NF-κB, and Akt/mTOR—as well as modulating epigenetic mechanisms. Meanwhile, early-phase clinical studies suggest that DIM has high safety and is well tolerated by patients, demonstrating altered biomarkers including the nuclear exclusion of AR, along with pathological changes, namely prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) regression. However, no clear reduction in prostate-specific antigen (PSA) levels has been observed. Importantly, no severe toxicity has been reported.

In conclusion, 3,3'-diindolylmethane (DIM) demonstrates potential as an adjunctive therapeutic agent for prostate cancer. Nevertheless, large-scale, randomized controlled clinical trials remain necessary to confirm its clinical efficacy and practical applicability.

Keywords: Prostate cancer, Indole-3-carbinol, I3C, 3,3'-diindolylmethane, DIM

ภูมิหลังและเหตุผล (Background and rationale)

มะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate Cancer) จัดเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ที่พบบ่อยในเพศชายทั่วโลกและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในกลุ่มโรคมะเร็ง สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย ข้อมูลจากรายงาน Cancer in Thailand ระบุว่ามะเร็งต่อมลูกหมากมีอุบัติการณ์สูงเป็นลำดับที่ 4 ของมะเร็งในเพศชาย โดยคิดเป็นอัตราส่วน 7.1 ต่อประชากร 100,000 คน และมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์อย่างมีนัยสำคัญสัมพันธ์กับปัจจัยด้านอายุ[1] ปัจจุบันมาตรฐานการรักษาประกอบด้วยการผ่าตัด (Prostatectomy) การฉายรังสี การบำบัดด้วยฮอร์โมน (Hormonal therapy) และยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษามาตรฐานส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยผ่านผลข้างเคียงหลายประการ รวมถึงข้อจำกัดเรื่องการดื้อยาในระยะยาว จึงเกิดความสนใจในการศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง เพื่อนำมาใช้เสริมประสิทธิภาพการรักษาหลักและลดอาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลทางระบาดวิทยาบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคพืชผักตระกูลกะหล่ำ (Cruciferous vegetables) เช่น บรอกโคลี และกะหล่ำปลี กับการลดลงของอุบัติการณ์โรคมะเร็ง โดยมีสารออกฤทธิ์ปฐมภูมิ (Primary active compound) ที่เป็นหัวใจสำคัญคือ อินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) ซึ่งภายหลังการบริโภคจะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางเคมีชีวภาพในสภาวะกรดของกระเพาะอาหารกลายเป็นเมแทบอไลต์สำคัญคือ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) สารประกอบทั้งสองชนิด จัดเป็นสารกลุ่มอินโดล และสามารถแสดงคุณสมบัติในการยับยั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิด อาทิ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งเม็ดเลือดขาว[2,3]

สารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) มีคุณสมบัติในการยับยั้งกระบวนการเกิดมะเร็งผ่านกลไกทางชีวภาพที่หลากหลาย กลไกสำคัญประกอบด้วยการกระตุ้นเอนไซม์ในกระบวนการกำจัดสารพิษ (Detoxification enzymes) การขัดขวางเส้นทางการส่งสัญญาณที่เอื้อต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ และการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ตามธรรมชาติ (Apoptosis) รวมถึงมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ นอกเหนือจากกลไกพื้นฐานในการต้านเซลล์มะเร็งแล้ว สารทั้งสองชนิดยังมีบทบาทสำคัญในการปรับสมดุลของฮอร์โมนเพศ ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับพยาธิสภาพของมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยเฉพาะความสามารถในการควบคุมและลดผลกระทบจากฮอร์โมนแอนโดรเจน (Androgen) ซึ่งเป็นปัจจัยหลักในการกระตุ้นการขยายตัวของเซลล์มะเร็ง[4] นอกจากข้อมูลพื้นฐานข้างต้น หลักฐานเชิงประจักษ์ระบุว่าสารประกอบสาร 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (DIM) มีบทบาทสำคัญในฐานะตัวกำกับดูแลระดับโมเลกุล เช่น การทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2 receptor agonist) ส่งผลให้เกิดการสะสมของเซราไมด์ (Ceramide) ภายในเซลล์ ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารส่งสัญญาณเหนี่ยวนำกระบวนการตายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งเป็นการขยายขีดความสามารถของสารประกอบกลุ่มอินโดล ในการยับยั้งเส้นทางการส่งสัญญาณ Akt/mTOR ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศชาย (Androgen-independent prostate cancer cells) ส่งผลให้สารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) อาจมีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะดื้อต่อการรักษามาตรฐานได้อย่างมีนัยสำคัญ[5]

จากการศึกษาพบว่าการใช้สารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) ร่วมกับมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน มีแนวโน้มช่วยเพิ่มประสิทธิภาพเชิงบำบัดและลดอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดหรือการบำบัดด้วยฮอร์โมน ดังนั้น การทบทวนวรรณกรรมถึงบทบาทของสารประกอบทั้งสองชนิดในการจัดการมะเร็งต่อมลูกหมากจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อต่อยอดสู่การพัฒนาแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงสุดสำหรับผู้ป่วยในอนาคต

วัตถุประสงค์ของการศึกษา (Objective)

1. เพื่อรวบรวมและวิเคราะห์สถานะองค์ความรู้เกี่ยวกับกลไกเชิงโมเลกุลของสารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก

2. เพื่อสังเคราะห์ความเชื่อมโยงระหว่างคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) ในฐานะสารตั้งต้นทางธรรมชาติ กับประสิทธิภาพเชิงบำบัดของสาร3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) ต่อการควบคุมวิถีการส่งสัญญาณในระดับเซลล์

3. เพื่อประเมินความเป็นไปได้และข้อจำกัดในการนำสารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol, I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-diindolylmethane ,DIM) มาประยุกต์ใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานเพื่อเพิ่มประสิทธิผลเชิงคลินิกสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

วิธีการศึกษา (Method)

การศึกษาดำเนินการในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมเชิงพรรณนา (narrative review) โดยมุ่งวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับผลของสารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (3,3'-Diindolylmethane; DIM) ต่อพยาธิสภาพของโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ภายใต้ขั้นตอนการดำเนินงานดังต่อไปนี้

