

REVIEWS

Vegetables, Fruits and Cancer Prevention

Wanee R. Kusamran, Nopsarun Tanthasri, Nuntana Meesiripan, Anong Tepsuwan

Biochemistry and Chemical Carcinogenesis Section, Research Division, National Cancer Institute.

Abstract

Cancer chemoprevention is a new promising strategy for cancer prevention by the use of either synthetic or naturally occurring chemicals. At present, there are a large number of chemicals found to exhibit anticarcinogenic potentials in animals and several of them are under clinical trials.

The International Committee of World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research have evaluated the chemopreventive potentials of some factors in food from the published data and found that the relationship between the consumption of vegetables and fruits with the decreased risk of cancer can be divided into 3 groups: convincing, probable and possible. The first group includes the consumption of vegetables and fruits with the decreased risk of cancers of the mouth, pharynx, esophagus, lung and stomach, and that of vegetables with cancers of colon and rectum. The probable group includes the relationship between the consumption of vegetables with the decreased risk of cancers of larynx, spleen, breast and urinary bladder, while the possible group refers to that of vegetables and fruits with the decreased risk of cancers of cervix, ovary, uterus and thyroid, and that of vegetables with cancers of liver, prostate and kidney. It was further found that the risk of some cancers may be reduced by the consumption of various kinds of vegetables and fruits, for examples, cancers of the mouth and pharynx by all vegetables and fruits, carrots, green-leaf vegetables and citrus fruits; esophagus cancer by all vegetables, tomatoes and citrus fruits; lung cancer by vegetables and/or fruits, green-leaf vegetables, tomatoes and carrots; stomach cancer by green-yellow vegetables, tomatoes, cruciferous vegetables, allium vegetables, citrus fruits and vegetables and/or fruits; colon and larynx cancers by all vegetables and fruits, and rectal cancer by cruciferous vegetables, carrots and citrus fruits.

At present, there are many studies investigating cancer chemopreventive agents and found vegetables and fruits contain various kinds of chemicals possessing chemopreventive potentials, but most of them are non-nutrients constituents. In this communication, we briefly review some cancer chemopreventive agents which received much attention and may have potentials to prevent cancer in humans, such as isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, tea and epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene and *l*-perillyl alcohol.

Key words: vegetables, fruits, cancer chemoprevention, cancer chemopreventive agents, isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, green tea, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene, *l*-perillyl alcohol.

ผักและผลไม้กับการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง

วรรณิ์ คูสาราน, นพศรัณย์ ดัณตศรี, นันทนา มีศิริพันธุ์, อนงค์ เทพสุวรรณ

งานชีวเคมีและวิจัยสารก่อมะเร็ง กลุ่มงานวิจัยและค้นคว้า สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บทคัดย่อ

การป้องกันการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมี (cancer chemoprevention) เป็นกลยุทธ์ใหม่ในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมีซึ่งจะเป็นสารสังเคราะห์หรือสารที่เกิดตามธรรมชาติก็ได้ ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีสารเคมีมากมายหลายชนิดที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองและมีบางชนิดอยู่ในระหว่างการศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน

คณะผู้เชี่ยวชาญระดับนานาชาติเกี่ยวกับอาหารและโรคมะเร็งได้ประเมินศักยภาพของปัจจัยต่างๆ ในอาหารในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาที่ดีพบพบว่าสามารถแบ่งความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานผัก-ผลไม้กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความชัดเจน (convincing) ได้แก่ ผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด และกระเพาะอาหาร และผักต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย ส่วนกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ค่อนข้างมาก (probable) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งกล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม และกระเพาะปัสสาวะ และกลุ่มที่อาจเป็นไปได้ (possible) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมไทรอยด์ และของผักต่อมะเร็งตับ ต่อมลูกหมาก และไต นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงของมะเร็งบางชนิดสามารถลดได้โดยการรับประทานผักและผลไม้หลายชนิด เช่น มะเร็งปากและคอหอย ลดได้ด้วยผักและผลไม้ทุกชนิด แครอท ผักใบเขียวและผลไม้ตระกูลส้ม; มะเร็งหลอดอาหารด้วยผักทุกชนิด มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม; มะเร็งปอดด้วยผักและ/หรือผลไม้ ผักใบเขียว แครอท และมะเขือเทศ; มะเร็งกระเพาะอาหารด้วยผักสีเขียว-เหลือง มะเขือเทศ ผักตระกูลกะหล่ำ ผักตระกูลกระเทียม ผลไม้ตระกูลส้ม และผักและ/หรือผลไม้; มะเร็งลำไส้ใหญ่และกล่องเสียงด้วยผักและผลไม้ทุกชนิด ส่วนมะเร็งลำไส้ส่วนปลายอาจลดได้โดยการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ แครอทและผลไม้ตระกูลส้ม เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการศึกษาสารเคมีป้องกันมะเร็ง (cancer chemopreventive agents) กันมาก และพบว่าในผัก-ผลไม้มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งมากมายหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ใช่สารอาหาร (non-nutrient constituents) ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารเคมีป้องกันมะเร็งบางชนิดที่มีการศึกษากันมาก และอาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคนเช่น isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชาเขียว, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene และ 1-perillyl alcohol เป็นต้น