การสืบค้นวรรณกรรม ผู้วิจัยดำเนินการสืบค้นข้อมูลทุติยภูมิ (Secondary data) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์มาตรฐานสากลทางชีวการแพทย์ ประกอบด้วย PubMed, Google Scholar และ Medline โดยกำหนดช่วงเวลาการตีพิมพ์ครอบคลุมพัฒนาการขององค์ความรู้สำคัญย้อนหลังถึงปี ค.ศ. 1994 จนถึงปัจจุบัน และกำหนดคำค้นสำคัญ (Search terms) ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ได้แก่ "I3C", "Indole-3-carbinol", "DIM", "3,3'-diindolylmethane" ร่วมกับ "Prostate cancer" หรือ "มะเร็งต่อมลูกหมาก" โดยใช้ตัวเชื่อมทางตรรกศาสตร์ (Boolean operators) เพื่อให้ครอบคลุมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องอย่างครบถ้วนตามขอบเขตการวิจัย จากนั้นจะคัดเลือกข้อมูลเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีคุณภาพและน่าเชื่อถือ โดยพิจารณาเลือกงานวิจัยที่บทความวิจัยต้นฉบับ (Original research) และบทความปริทัศน์ (Review articles) มีมาตรฐานสากล การศึกษาที่ครอบคลุมกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุล ประสิทธิผลในระยะก่อนคลินิก (In vitro และ In vivo) และผลลัพธ์เชิงบำบัดในระยะคลินิก (Clinical trials) และงานวิจัยได้รับการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ สำหรับวรรณกรรมที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณา ได้แก่ ขาดความน่าเชื่อถือทางระเบียบวิธีวิจัย งานวิจัยที่ถูกถอนจากการตีพิมพ์ (Retracted articles) และบทความที่ไม่สามารถสืบค้นแหล่งอ้างอิงปฐมภูมิได้ กระบวนการคัดกรองเบื้องต้น พิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อเพื่อกำจัดบทความที่มีความซ้ำซ้อน จากนั้นจึงวิเคราะห์ความสอดคล้องเชิงเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ จนบรรลุจำนวนงานวิจัยที่นำมาสังเคราะห์ผลรวม 42 รายการ ประกอบด้วยการศึกษาระยะก่อนคลินิก 36 รายการ และการศึกษาระยะคลินิก 6 รายการ

การวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล (Data synthesis) ข้อมูลที่ได้รับจากการคัดเลือกจะสรุปโดยแบ่งหมวดหมู่เป็น 5 ประเด็นหลัก ได้แก่ คุณลักษณะทางเคมีชีวภาพและกลไกเชิงโมเลกุลปฐมภูมิ (Biochemical characteristics and primary molecular mechanisms) ประสิทธิผลและกลไกการต้านมะเร็งในการศึกษาระยะก่อนคลินิก ประสิทธิผลต่อตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarkers) และประสิทธิผลทางคลินิก โปรไฟล์ความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์ (Safety and adverse events) และ ประสิทธิผลของการใช้ในรูปแบบการรักษาร่วม (Combination therapy)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration) การศึกษาผ่านการประเมินตนเองตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยอ้างอิงมาตรฐาน The Belmont Report ซึ่งมุ่งเน้นความถูกต้องของข้อมูลปฐมภูมิที่มีการลงนามยินยอม (Informed consent) จากอาสาสมัครในงานวิจัยต้นฉบับ และได้รับหนังสือแจ้งผลการพิจารณาว่าการดำเนินงานวิจัยไม่เข้าข่ายจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากหน่วยงานต้นสังกัด (DPUHREC 1112/2568)

ผลการศึกษา (Results)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยปฐมภูมิเกี่ยวกับการใช้สารประกอบอินโดล-3-คาร์บินอล (I3C) และ 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (DIM) ในการจัดการมะเร็งต่อมลูกหมาก สามารถจำแนกประเด็นสำคัญได้ดังลำดับ

1. **คุณลักษณะทางเคมีชีวภาพและกลไกเชิงโมเลกุลปฐมภูมิ** (Biochemical characteristics and primary molecular mechanisms)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า อินโดล-3-คาร์บินอล (Indole-3-carbinol; I3C) เป็นสารประกอบในกลุ่มกลูโคสิโนเลต (Glucosinolates) ที่พบมากในพืชวงศ์ Brassicaceae เช่น บรอกโคลี และกะหล่ำปลี จัดเป็นสารออกฤทธิ์ต้นน้ำ (Upstream compound) ที่มีความสำคัญในการป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของมะเร็ง อนึ่ง I3C มีลักษณะเฉพาะคือมีความไม่คงตัวสูงในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรด โดยเมื่อเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารจะเกิดปฏิกิริยาโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง (Acid-catalyzed condensation) และเปลี่ยนสภาพไปเป็นเมแทบอไลต์หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 3,3'-ไดอินโดลิลมีเทน (DIM) ที่เป็นสารประกอบหลักที่ได้รับความสนใจสูงสุดเนื่องจากพบได้มากที่สุด มีความคงตัวทางเคมี (Chemical stability) และมีค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ที่เหนือกว่าสารตั้งต้น[2,3]

การสังเคราะห์ข้อมูลความเชื่อมโยงเชิงชีวเคมี พบว่าแนวโน้มขององค์ความรู้ในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่าการทำงานของสารทั้งสองมีลักษณะส่งเสริมกันเป็นลำดับเหตุการณ์ (Sequential action) ทั้งI3CและDIM ต่างสามารถออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ แต่ทางการศึกษาอาจใช้ DIM มากกว่าเนื่องจากเหตุผลด้านค่าชีวประสิทธิผล ทั้งนี้สารดังกล่าวจะเข้าทำหน้าที่ช่วยควบคุมวิถีการส่งสัญญาณในระดับเซลล์ โดยเฉพาะกระตุ้นเซลล์มะเร็งให้ตาย(Apoptosis) ผ่านการควบคุมโปรตีนในกลุ่ม Bcl-2 และ Caspases[17] ทั้ง I3Cและ DIM ต่างมีคุณสมบัติไปปรับสมดุลของฮอร์โมนเพศ โดยควบคุมและลดการแสดงออกของตัวรับแอนโดรเจน (Androgen receptor: AR) [18] ซึ่งเป็นปัจจัยหลักต่อการเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมาก

2. **ประสิทธิผลและกลไกการต้านมะเร็งในการศึกษาระยะก่อนคลินิก**

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ยืนยันว่า DIM ยับยั้งกระบวนการเกิดมะเร็งผ่านกลไกเชิงโมเลกุลที่หลากหลาย (Pleiotropic mechanisms) โดยมีความเชื่อมโยงอย่างเป็นระบบกับบทบาทของสารตั้งต้นอย่าง I3C โดยสามารถแยกประเด็นออกเป็น 4 ประเด็นสำคัญ ได้แก่

ประเด็นที่ 1 การปรับเปลี่ยนเส้นทางการส่งสัญญาณระดับโมเลกุล (Molecular signaling pathway modulation) I3C และ DIM มีจุดร่วมกัน และมีศักยภาพในการควบคุมกระบวนการส่งสัญญาณเส้นทางต่างๆของเซลล์ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโต การดำเนินโรค และการดื้อต่อยามาตรฐานในมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยกลไกที่มีการอธิบาย ได้แก่

1.1) การระงับระบบสัญญาณของตัวรับแอนโดนเจน (Androgen receptor (AR)) , Nuclear Factor-kappa B (NF-κB) และ Akt/mTOR โดยI3CและDIM มีฤทธิ์ควบคุมและลดการแสดงออกของตัวรับแอนโดรเจนชัดเจน ซึ่งแอนโดรเจนเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเกิดการแบ่งตัว[4] DIM ยังสามารถขัดขวางการทำงานของ NF-κB ซึ่งมีหน้าที่เป็นโปรตีนถอดรหัสควบคุมการอักเสบอันจะส่งเสริมการธำรงอยู่ของเซลล์มะเร็ง[17,24] สามารถระงับการส่งสัญญาณ Akt/mTOR ที่มักทำงานมากกว่าปกติในมะเร็งระยะลุกลาม นอกจากนี้มีผลลดการสร้างโปรตีนควบคุมการเติบโตหรือขยายขนาดก้อนมะเร็ง[5] และผลการศึกษาในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อยาเอนซาลูทาไมด์

(Enzalutamide) อย่างสายพันธุ์ 22Rv1 พบว่า DIMลดการแสดงออกของARชนิดsplice variant7 (AR-V7) และยับยั้งระบบสัญญาณ Wnt/ β -catenin จึงเพิ่มความไวต่อยาเอนซาลูทาไมด์ได้อีกด้วย[4]

1.2) บทบาทในฐานะตัวกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ที่ 2 (CB2 receptor agonist)และการสะสมเซราไมด์ DIM ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ที่ 2 อย่างจำเพาะได้ ซึ่งทำให้เกิดการสะสมเซราไมด์ตามมา มีผลไปยับยั้งเส้นทางการส่งสัญญาณ Akt/mTOR เหนี่ยวนำไปสู่การตายของเซลล์มะเร็ง (Apoptosis) และกระบวนการกลืนกินตัวเอง (Autophagy)ของเซลล์มะเร็ง โดยยิ่งปรากฏประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งเส้นทางการส่งสัญญาณ Akt/mTOR ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศชาย (Androgen-independent) เช่น สายพันธุ์ PC3 และ DU145[5] จึงทำให้DIMถูกพิจารณาว่าอาจมีศักยภาพในการเป็นสารรักษาเสริมเพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตและการรุกรานของเซลล์มะเร็งที่มีความก้าวร้าวสูงได้อย่างมีนัยสำคัญ[5,9]

1.3) การยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนรูปของเซลล์และการรุกราน DIMอาจสามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยปรากฏความสามารถควบคุมโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะและการเคลื่อนที่ของเซลล์ โดยการยับยั้งการแสดงออกโปรตีนVimentin และ Fibronectin ร่วมกับกระตุ้นให้ระดับการแสดงออกของ E-cadherinเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนรูปจากเซลล์เยื่อบุผิวไปเป็นเซลล์มีเซนไคม์(Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) นำไปสู่การลดศักยภาพในการรุกราน(Invasion) และการแพร่กระจายไปบริเวณอื่นของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก[4,9]

ประเด็นที่ 2 การควบคุมวงจรเซลล์และกระบวนการตายของเซลล์ (Cell cycle regulation and apoptosis) ความสามารถของ I3C และ DIM ในการควบคุมทางพยาธิสภาพมะเร็งผ่านการควบคุมกลไกพื้นฐานระดับเซลล์มีน่าสนใจหลายประการ ดังลำดับต่อไปนี้

2.1) การเหนี่ยวนำกระบวนการตายของเซลล์ผ่านทางไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial-mediated apoptosis) DIM โดดเด่นมากในการส่งเสริมเซลล์มะเร็งให้เข้าสู่กระบวนการตายตามธรรมชาติ (Apoptosis) โดยอาศัยกลไกทางไมโทคอนเดรีย[8] แนวโน้มของข้อมูลจากการวิจัยระบุทิศทางเดียวกันว่า DIM ส่งผลให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์บริเวณเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย ทำให้ความต่างศักย์เสียไป ส่งผลให้ไมโทคอนเดรียปล่อยโปรตีนมากระตุ้นการทำงานของเอนไซม์Caspases[23] ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายองค์ประกอบภายในเซลล์มะเร็งเป็นลำดับถัดไป กลไกนี้มีความสำคัญทำให้ DIM สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ และกระทบเซลล์ปกติน้อย ย้ำถึงคุณลักษณะที่ดีในการนำไปใช้[8,23]

2.2) การหยุดยั้งวงจรเซลล์โดยเฉพาะที่ระยะ G1 (G1 Phase cell cycle arrest) I3CและDIM มีกลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่สามารถชะลอการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง ด้วยการทำให้วงจรเซลล์หยุดชะงัก โดยมากจะเกิดที่ระยะG1 ด้วยวิธีการต่างๆ เช่น กระตุ้นCDK inhibitor เซลล์มะเร็งจึงไม่สามารถเข้าสู่ระยะการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ หรือ S phase ได้ ดังนั้นสารประกอบทั้งสองชนิด สามารถจำกัดอัตราการเติบโตของก้อนมะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพ[18]

2.3) การเพิ่มระดับการแสดงออกโปรตีน p21 ,p27 และ ลดการแสดงโปรตีนcyclins และ CDKs (Cyclin-dependent kinases) ซึ่งเอนไซม์ CDKs ทำหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ จึงมีผลให้หยุดยั้งวงจรเซลล์ข้างต้น[14,18,19] ซึ่งผลในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองก็ได้ยืนยันว่า DIM ยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามได้ตามสัดส่วนปริมาณการได้รับสารประกอบดังกล่าว[8,14] ซึ่งข้อมูลส่วนนี้ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมโยงทางทฤษฎีที่สำคัญ (Theoretical bridge) ระหว่างผลการศึกษาระยะก่อนคลินิก (Preclinical) ไปสู่ความคาดหวังในผลลัพธ์เชิงบำบัดของการศึกษาทางคลินิก (Clinical studies) เนื่องจากสามารถยืนยันความสามารถของสารประกอบกลุ่มอินโดลในการกำกับดูแลกลไกควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ในสิ่งมีชีวิตที่มีความซับซ้อน