คำสำคัญ: ผัก ผลไม้ การป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมี สารเคมีป้องกันมะเร็ง isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชา, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene, 1-perillyl alcohol

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในทุกประเทศรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งในปัจจุบัน (พ.ศ. 2544) เป็นสาเหตุการตายสูงสุดในประชากรไทย โดยมีอัตราการตาย 68.4 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน เพศชายมีอัตราการตายสูงกว่าเพศหญิง¹ มะเร็งที่มีอัตราการตายสูงสุดในเพศชาย ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ตามลำดับ และมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงสุดในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งมดลูกตามลำดับ² ส่วนอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในประเทศไทย ซึ่งสถิติล่าสุดในปี 2536 พบว่าเพศชายเป็นมะเร็ง 151.3 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน เพศหญิงเป็น 123.8 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน³ และมีแนวโน้มว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้นทุกปีและพบในอายุน้อยลง โรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามลำดับ ซึ่งมะเร็งเหล่านี้หลายชนิดเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงรักษาให้หายขาดได้ยาก ดังนั้นการป้องกันจึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมโรคมะเร็งเพื่อลดอุบัติการณ์และลดอัตราการตายด้วยโรคมะเร็งในประชากรไทย

Cancer chemoprevention คือ การป้องกันหรือการลดการเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมี ซึ่งอาจจะเป็นสารสังเคราะห์หรือสารเคมีที่เกิดเองตามธรรมชาติก็ได้ สารเคมีที่มีคุณสมบัติป้องกันมะเร็งได้นี้ เรียกว่า สารเคมีป้องกันมะเร็ง (cancer chemopreventive agent)

ในปัจจุบันมีสารเคมีมากมายหลายชนิดที่พบว่ามีคุณสมบัติป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง และมีบางชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกถึงศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในคน⁴⁻⁶

การแบ่งกลุ่มของสารเคมีป้องกันมะเร็ง

สารเคมีป้องกันมะเร็งแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁴⁻⁵ ตามคุณสมบัติในการยับยั้งแต่ละขั้นตอนในกระบวนการเกิดมะเร็ง ซึ่งแสดงในรูปที่ 1 ดังนี้

Category I Inhibitors preventing carcinogen formation and/or absorption

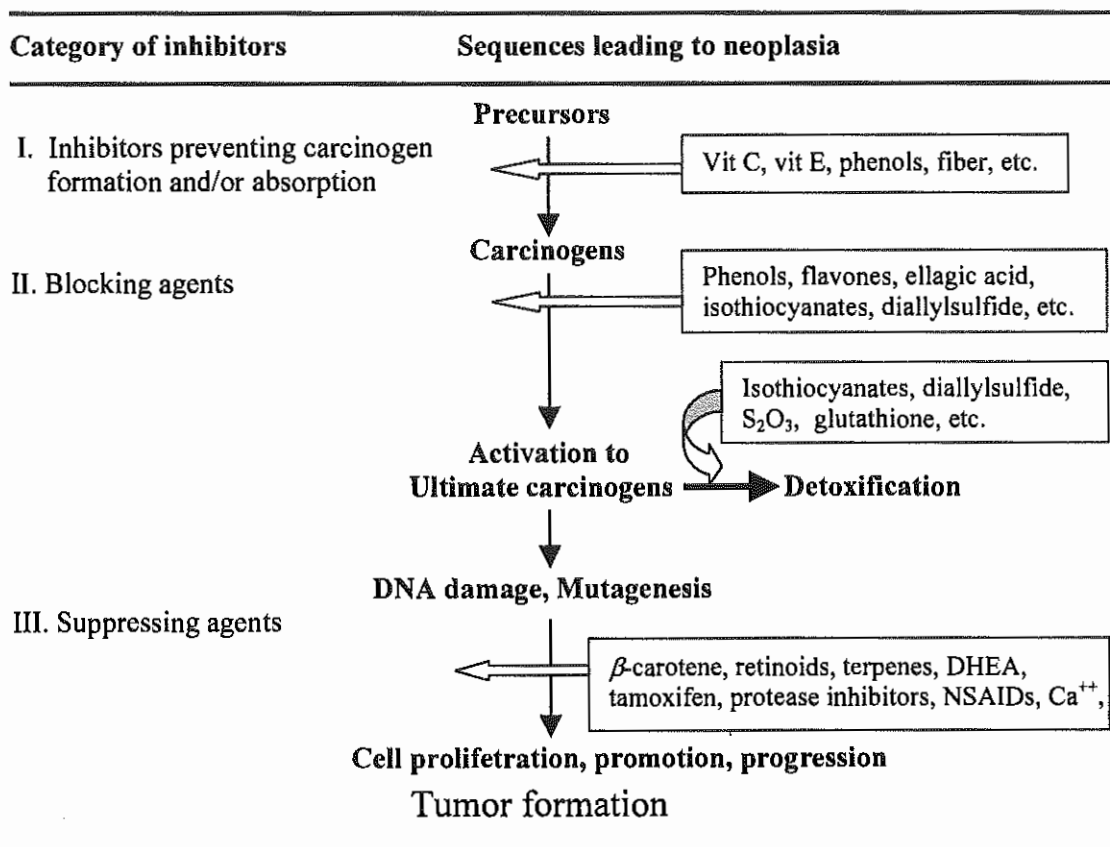
สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการยับยั้งการเกิดสารก่อมะเร็ง เช่น การเกิดสารกลุ่มไนโตรซามีนและไนโตรซามาตรจากสารเอมีน/เอไมด์ร่วมกับเกลือไนไตรท์ หรือโดยการป้องกันการดูดซึมสารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างสารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ เช่น วิตามินซี วิตามินอี สารประกอบฟีนอล และเส้นใย เป็นต้น