ประเด็นที่ 3 การยับยั้งกลไกการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากไปยังกระดูก กระบวนการแพร่กระจายของมะเร็งต่อมลูกหมากไปยังกระดูก (Prostate cancer bone metastasis) เกี่ยวข้องกับกลไกการสร้างและทำลายกระดูก(Bone remodeling)ที่ผิดปกติไปของมะเร็ง พบว่าDIM ซึ่งได้จากการสลายI3Cมีบทบาทสำคัญในการขัดขวางกลไกดังกล่าวผ่านเส้นทางสัญญาณระดับโมเลกุลที่หลากหลาย ได้แก่ ผ่านระบบเอนไซม์ Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) และ uPAR ที่ปกติจะทำหน้าที่สลายโปรตีนภายนอกเซลล์ จึงเปิดทางรุกรานของมะเร็งยังบริเวณข้างเคียง ยีนuPA และ uPARนี้เองที่สามารถถูกกดการแสดงออกด้วยDIM โดยพบหลักฐานการใช้ DIM ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากระยะดื้อต่อฮอร์โมนเพศ (เช่น PC3,C4-2B) สามารถลดการแสดงออกของยีนuPA และ uPAR ได้[20] และการลดปัจจัยเสริมการแพร่กระจายอย่างการสร้างเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยง เนื่องจากการยับยั้ง uPA/uPAR จะส่งผลให้ไปยับยั้งการหลั่งVascular endothelial growth factor(VEGF) และMatrix metalloproteinase-9(MMP-9) ที่ควบคุมกระบวนการสร้างหลอดเลือดที่ช่วยการเติบโตรุกรานของก้อน องค์ความรู้จากการสังเคราะห์ชี้ให้เห็นว่า ผลลัพธ์ส่งผลให้ความสามารถในการเคลื่อนที่ (Migration) ของเซลล์มะเร็งลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ[20] และมีรายงานถึงDIM ควบคุม RANKL pathwayที่จะไปกระตุ้น TGF-β ทำให้เข้าสู่กระบวนการOsteoclasts และ Osteoblasts differentiation การคุมการส่งสัญญาณสร้าง/สลายกระดูกดังกล่าวอาจเป็นความหวังที่จะลดหรือชะลอการแพร่กระจายไปกระดูกในผู้ป่วย[19] ประเด็นที่ค้นพบสะท้อนให้เห็นถึงศักยภาพของสารประกอบกลุ่มอินโดล ในการตัดวงจรการสื่อสารระหว่างเซลล์มะเร็งและสภาวะแวดล้อมภายในกระดูก (Bone microenvironment) ซึ่งเป็นกุญแจสำคัญในการลดโอกาสการแพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลาม

ประเด็นที่ 4 การปรับเปลี่ยนทางอีพิเจเนติก (Epigenetic Modifications) DIM แสดงบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนอีพิเจเนติก ซึ่งส่งผลกระทบโดยตรงต่อโครงสร้างโครมาตินและการควบคุมการแสดงออกของยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการลุกลามของโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก กลไกนี้เป็นจุดเชื่อมโยงสำคัญที่อธิบายประสิทธิภาพของสารประกอบกลุ่มอินโดลในการยับยั้งมะเร็งในระดับเหนือพันธุกรรม โดยมีรายละเอียดดังนี้

4.1) การยับยั้งการแสดงออกของยีนเป้าหมายของตัวรับแอนโดรเจน(Androgen receptor: AR) ผ่านการปรับแต่งโครมาติน จากการศึกษาพบว่า DIM มีประสิทธิภาพในการลดระดับโปรตีนAR และขัดขวางการเข้าจับของAR บนตำแหน่ง Androgen response elements (AREs) ในบริเวณโปรโมเตอร์ของยีนเป้าหมาย เช่น PSA, TMPRSS2 และกลุ่มยีนที่ทำหน้าที่ซ่อมดีเอ็นเอ(DNA repair genes) ได้แก่ PARP1, MRE11 และ DNA-PK แนวโน้มข้อมูลระบุว่า กลไกการยับยั้งการถอดรหัสเกิดขึ้นผ่านกระบวนการหลัก ได้แก่ การควบคุมโครมาตินทางอีพิเจเนติกแบบยับยั้ง (Repressive chromatin marks) DIMจึงทำให้H3K27me3 (Histone H3 Lysine 27 Trimethylation) และ H3K9me3เพิ่มขึ้น บริเวณโปรโมเตอร์ของยีนเป้าหมาย ซึ่งไม่เอื้อต่อการถอดรหัสยีนตามปกติ[21,22]

4.2) กลไกการควบคุมกระบวนการเมทิลเลชั่นของดีเอ็นเอและเอนไซม์ดีเอ็นเอเมทิลทรานสเฟอเรส (DNA methylation and DNA methyltransferases) DNA Methylation เป็นกลไกทางอีพิเจเนติกที่สำคัญที่จะมีในเซลล์ทั่วไป ทำหน้าที่กำกับดูแลการแสดงออกของยีนโดยการเพิ่มหมู่เมทิลลงบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ของวงแหวนไซโทซีน จนเกิดเป็น 5-เมทิลไซโทซีน (5-mC) โดยใช้เอนไซม์ดีเอ็นเอเมทิลทรานสเฟอเรส (DNA methyltransferases หรือ DNMTs) หลายชนิด[21] ในสภาวะโรคมะเร็งการทำงานของเอนไซม์ DNMT1, DNMT3a, DNMT3bมักผิดปกติ กล่าวคือมีเมทิลเลชั่นสูงเกินไป (Hypermethylation) บริเวณส่วนควบคุมยีนต้านมะเร็ง (Tumor suppressor genes) ส่งผลให้ยีนเหล่านั้นหยุดการทำงานและเร่งการเจริญเติบโตของเนื้องอก และ ยังทำให้มีผลในระดับ mRNA และโปรตีนควบคุมยีนสำคัญ เช่น ยีน Nrf2 ที่เกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ โดยกระตุ้นให้ทำงานมากยิ่งขึ้น[21,22]

3. ประสิทธิผลเชิงบำบัดระยะการทดลองทางคลินิก (Clinical Efficacy) โดยเริ่มมีการศึกษาระยะต้นในมนุษย์ที่มุ่งเน้นการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากและผู้มีรอยโรคก่อนมะเร็งโดยใช้DIM เป็นหลัก เนื่องจากมีความคงตัวที่มากกว่า[2] จากการสังเคราะห์ข้อมูลพบว่าDIM แสดงศักยภาพในฐานะสารเคมีป้องกันโรคมะเร็ง (Chemopreventive agent) และสารรักษาเสริมที่มีประสิทธิภาพ มีรายละเอียด ดังนี้

3.1) ด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) DIMสูตรปรับปรุง เช่น BR-DIM จะเพิ่มระดับ DIM ในพลาสมาโดยขึ้นกับขนาดยา(dose-proportional plasma exposure)ซึ่งหมายถึงการดูดซึมที่สูงขึ้นกว่าDIMทั่วไป แต่พบว่าความเข้มข้นของDIMที่พบในเนื้อเยื่อต่อมลูกหมากยังมีความผันแปร คือไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับDIMในเลือดกับเนื้อเยื่อ จึงสรุปได้เพียงว่าน่าจะไม่มีการสะสมในเนื้อเยื่อเท่านั้น[11]