Category II Blocking agents

สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการป้องกันมิให้สารก่อมะเร็งไปทำปฏิกิริยากับโมเลกุลเป้าหมาย เช่น DNA ซึ่งจะเป็นการป้องกันมิให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือการทำให้ DNA ผิดปกติ เป็นต้น สารเคมีแต่ละชนิดในกลุ่มนี้จะมีกลไกการป้องกันแตกต่างกัน เช่น

- การยับยั้งการกระตุ้นฤทธิ์สารก่อมะเร็ง (preventing carcinogen activation)
- การเพิ่มระดับหรือชักนำเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายพิษและกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย (increasing carcinogen detoxification enzymes)
- การจับสารก่อมะเร็งที่ออกฤทธิ์ (trapping reactive carcinogenic species)
- การป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระหรือการจับอนุมูลอิสระ (preventing oxygen radical formation or trapping free radicals)

ตัวอย่างสารป้องกันมะเร็งในกลุ่มที่ 2 นี้ ได้แก่ isothiocyanates, indoles, dithiolthione, organosulfur compounds, lycopene, β -carotene, สารประกอบฟีนอล และสารต้านอนุมูลอิสระ เป็นต้น



รูปที่ 1 การแบ่งกลุ่มของสารเคมีป้องกันมะเร็งตามคุณสมบัติในการยับยั้งแต่ละขั้นตอนของการเกิดมะเร็ง

Category III. Suppressing agents

สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการไปยับยั้งหรือกีดขวางการเปลี่ยนแปลงเซลล์ที่มี DNA ผิดปกติ หรือเซลล์ที่กลายพันธุ์แล้ว ไปเป็นเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ได้แก่ β-carotene, 13-cis-retinoic acid, antihormone, ODC inhibitors, protease inhibitors, non-steroid anti-inflammatory drugs (เช่น sulindac, piroxicam และ aspirin เป็นต้น) และสารประกอบฟีนอล เช่น EGCG จากชาเขียว เป็นต้น

อย่างไรก็ตามสารป้องกันมะเร็งบางชนิดอาจยับยั้งการเกิดมะเร็งที่หลายขั้นตอนได้

ผักและผลไม้กับการป้องกันการเกิดมะเร็ง

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาศักยภาพของผักและผลไม้ ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งกันมาก เนื่องจากมีผู้รายงานว่าการบริโภคผักและผลไม้ โดยเฉพาะผักตระกูลกะหล่ำ และผัก-ผลไม้สีเขียวยิ่งจะช่วยให้ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในระบบทางเดินอาหารและหายใจ⁷⁻¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผัก-ผลไม้เหล่านี้สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารก่อมะเร็งชนิดต่างๆ ได้ เช่น การเกิดมะเร็งเต้านมที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง 9,10-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA)¹¹ มะเร็งตับที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง aflatoxin B₁ (AFB₁)¹² มะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง benzo(a)pyrene [B(a)P]¹³

และมะเร็งปอดที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง 4-(methyl-nitroamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) ซึ่งเป็นสารไนโตรซามีนในใบยาสูบ¹⁴

ในปี พ.ศ. 2540 คณะผู้เชี่ยวชาญระดับนานาชาติเกี่ยวกับอาหารและโรคมะเร็งของ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research ได้ประเมินศักยภาพของปัจจัยต่างๆ ในอาหารในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งจากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาทั้งแบบย้อนกลับ (case control study) และไปข้างหน้า (cohort study) ที่ตีพิมพ์ในหนังสือและวารสารต่างๆ พบว่าการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ กระเทียม-หอม ผักใบเขียว แครอท มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในหลายอวัยวะ เช่น กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ หลอดอาหาร ปากและคอหอย ปอด ลำไส้ส่วนปลาย และตับอ่อน เป็นต้น¹⁵ และเมื่อสรุปหลักฐานต่างๆ ที่บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างผัก-ผลไม้กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปรากฏว่าสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความชัดเจน (convincing) ได้แก่ ผักและผลไม้ต่อมะเร็งปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด และกระเพาะอาหาร และผักต่อมะเร็งลำไส้

ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย ส่วนกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ค่อนข้างมาก (probable) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งกล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม และกระเพาะปัสสาวะ และกลุ่มที่อาจมีความเป็นไปได้บ้าง (possible) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมไทรอยด์ และของผักต่อมะเร็งตับ ต่อมลูกหมาก และไต (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้จากการประเมินของคณะกรรมการชุดนี้พบว่ามะเร็งปากและคอหอยสามารถลดได้โดยการรับประทานผัก-ผลไม้ทั่วไป แครอท ผลไม้ตระกูลส้ม และผักใบเขียว มะเร็งหลอดอาหารอาจลดได้โดยผักทั่วไป มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม มะเร็งปอดอาจลดได้โดยผักและ/หรือผลไม้ ผักใบเขียว มะเขือเทศ และ แครอท มะเร็งกระเพาะอาหารอาจลดได้โดยผักสีเขียว-เหลือง มะเขือเทศ ผักตระกูลกะหล่ำ ผักตระกูลกระเทียม ผลไม้ตระกูลส้ม และผักและ/หรือผลไม้ ส่วนมะเร็งลำไส้ใหญ่และกล่องเสียงอาจลดได้โดยผักและผลไม้ทั่วไป และมะเร็งลำไส้ส่วนปลายอาจลดได้โดยการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ แครอท และผลไม้ตระกูลส้ม เป็นต้น¹⁵

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานผัก ผลไม้และความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง¹⁵

ความสัมพันธ์	อวัยวะที่มีความเสี่ยงลดลง
ชัดเจน (Convincing)	ผัก และ ผลไม้ - ช่องปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด กระเพาะอาหาร ผัก - ลำไส้ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย
ค่อนข้างแน่นอน (Probable)	ผัก และ ผลไม้ - กล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม กระเพาะปัสสาวะ
อาจจะเป็นไปได้ (Possible)	ผัก และ ผลไม้ - ปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมไทรอยด์ ผัก - ตับ ต่อมลูกหมาก ไต

สารเคมีป้องกันมะเร็งจากผักและผลไม้

ในปัจจุบันมีการศึกษาสารเคมีป้องกันมะเร็งกันมาก และพบว่าในผัก-ผลไม้มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งมากมายหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ใช่สารอาหาร (non-nutrient constituents) แต่ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารเคมีป้องกันมะเร็งบางชนิดที่มีการศึกษากันมาก และอาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน เช่น isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชาเขียว และ epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene และ 1-perillyl alcohol เป็นต้น

1. Isothiocyanates

สารกลุ่มนี้พบมากในผักตระกูลกะหล่ำเช่น กะหล่ำปลี กะหล่ำดอก บรอกโคลี คะน้า และ กะหล่ำปม (Brussels sprouts) เป็นต้น ชนิดที่พบมากได้แก่ benzyl isothiocyanate และ phenethyl isothiocyanate ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองได้หลายอวัยวะ เช่น กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร เต้านม ปอด ตับ ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และกระเพาะปัสสาวะ ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง^{4-5,14,16-21} และเมื่อไม่นานมานี้ มีผู้พบสาร isothiocyanate ชนิดใหม่ชื่อ sulforaphane ซึ่งมีปริมาณสูงในบรอกโคลี²² และมีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งบางชนิดเช่น มะเร็งเต้านม²³ และมะเร็งปอด เป็นต้น²¹

สารเคมีป้องกันมะเร็งกลุ่ม isothiocyanates นี้มีคุณสมบัติชักนำเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase และ quinone reductase^{22,24} ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการทำลายพิษหรือกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย และมีความสัมพันธ์โดยตรงต่อการป้องกันมะเร็ง²⁵ และสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม phase I (cytochrome P450 dependent-mixed function oxygenases) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารเคมี²⁶ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มขบวนการทำลายเซลล์ที่มี

ความผิดปกติ (apoptosis)²⁷ ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ อาจจะเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของสารกลุ่มนี้

เนื่องจากสารกลุ่มนี้ เช่น phenethyl isothiocyanate มีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งปอดที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง NNK ซึ่งเป็นสารไนโตรซามีนที่พบเฉพาะในควันบุหรี่ (tobacco-specific nitrosamine) ขณะนี้จึงมีผู้กำลังพัฒนาเพื่อใช้เป็นสารป้องกันมะเร็งปอดในคน^{21,28} และเมื่อไม่นานมานี้ มีผู้ทำการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่ากลุ่มคนที่ตรวจพบสาร isothiocyanates ในปัสสาวะมีอัตราการเกิดมะเร็งปอดต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่พบสารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้²⁹ ซึ่งแสดงว่า isothiocyanates อาจมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด

2. Indoles

สารกลุ่มนี้พบมากในผักตระกูลกะหล่ำเช่น เดียวกันกับสารกลุ่ม isothiocyanates ชนิดที่พบมากได้แก่ indole-3-carbinol, indole-3-acetonitrile และ 3,3'-diindolylmethane สารทั้ง 3 ชนิดนี้สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ในหนูเมาส์ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง B(a)P³ อย่างไรก็ตามชนิดที่ศึกษากันมากต่อมาได้แก่ indole-3-carbinol ซึ่งสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม^{13,30} มะเร็งปอด³¹ มะเร็งตับ³² และมะเร็งลำไส้ใหญ่³³ ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง สำหรับในคน มีผู้รายงานว่า indole-3-carbinol ทำให้ระบบเมตาบอลิซึมของฮอโมนเอสโตรเจนเพิ่มขึ้น³⁴ ซึ่งบ่งชี้ว่าจะทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมลดลง ผลการทดลองนี้คล้ายกับที่พบในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งเต้านม³⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ว่า indole-3-carbinol สามารถชะลอหรือหยุดวงจรชีวิต (cell cycle) ของเซลล์มะเร็งเต้านม ซึ่งมีผลทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งเซลล์และการเจริญเติบโต³⁶ ซึ่งผลการศึกษาบ่งชี้ว่า indole-3-carbinol อาจจะสามารถช่วยในการรักษามะเร็งเต้านมได้ และผลการศึกษาต่อมาก็สามารถยืนยันข้อสันนิษฐานนี้ได้โดยพบว่า indole-3-

carbinol ทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมเฉพาะเลี้ยงของยารักษามะเร็ง tamoxifen สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ tamoxifen แต่เพียงอย่างเดียว³⁷ ในขณะนี้มีผู้กำลังศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน โดยเฉพาะมะเร็งเต้านม³⁸

Indole-3-carbinol สามารถจับกับอนุมูลอิสระ (free radicals)³⁹ และชักนำเอนไซม์กลุ่ม phase II ในบางอวัยวะได้^{38,40} ซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของ indole-3-carbinol

3. Organosulfur compounds

สารกลุ่มนี้พบมากในพืชผักตระกูลกระเทียม-หอม (allium family) เช่น กระเทียม หอมหัวใหญ่ หอมแดง เป็นต้น ซึ่งมีรายงานจากการศึกษาทางระบาดวิทยาว่าการรับประทานพืชกลุ่มนี้มากมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของอัตรา การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร⁴¹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁴² และในปี 1997 Emst ได้รายงานผลการ ทบทวนวรรณกรรมว่าพืชผักตระกูลกระเทียมอาจ จะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระบบทางเดิน อาหารได้⁴³ ในสัตว์ทดลองก็มีผู้พบว่าน้ำมัน กระเทียมและหอมสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งใน บางอวัยวะได้⁴⁴⁻⁴⁵

สารเคมีกลุ่ม organosulfur นี้เป็นผลผลิต จากการสลายตัวของสาร allicin ซึ่งมีกลิ่นและเป็น กลิ่นเฉพาะของกระเทียม-หอม โดยเฉพาะเมื่อ เซลล์แตก (เช่นเมื่อกระเทียม/หอมถูกทุบ บดหรือ หั่น) สารกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่พบว่ามีศักยภาพ ในการป้องกันมะเร็งได้แก่ diallyl sulfide, diallyl disulfide, diallyl trisulfide, allyl methyl disulfide, allyl methyl trisulfide และ S-allyl-L-cysteine เป็นต้น โดยมีรายงานว่า diallyl sulfide สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร⁴⁶⁻⁴⁷ มะเร็งลำไส้ใหญ่⁴⁸ มะเร็งหลอดอาหาร⁴⁹ มะเร็ง ปอด^{48,50} และมะเร็งตับ⁵¹ ส่วน diallyl disulfide มี รายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่⁴⁸ และมะเร็งตับ⁵¹ นอกจากนี้ยังพบว่า diallyl trisulfide และ allyl methyl trisulfide สามารถ

ยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้⁴⁶⁻⁴⁷ และ S-allyl-L-cysteine ซึ่งเป็นชนิดที่ละลายน้ำได้และ ไม่มีกลิ่น ก็มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิด มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่นกัน⁵² และในปัจจุบัน S-allyl-L-cysteine กำลังได้รับการทดสอบศักยภาพ ในการป้องกันมะเร็งทางคลินิก⁵³

สำหรับกลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดย กระเทียม-หอม และ สาร organosulfur compounds เหล่านี้ยังไม่ทราบกันแน่ชัด แต่อาจจะ เป็นการยับยั้งหรือลดระดับเอนไซม์ที่กระตุ้นการ ออกฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง การเพิ่มระดับเอนไซม์ ที่ทำลายพิษหรือกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย และ/หรือ การจับสารก่อมะเร็งที่ออกฤทธิ์ เนื่องจากมีผู้รายงานว่าสารเคมีเหล่านี้บางชนิด สามารถยับยั้งหรือลดระดับ cytochrome 2E1⁵⁴ และเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase, glutathione peroxidase, UDP-glucuronosyltransferase และ epoxide hydrolase เป็นต้น^{46,49,52,55}

4. β -carotene

เบต้า-แคโรทีนเป็นสารสีเหลืองในกลุ่มแคโรทีนอยด์ (carotenoids) แหล่งที่พบเบต้า-แคโรทีนมากที่สุดได้แก่ ผัก-ผลไม้ที่มีสีเหลืองสดและสีแดง เช่น แครอท ฟักทอง มะละกอสุก มันเทศ มะม่วงสุก แคนตาลูป เป็นต้น นอกจากนี้ก็พบมาก ในใบผักที่มีสีเขียวเข้ม เช่น ตำลึง บรอกโคลี คะน้า และผักขม เป็นต้น เมื่อเบต้า-แคโรทีนเข้าสู่ร่างกาย บางส่วนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นวิตามินเอ ที่เหลือซึ่งเป็นส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมเข้าไปสะสมตาม เนื้อเยื่อไขมัน ในร่างกายเบต้า-แคโรทีนจะทำหน้าที่เป็นสารกันหืน (antioxidant) และสามารถจับ ออกซิเจนพลังสูง (singlet oxygen) ซึ่งมีพิษต่อ การทำงานของเซลล์ ดังนั้นจึงทำให้เชื่อกันว่าเบต้า-แคโรทีนจะมีประโยชน์ต่อการป้องกันโรคหัวใจ และโรคมะเร็ง

ผลการศึกษาทางระบาดวิทยาทั้งแบบ case-control และ cohort ซึ่งทำการศึกษาในหลาย ประเทศสรุปได้ว่าผู้ที่รับประทานผัก-ผลไม้ที่มี

ระดับเบต้า-แคโรทีนสูง หรือผู้ที่มีระดับเบต้า-แคโรทีนในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่ำกว่าผู้ที่รับประทานผัก-ผลไม้เหล่านี้น้อย หรือผู้ที่มีระดับเบต้า-แคโรทีนในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ส่วนปลาย ปากมดลูก และรังไข่ก็ลดลงด้วยเช่นกัน⁵⁶⁻⁶⁰

เมื่อมีผู้ศึกษาศักยภาพของเบต้า-แคโรทีนที่เป็นสารสังเคราะห์และสารบริสุทธิ์ในการป้องกันการเป็นมะเร็งในคน ปรากฏว่าเบต้า-แคโรทีนไม่สามารถป้องกันการเป็นมะเร็งผิวหนัง⁶¹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁶² นอกจากนี้ยังมีรายงานจากการศึกษาที่ให้กลุ่มแพทย์ชายชาวอเมริกันที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่ำ รับประทานเบต้า-แคโรทีนวันละ 50 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลา 12 ปี [Physicians' Health Study, PHS] ว่าเบต้า-แคโรทีนไม่มีผลแต่อย่างใดต่ออัตราการเป็นมะเร็งปอดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเบต้าแคโรทีน⁶³ แต่ที่น่าสนใจและน่าวิพากษ์มากได้แก่ผลการศึกษาในประเทศฟินแลนด์ (Alpha-Tocopherol/Beta-Carotene trial, ATBC study)⁶⁴ ซึ่งพบว่ากลุ่มชายที่สูบบุหรี่ (ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดสูง) และรับประทานเบต้า-แคโรทีนบริสุทธิ์ วันละ 20 มิลลิกรัมทุกวันเป็นเวลา 5-8 ปี มีอัตราการเป็นมะเร็งปอดสูงกว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่เช่นเดียวกันแต่ไม่ได้รับประทานเบต้า-แคโรทีน(กลุ่มควบคุม) ถึง 18 % และมีอัตราการตายสูงกว่าถึง 8 % ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการตายเนื่องจากมะเร็งปอดและโรคหัวใจ นอกจากนี้ผลการศึกษาการป้องกันมะเร็งปอดในกลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่และคนงานที่ได้รับใยหิน (asbestos) ในสหรัฐอเมริกา (β -Carotene and Retinol Efficacy Trial, CARET) ก็ยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นโดยพบว่าอัตราการเป็นมะเร็งปอดในกลุ่มที่ได้รับเบต้า-แคโรทีนวันละ 30 มิลลิกรัม และวิตามินเอ วันละ 25,000 IU สูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับเบต้า-แคโรทีน ถึง 28% นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตายในกลุ่มศึกษาที่สูงขึ้น 17% ด้วย⁶⁵ ซึ่งผลการศึกษาทำให้สถาบัน