3.2) ประสิทธิผลต่อตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarkers) และประสิทธิผลทางคลินิก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า DIM มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจน (Anti-androgenic activity)อย่างมีนัยสำคัญ การทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยก่อนผ่าตัดต่อมลูกหมากออก (Pre-prostatectomy) พบว่าในผู้ได้รับ BR-DIM เมื่อนำชิ้นเนื้อมาย้อมสีพิเศษ พบมีการแสดงออกตัวรับแอนโดรเจนในนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งลดลงอย่างชัดเจน[12,15] มีการศึกษาที่พบการลดลงของ Prostate-specific antigen (PSA) อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย[12] ทั้งนี้ในบางการศึกษาไม่พบความแตกต่างของ PSA หรือพบว่ามีแนวโน้มที่ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเนื่องด้วยข้อจำกัดด้านจำนวนกลุ่มตัวอย่าง หรือระยะเวลาการศึกษาก็เป็นได้[14,15] นอกจากนี้พบการปรับสัดส่วนเมแทบอไลต์ของเอสโตรเจน (Urinary 2-hydroxyestrone/16-hydroxyestrone ratio)เป็นเมแทบอไลต์ที่ดีขึ้น ซึ่งอาจช่วยยับยั้งการเติบโตของเนื้องอก[11] น่าสนใจอย่างยิ่งว่าในผู้ป่วยกลุ่มรอยโรคก่อนระยะมะเร็ง (prostatic intraepithelial neoplasia,PIN)ที่ได้รับ Infeminซึ่งเป็นDIMรูปแบบปรับปรุงแบบหนึ่งนั้น พบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่ดีขึ้น คือพบว่าMorphological indexที่ดีขึ้น และ พบลักษณะของPIN regression[13]

แนวโน้มของวรรณกรรมทางคลินิกจึงค่อนข้าง สอดคล้องกับผลการศึกษาในระยะก่อนคลินิกว่าDIMอาจช่วยเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ (Apoptosis) และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งอย่างไรก็ตามยังไม่สามารถบ่งชี้การฝ่อหรือขนาดของก้อนที่ลดลงได้ จำเป็นต้องมีการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 3 (Phase III) ที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันประสิทธิผลเชิงประจักษ์ในการลดอัตราการดำเนินไปของโรค [7,13]

4. โปรไฟล์ความปลอดภัยและการทนต่อยา (Safety and Tolerability)

จากการศึกษาทางคลินิกระยะต้น พบว่า DIM โดยเฉพาะสูตรที่เพิ่มการดูดซึม เช่น BR-DIM และ Infemin มีโปรไฟล์ความปลอดภัยอยู่ในเกณฑ์ดีและผู้ป่วยทนต่อยาได้สูง การศึกษาระยะที่ 1 แบบเพิ่มขนาดยา (Phase I dose-escalation) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดดื้อต่อฮอร์โมนที่ยังไม่แพร่กระจายและมีค่า PSA สูงขึ้น จำนวน 12 ราย ได้ให้ BR-DIM ชนิดรับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยเพิ่มขนาดที่ให้ DIM เป็นลำดับคือ 75, 150, 225 และ 300 มิลลิกรัมต่อครั้ง พบว่ายามีความปลอดภัยและทนได้ดี โดยกำหนดขนาดยาที่แนะนำสำหรับการศึกษาระยะที่ 2 (Recommended phase II dose; RP2D) ไว้ที่ 225 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1–2 (Mild to Moderate) ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ท้องอืด และท้องเสีย รวมถึงอ่อนเพลียและปวดศีรษะ ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับ 3 ที่พบคือภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบบไม่มีอาการ (asymptomatic hyponatremia) ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยไม่พบความเป็นพิษรุนแรงอื่นที่ชัดเจน[14]

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยรอยโรคก่อนมะเร็งต่อมลูกหมาก (PIN) ที่ได้รับ DIM รูปแบบ Infemin ขนาด 900 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อเนื่อง 3 เดือน ซึ่งเป็นขนาดสูงสุดในกลุ่มการศึกษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยทนได้ดี ค่าการทำงานของตับและไตไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จึงอนุมานได้ว่ามีความเป็นพิษต่ำ[13]

โดยสรุป หลักฐานทางคลินิกที่มีอยู่บ่งชี้ว่า BR-DIM และ DIM สูตรเพิ่มการดูดซึมมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง และมีศักยภาพในการนำไปใช้ร่วมกับการรักษาหลัก[10,11,13,14,15]

5. ประสิทธิผลของการใช้ในรูปแบบการรักษาร่วม (Combination Therapy)

การวิจัยการใช้ DIM ร่วมกับวิธีการรักษามาตรฐานการแพทย์เริ่มมีการศึกษาในระยะก่อนคลินิก ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์เสริม(Synergistic effect)ยาหลัก ช่วยยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดียิ่งขึ้นผ่านหลายกลไก ผลจะเห็นชัดในมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดดื้อต่อยา(Castration-Resistant Prostate Cancer: CRPC) ดังเช่นการศึกษาหนึ่งที่ใช้ DIM ร่วมกับยากดแอนโดรเจน Enzalutamide พบว่าช่วยยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้มากขึ้น โดยไปยับยั้งสัญญาณ Wnt/ β -catenin และกดการแสดงของAndrogen Receptor variant 7 (AR-v7)[4] และยังมีการนำมาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดTaxotere (Docetaxel) พบว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตาย (Apoptosis) ผ่านการลดระดับโปรตีน Survivin และยับยั้งการทำงานของ NF- κ B จึงยับยั้งกลไกเพิ่มการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งและกลไกดื้อยา[24]

มีความน่าสนใจว่าการศึกษาในมะเร็งชนิดอื่นพบว่า DIM มีบทบาทเป็นทั้งสารที่ช่วยเพิ่มความไวต่อการใช้รังสีรักษาในเซลล์มะเร็ง (Radiosensitizer) และช่วยปกป้องเซลล์ปกติ (Radioprotector) ส่งเสริมการถดถอยของเนื้องอกผ่านการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมทางภูมิคุ้มกันของเนื้องอก (Tumor immune microenvironment: TIME) และป้องกันความเสียหายของเนื้อเยื่อปกติจากการได้รับรังสี[25] สอดคล้องกับการศึกษาในด้านภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) ที่ระบุว่า DIM ช่วยเสริมประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม PD-1 blockade โดยกลไกการยับยั้งเซลล์ Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) ซึ่งเป็นเซลล์ที่กดภูมิคุ้มกันในสภาพแวดล้อมของก้อนมะเร็ง ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามทั้งสองการรักษายังไม่พบการศึกษาในมะเร็งต่อมลูกหมากโดยตรงจึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป[26]

นอกจากนี้ อีพิเจเนติกที่เปลี่ยนแปลงจากDIM อาจสามารถส่งเสริมประสิทธิผลของการรักษาอื่น ๆ โดยการลดระดับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ(DNA damage repair enzyme) เช่น PARP1 และ DNA-PK ทำให้เซลล์มะเร็งเปราะบางต่อยาเคมีบำบัดหรือรังสีที่ทำให้ดีเอ็นเอแตกหัก (Palomera-Sanchez et al., 2017) จึงกล่าวได้ว่า DIM อาจพิจารณาเป็นหนึ่งในการรักษาร่วมเพื่อเพิ่มผลการรักษา ลดการดื้อยาและบรรเทาผลข้างเคียงจากการรักษา[4,27]

วิจารณ์ (Discussions)

จากหลักฐานที่มาจากการศึกษาในระยะก่อนคลินิกที่มีอยู่ พบว่าDIMมีกลไกต่อต้านมะเร็งต่อมลูกหมากที่ซับซ้อนผ่านหลายกลไกร่วมกัน[7] โดยนอกจากการควบคุมกลไกการส่งสัญญาณ หรือวงจรเซลล์แล้ว กลไกที่มีความสำคัญยิ่งคือ การควบคุมระดับอีพิเจเนติก ดังเช่น การกดการแสดงออกของเอนไซม์ DNA methyltransferases (DNMTs) ทั้ง DNMT1, DNMT3a และ DNMT3b[22] ส่งผลให้เกิดกระบวนการDemethylation ของยีนเป้าหมาย เช่น ยีน Nrf2 จึงลดการอักเสบ และส่งเสริมการป้องกันเซลล์อีกด้วย[21,22]

ในส่วนข้อมูลการประยุกต์ใช้ทางคลินิก พบว่าปัจจุบันยังอยู่เพียงการศึกษาระยะที่ 1 และ Ib เป็นส่วนใหญ่ โดยผลที่ได้เน้นย้ำว่าBR-DIM ที่เพิ่มการดูดซึมนั้น มีความปลอดภัยที่สูง และความทนต่อยาได้ดีในผู้ป่วย[10,11,13,14,15] โดยผลทางคลินิกที่พบได้แก่ สามารถกดการแสดงออกตัวรับแอนโดรเจน และ ในบางการศึกษาพบแนวโน้มค่า PSA ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[12] บ่งชี้ว่าสารนี้สามารถเข้าถึงเนื้อเยื่อเป้าหมายและออกฤทธิ์ได้จริงในมนุษย์[15] และยังพบว่าการได้รับ DIM ในผู้ป่วยระยะรอยโรคก่อนมะเร็ง(prostatic intraepithelial neoplasia,PIN) พบการเปลี่ยนแปลงทางทางพยาธิ

วิทยาที่ดีขึ้น และพบลักษณะของPIN regression จึงน่าจะชะลอโรคได้ และอาจกล่าวได้ว่าDIMน่าจะมีประโยชน์อย่างยิ่งในมะเร็งต่อมลูกหมากระยะต้น[13]

ผลการศึกษาระยะก่อนคลินิกส่วนใหญ่ยังคงสนับสนุนการนำDIMมาใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาร่วมกับการรักษามาตรฐานหลัก(Combination therapy) เพื่อชะลอการดำเนินไปของโรค เช่น DIM ร่วมกับยา Enzalutamide หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด Taxotere (Docetaxel) [4,24] ซึ่งพบว่าให้ผลต่อต้านมะเร็งต่อมลูกหมากในหลอดทดลองได้ดียิ่งขึ้นกว่าการใช้ Enzalutamide หรือ Taxotere (Docetaxel) เพียงอย่างเดียว[4,24] อย่างไรก็ตามระมัดระวังอย่างยิ่งว่าประสิทธิภาพของการใช้ DIM เพียงอย่างเดียว ยังไม่สามารถระบุได้ว่าได้ประสิทธิผลที่ดีเท่ากับการรักษาหลักแต่อย่างใด และการนำมาใช้ร่วมกับการฉายรังสีรักษา หรือยาในกลุ่ม PD-1 blockadeก็ยังไม่ได้รับการศึกษาในมะเร็งต่อมลูกหมากโดยตรง แม้ว่าทางกลไกแล้วจะแสดงผลปกป้องเซลล์ปกติต่อความเสียหายจากการฉายรังสี หรือส่งเสริมการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ทำลายเซลล์มะเร็งดีขึ้นก็ตาม[25,26]

จากการวิเคราะห์เชิงวิพากษ์ พบว่าแม้สารประกอบกลุ่มอินโดลจะมีศักยภาพสูงในการต้านมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่ยังมีข้อจำกัดสำคัญที่ควรพิจารณา ประการแรก การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ยังคงจำกัดอยู่ในระยะที่ 1 และ Ib และขนาดของกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยทางคลินิกปัจจุบันที่ยังมีขนาดเล็ก (Small sample size) ซ้ำยังมุ่งเน้นการประเมินความปลอดภัยและเภสัชพลศาสตร์เป็นสำคัญ ทำให้การนำผลการศึกษาไปปรับใช้ยังทำได้ไม่เต็มที่ นอกจากนี้ ระดับ DIM ที่ตรวจพบในเนื้อเยื่อผู้ป่วยแต่ละรายยังคาดเดาไม่ได้ มีความผันแปร จึงเป็นโจทย์สำคัญที่ชี้ให้เห็นว่า ซึ่งเป็นประเด็นที่ต้องมีการตรวจสอบอย่างละเอียดต่อไป[10,11,13,14,15]

แนวทางการวิจัยในอนาคต จึงควรริเริ่มการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 3 (Phase III) เพื่อประเมินประสิทธิผลความปลอดภัยระยะยาว และกระทำในกลุ่มประชากรที่กว้างขึ้น[10,11,13,14,15] ควบคู่ไปกับการพัฒนาระบบนำส่งยา(Drug delivery systems) เพื่อรักษาเสถียรภาพของ I3C ก่อนการเปลี่ยนสภาพเป็น DIM หรือ ให้DIMไปยังบริเวณออกฤทธิ์มากขึ้น จะได้ช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจง นอกจากนี้ การบูรณาการสารดังกล่าว กับการรักษามาตรฐานสมัยใหม่ อาทิ ยามุ่งเป้า (Targeted therapy) และภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) ถือเป็นกลยุทธ์สำคัญที่จะช่วยเพิ่มผลสำเร็จในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากสู่รูปแบบการแพทย์แม่นยำ (Precision medicine) และมีความปลอดภัยสูงสุด

ข้อสรุป (Conclusions)

การทบทวนวรรณกรรมเชิงพรรณนาฉบับนี้ชี้ให้เห็นว่าสารประกอบ I3C โดยเมแทบอไลต์สำคัญคือ DIM มีศักยภาพที่น่าสนใจในการช่วยเสริมการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยกลไกทางชีวภาพที่หลากหลายและซับซ้อน โดย I3CและDIMจะออกฤทธิ์แบบพหุเป้าหมาย อันได้แก่ การยับยั้งสัญญาณกระตุ้นเซลล์มะเร็ง (AR, NF-**K**B, Akt/mTOR) และการกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2 receptor agonist) เพื่อเหนี่ยวนำให้เซลล์ตาย นอกจากนี้ยังส่งผลต่ออีพิเจเนติก ดังเช่นการควบคุมกระบวนการเมทิลเลชั่นของดีเอ็นเอ อันจะมีผลต่อtumor suppressor gene หรือ การปรับแต่งโครงสร้างโครมาตินเพื่อปิดการทำงานของยีนซ่อมแซมดีเอ็นเอเซลล์มะเร็ง เป็นต้น

หลักฐานการศึกษาในระดับก่อนคลินิกและงานวิจัยทางคลินิกขั้นต้น(Phase I/Ib) เพียงพอที่จะยืนยันถึงความปลอดภัยระยะสั้น และการทนต่อการใช้ยาในผู้ป่วยด้วยBR-DIM ในส่วนผลเชิงคลินิกพบหลักฐานลดการแสดงออกของตัวรับแอนโดรเจนในนิวเคลียส และทางพยาธิวิทยาพบการชะลอรอยโรคก่อนมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในปัจจุบันอาจไม่เพียงพอสำหรับนำไปใช้เป็นมาตรฐาน เนื่องจากยังขาดผลลัพธ์จากการทดลองในระยะถัดไปที่ชัดเจน ในอนาคตจึงควรเน้นการทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และจำนวนประชากรกว้างขึ้น(Phase III randomized controlled trials) เพื่อ

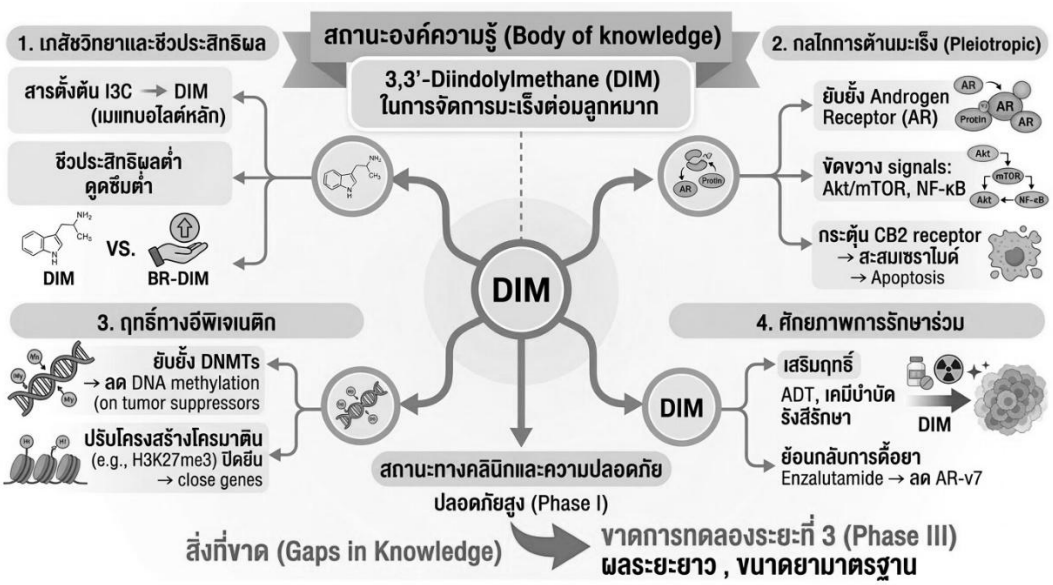
พิสูจน์ประสิทธิภาพในการรักษาควบคู่กับยาหลักและการจัดการภาวะดื้อยา ซึ่งจะเป็นปัจจัยตัดสินในการบรรจุสารกลุ่มอินโดลเข้าสู่แนวปฏิบัติการรักษามาตรฐานในอนาคตอย่างเป็นระบบต่อไป

ข้อเสนอแนะ (Recommendations)

การทบทวนวรรณกรรม แสดงถึงศักยภาพของ DIM ในการเป็นสารเสริมการรักษา (Adjunctive agent) สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมากผ่านกลไกทางชีวภาพที่หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็น การยับยั้งวิถีสัญญาณระดับโมเลกุล การปรับอีพิเจเนติก และการเสริมการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดที่อาจไม่สามารถนำไปใช้จริงได้ คือ ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีกลุ่มควบคุมในมนุษย์ เพื่อให้เกิดการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติอย่างเป็นรูปธรรม จึงต้องการหลักฐานเชิงประจักษ์เพิ่มเติม ได้แก่ การพัฒนานวัตกรรมทางเภสัชกรรมโดยเฉพาะการนำส่งยา หรือ เพิ่มBioavailability เพื่อแก้ปัญหาการละลายน้ำได้น้อย มีการดูดซึมต่ำและเพิ่มความคงตัวของสารDIM ประการที่สอง ควรขยายขอบเขตการศึกษาทางคลินิกสู่การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ (Large-scale Randomized Controlled Trials; RCTs) ในระยะที่ 3 เพื่อยืนยันประสิทธิผลเชิงประจักษ์ ความปลอดภัยและพิษสะสม และประการสุดท้าย ควรมีการศึกษาเชิงลึกเกี่ยวกับการใช้ร่วมกับการรักษาแนวใหม่ เช่น ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) เพื่อวิเคราะห์กลไกการปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมทางภูมิคุ้มกันของเนื้องอก ซึ่งจะช่วยยกระดับการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากแบบบูรณาการให้มีประสิทธิภาพสูงสุด

สถานะองค์ความรู้ (Body of knowledge)

องค์ความรู้ในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่า I3C เป็นสารธรรมชาติที่ไม่คงตัว ดังนั้นเมื่อสัมผัสกรดในกระเพาะอาหารจึงเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์หลักคือDIM อย่างรวดเร็ว ซึ่งDIMมีความคงตัวและออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้เหนือกว่า แม้จะยังมีข้อจำกัดด้านชีวประสิทธิผล เนื่องจากดูดซึมได้น้อย แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาสูตรที่สามารถเพิ่มการดูดซึม เช่น BR-DIM (B-DIM, BioResponse DIM) หรือ Infemin กลไกการต้านมะเร็งของ DIM มีลักษณะออกฤทธิ์แบบพหุเป้าหมาย (Pleiotropic) ทั้งการยับยั้งวิถีสัญญาณระดับเซลล์ AR, Akt/mTOR และ NF-**K**B รวมถึงการกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2 receptor agonist) ที่กระตุ้นเซลล์ให้ตาย DIM ยังมีบทบาทสำคัญ คือเปลี่ยนอีพิเจเนติก (Epigenetic) เช่น ยับยั้งเอนไซม์ DNMTs เพื่อกู้คืนการทำงานของยีนต้านมะเร็ง การควบคุมปรับแต่งโครงสร้างโครมาตินเพื่อปิดการทำงานของยีนซ่อมแซมดีเอ็นเอ แม้หลักฐานเชิงประจักษ์เบื้องต้นจะยืนยันว่าDIM ปลอดภัย และมีศักยภาพในการเสริมฤทธิ์ร่วมกับการรักษามาตรฐานเพื่อช่วยลดการดื้อยา แต่ประสิทธิภาพทางคลินิกเช่นการฝ่อของก้อน และผลระยะยาวยังสรุปไม่ได้ชัดเจน ยังจำเป็นต้องมีการทดลองในระยะที่ 3 (Phase III) เพื่อรับรองประสิทธิผลและกำหนดมาตรฐานเวชปฏิบัติต่อไป



ภาพ 1 สถานะองค์ความรู้ (Body of knowledge)

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Sangrajrang S, editors. **Cancer in Thailand 2010–2012** [Internet]. Bangkok, Thailand: Ministry of Public Health; 2015.
2. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, Gutiérrez-Ruíz SC, Hernández-Parra H, Romero-Montero A, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. **Cancer Cell Int** 2023; 23(1): 180. DOI: 10.1186/s12935-023-03031-4
3. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. **Front Nutr** 2021; 8. DOI: 10.3389/fnut.2021.734334
4. Tsao CW, Li JS, Lin YW, Wu ST, Cha TL, Liu CY. Regulation of carcinogenesis and mediation through Wnt/ β -catenin signaling by 3,3'-diindolylmethane in an enzalutamide-resistant prostate cancer cell line. **Sci Rep** 2021; 11(1): 1239. DOI: 10.1038/s41598-020-80519-3
5. Tucci P, Brown I, Bewick GS, Pertwee RG, Marini P. The Plant Derived 3-3'-Diindolylmethane (DIM) Behaves as CB2 Receptor Agonist in Prostate Cancer Cellular Models. **Int J Mol Sci** 2023; 24(4): 3620. DOI: 10.3390/ijms24043620
6. Kim EK, Kim YS, Milner JA, Wang TTY. Indole-3-carbinol and 3',3'-diindolylmethane modulate androgen's effect on C-C chemokine ligand 2 and monocyte attraction to prostate cancer cells. **Cancer Prev Res (Phila)** 2013; 6(6): 519–29. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0419
7. Vlasov AV, Yakushevskaya OV. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane: From experimental to clinical studies. A review. **Gynecology** 2024; 26(3): 270–4. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202953

8. Li Y, Mahloch NW, Starkey NJE, Peña-Luna M, Rottinghaus GE, Fritsche KL, et al. 3,3′-Diindolylmethane Dose-Dependently Prevents Advanced Prostate Cancer [Internet]. **bioRxiv**; 2019. DOI: 10.1101/612929
9. Kim HA. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) decrease adhesion, migration and invasion in human prostate cancer cells. **Food Science and Preservation** 2015; 22(1): 19–26. DOI: 10.11002/kjfp.2015.22.1.19
10. Paltsev M, Kiselev V, Drukh V, Muyzhnek E, Kuznetsov I, Andrianova E, et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). **EPMA J** 2016; 7(1): 5. DOI: 10.1186/s13167-016-0057-3
11. Gee JR, Saltzstein DR, Messing E, Kim K, Kolesar J, Huang W, et al. Phase Ib placebo-controlled, tissue biomarker trial of diindolylmethane (BR-DIMNG) in patients with prostate cancer who are undergoing prostatectomy. **European Journal of Cancer Prevention** 2016; 25(4): 312. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000189
12. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. **Am J Transl Res** 2016; 8(1): 166–76.
13. Paltsev M, Kiselev V, Muyzhnek E, Drukh V, Kuznetsov I, Pchelintseva O. Safety and tolerability of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). **EPMA J** 2014; 5(1): 18. DOI: 10.1186/1878-5085-5-18
14. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, Vaishampayan U, Harper F, Pemberton P, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'- Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. **Am J Transl Res** 2010; 2(4): 402–11.
15. Heath EI, Hwang C, Cher ML, Heilbrun LK, Powell I, Menon M, et al. The effects of BR-DIM (BioResponse 3, 3'-Diindolylmethane) administered pre-prostatectomy on the androgen receptor (AR). **J Clin Oncol** 2012; 30(15):1560–1560. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.1560
16. Chen D, Banerjee S, Cui QC, Kong D, Sarkar FH, Dou QP. Activation of AMP-Activated Protein Kinase by 3,3′-Diindolylmethane (DIM) Is Associated with Human Prostate Cancer Cell Death In Vitro and In Vivo. **PLoS One** 2012; 7(10): e47186. DOI: 10.1371/journal.pone.0047186
17. Rahman KM. **Targeting Survivin by 3, 3'-Diindolylmethane (DIM) for Prostate Cancer Therapy**. Fort Belvoir, VA: Defense Technical Information Center; 2008.
18. Wang TTY, Schoene NW, Milner JA, Kim YS. Broccoli-derived phytochemicals indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane exerts concentration-dependent pleiotropic effects on prostate cancer cells: comparison with other cancer preventive phytochemicals. **Mol Carcinog** 2012; 51(3): 244–56. DOI: 10.1002/mc.20774

19. Li Y, Kong D, Ahmad A, Bao B, Sarkar FH. Targeting bone remodeling by isoflavone and 3,3'-diindolylmethane in the context of prostate cancer bone metastasis. **PLoS One** 2012; 7(3): e33011. DOI: 10.1371/journal.pone.0033011
20. Ahmad A, Kong D, Sarkar SH, Wang Z, Banerjee S, Sarkar FH. Inactivation of uPA and its receptor uPAR by 3,3'-diindolylmethane (DIM) leads to the inhibition of prostate cancer cell growth and migration. **J Cell Biochem** 2009; 107(3): 516–27. DOI: 10.1002/jcb.22152
21. Palomera-Sanchez Z, Watson GW, Wong CP, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, et al. The phytochemical 3,3'-diindolylmethane decreases expression of AR-controlled DNA damage repair genes through repressive chromatin modifications and is associated with DNA damage in prostate cancer cells. **J Nutr Biochem** 2017; 47: 113–9. DOi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.005
22. Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CLL, Shu L, Cheung KL, et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. **AAPS J** 2013 ; 15(3): 864–74. DOI:10.1208/s12248-013-9493-3
23. Nachshon-Kedmi M, Fares FA, Yannai S. Therapeutic activity of 3,3'-diindolylmethane on prostate cancer in an in vivo model. **Prostate** 2004; 61(2): 153–60. DOI :10.1002/pros.20092
24. Rahman KMW, Banerjee S, Ali S, Ahmad A, Wang Z, Kong D, et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances taxotere-induced apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through survivin down-regulation. **Cancer Res** 2009; 69(10): 4468–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4423
25. Li L, Chen R, Lin YT, Humayun A, Fornace AJ, Li HH. 3,3'-Diindolylmethane Enhances Tumor Regression After Radiation Through Protecting Normal Cells to Modulate Antitumor Immunity. **Advances in Radiation Oncology** 2021; 6(1): 100601. DOI: 10.1016/j.adro.2020.10.014
26. Sun Q, Xiao L, Cui Z, Yang Y, Ma J, Huang Z, et al. 3,3'-Diindolylmethane improves antitumor immune responses of PD-1 blockade via inhibiting myeloid-derived suppressor cells. **Chin Med** 2022; 17(1): 81. DOI: 10.1186/s13020-022-00638-z
27. Rahman M, Akter K, Ahmed KR, Fahim MMH, Aktary N, Park MN, et al. Synergistic Strategies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Targeting AR-V7, Exploring Natural Compounds, and Optimizing FDA-Approved Therapies. **Cancers** 2024; 16(16). DOI: 10.3390/cancers16162777