มะเร็งแห่งชาติ สหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นเจ้าของโครงการวิจัยนี้ต้องหยุดโครงการทันทีซึ่งเป็นเวลา 21 เดือนก่อนกำหนดที่วางแผนไว้ และคณะผู้วิจัยได้แจ้งให้ประชากรกลุ่มศึกษาทั้งหมดในทุกโครงการที่ศึกษาผลของเบต้า-แคโรทีนงดรับประทานเบต้า-แคโรทีนทันที นอกจากนี้ผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น (PHS, ATBC และ CARET) ยังทำให้ความสนใจในการใช้เบต้า-แคโรทีนเพื่อป้องกันมะเร็งย้อนกลับไปสู่สารเบต้า-แคโรทีนธรรมชาติในพืชผัก-ผลไม้ตามเดิม

5. Epigallocatechin gallate (EGCG) และชาเขียว

จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยา แม้ว่าจะยังไม่ชัดเจนนักแต่ก็บ่งชี้ว่าการดื่มชาเขียวหรือชาดำอาจจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ส่วนปลาย อุ้งนํ้าดี ตับ ปอด ไพร่งหลังจมูก ตับอ่อน กระเพาะอาหาร และมดลูกได้⁶⁶ และผลการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ prospective หรือ cohort ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ก็พบว่าการดื่มชาเขียววันละ 10 แก้วหรือมากกว่า ทำให้อัตราการเกิดมะเร็งลดลงทั้งในเพศหญิงและเพศชาย โดยเฉพาะมะเร็งปอด รองลงมาได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งลำไส้ส่วนปลาย มะเร็งตับ และมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ⁶⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าอายุที่เป็นมะเร็งในกลุ่มที่ดื่มน้ำชามากกว่า 10 แก้วต่อวัน สูงกว่าในกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย และนักวิจัยกลุ่มนี้ได้เคยรายงานมาก่อนว่าการดื่มน้ำชาโดยเฉพาะมากกว่าวันละ 5 แก้ว ทำให้อัตราการกลับเป็นใหม่ (recurrence) ของมะเร็งเต้านมลดลง และเกิดซ้ำด้วย⁶⁸

Epigallocatechin gallate (EGCG) เป็น polyphenol ชนิดหนึ่งที่พบมากในชาเขียว และเป็นองค์ประกอบหลักของ polyphenol ในชาเขียว การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ทั้งชาเขียว polyphenol ที่สกัดจากชาเขียว และสาร EGCG สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งได้ในหลายอวัยวะ เช่น ปอด ตับ กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น ลำ

ลำใหญ่ เต้านม ดับอ่อน กระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก และผิวหนัง เป็นต้น^{66,69-70} นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง การบุกรุกเนื้อเยื่อใกล้เคียง และการกระจายของเซลล์มะเร็งได้อีกด้วย^{66,69}

กลไกในการป้องกันมะเร็งของ EGCG และชา (เขียวและดำ) อาจมีได้หลายประการเช่น การยับยั้งขบวนการต่างๆ เช่น การสร้างอนุมูลอิสระ การทำงานของเอนไซม์ (เช่น ornithine decarboxylase, cyclooxygenase และ protein kinase C เป็นต้น) การแบ่งเซลล์ การจับระหว่างสารก่อมะเร็งกับ DNA (โดยการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 และการเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase, quinone reductase เป็นต้น) การแสดงออกของยีนมะเร็ง และการแสดงออกของยีน TNF α (tumor necrosis factor) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า EGCG และส่วนสกัดจากชาสามารถเพิ่มการสื่อสารระหว่างเซลล์ (gap junction intercellular communication) และสามารถชักนำ apoptosis ได้อีกด้วย^{53,70-71}

ในปัจจุบันกำลังมีผู้ทำการศึกษาศักยภาพของส่วนสกัดจากชาเขียว polyphenol จากชาเขียวและชาดำ และ EGCG ในการป้องกันมะเร็งในคน^{53,72}

6. Curcumin

Curcumin เป็นสารสีเหลืองที่เป็นองค์ประกอบหลักในเหง้าหรือรากของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) curcumin เป็นเครื่องเทศที่ใช้กันมากในการแต่งสีและกลิ่นอาหาร นอกจากนี้ยังใช้รักษาอาการอักเสบต่างๆ แผลที่ผิวหนัง และมะเร็งบางชนิด⁷³

การศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งได้ในหลายอวัยวะ เช่น ผิวหนัง ลำไส้ใหญ่ ลำไส้เล็กส่วนต้น กระเพาะอาหาร และตับในหนูเมาส์ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เต้านม ลิ้น และต่อมไขมันในหนูแรท เป็นต้น⁷³⁻⁷⁷ อย่างไรก็ตาม

curcumin ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม และมะเร็งปอดในหนูเมาส์ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็งได้⁷⁵

ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งนั้น พบว่า curcumin สามารถยับยั้งได้ทั้งระยะเริ่มต้น (initiation) ระยะเสริมฤทธิ์ก่อมะเร็ง (promotion) และระยะ progression⁷⁸ ในบางการศึกษาพบว่า curcumin ยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้นได้ดีกว่า โดยเฉพาะเมื่อให้ curcumin แก่สัตว์ทดลองในระยะกระตุ้นฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารก่อมะเร็ง (metabolic activation)⁷³

กลไกในการป้องกันมะเร็งของ curcumin อาจมีได้หลายประการ มีผู้รายงานว่า curcumin มีคุณสมบัติเป็นสารต้านการอักเสบที่ดี (ซึ่งอาจจะเนื่องมาจาก curcumin สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase, lipoxygenase และ phospholipase A₂) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ curcumin สามารถยับยั้ง cytochrome P450 และเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase นอกจากนี้ยังมีผู้รายงานว่า curcumin สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และการทำให้โครโมโซมเกิดความผิดปกติ (clastogenesis) ของสารก่อมะเร็ง การแสดงออกของยีนมะเร็ง เช่น c-jun, c-fos, c-myc การทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase และ epidermal growth factor receptor เป็นต้น^{53,73,75} และเมื่อเร็วๆ นี้มีผู้รายงานว่า curcumin สามารถชักนำขบวนการ apoptosis ในเซลล์มะเร็งบางชนิดได้⁷⁹ ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวเหล่านี้อาจเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของ curcumin

ขณะนี้กำลังมีผู้ทำการศึกษาศักยภาพของ curcumin ในการป้องกันมะเร็งในคน^{53,73}

7. Lycopene

Lycopene เป็น carotenoid ชนิดหนึ่งซึ่งทำให้ผัก-ผลไม้มีสีแดง พบมากในมะเขือเทศ องุ่นแดง แดงโม ฝรั่ง(สีชมพู) สตรอเบอร์รี่ และ rosehip ผัก-ผลไม้ที่มีสีแดงมากก็จะมี lycopene ปริมาณสูง ดังนั้นแหล่งอาหารที่มี lycopene มากที่

สุดได้แก่มะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศ แต่อย่างไรก็ตามร่างกายจะดูดซึม lycopene ได้ดีที่สุดต่อเมื่อผัก-ผลไม้เหล่านั้นผ่านกระบวนการปรุงอาหาร เช่น การใช้ความร้อน และการผสมกับน้ำมัน เป็นต้น ดังนั้นเพื่อให้ lycopene ถูกดูดซึมเข้าร่างกายมากที่สุด จึงควรรับประทานมะเขือเทศในรูปของน้ำมะเขือเทศ แยม และซอส [เช่น ซอสสำหรับพิซซ่า ซอสสำหรับสปาเกตตี้ และซอสชนิดข้น (ketchup)] เป็นต้น แทนที่จะเป็นมะเขือเทศสด และเพื่อเป็นประโยชน์ต่อร่างกายมีผู้แนะนำให้ควรดื่มน้ำมะเขือเทศอย่างน้อยวันละ 2 แก้ว

ในร่างกายพบ lycopene ในน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ต่อมลูกหมาก ต่อมหมวกไต ตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ อวัยวะ และผิวหนัง และพบมากกว่า carotenoid ชนิดอื่น เช่น β -carotene⁸⁰⁻⁸¹ Lycopene มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีความแรงเป็น 2 เท่าของ β -carotene และประมาณ 10 เท่าของวิตามินอี นอกจากนั้นยังสามารถควบคุมการสื่อสารระหว่างเซลล์ได้อีกด้วย

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า การรับประทานอาหารที่มีปริมาณ lycopene สูง โดยเฉพาะมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศ มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก⁸² ดังนั้นนักวิจัยจึงสรุปว่า lycopene และสารบางชนิดในมะเขือเทศมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่า carotenoid ชนิดอื่นเช่น β -carotene, α -carotene, lutein และ β -cryptoxanthine ไม่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งชนิดนี้ นอกจากนั้นการวิจัยต่อมาพบว่ากลุ่มคนที่มียาระดับ lycopene ในน้ำเหลืองสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากต่ำกว่ากลุ่มคนที่มียาระดับ lycopene ในน้ำเหลืองต่ำ⁸³⁻⁸⁴ ในปี 1999 Giovannucci ได้รวบรวมและสรุปรายงานการศึกษาเกี่ยวกับมะเขือเทศกับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในอวัยวะต่างๆ พบว่าผลการศึกษาจากงานวิจัยประมาณ 50% บ่งชี้ว่าการรับประทานมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศมาก และการมีระดับ lycopene ในน้ำ

เหลืองสูงมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งของต่อมลูกหมากมากที่สุด รองลงมาได้แก่ มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะอาหาร⁸⁵ มะเร็งในอวัยวะอื่นที่อาจมีความเสี่ยงลดลงได้แก่ ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่-ลำไส้ส่วนปลาย หลอดอาหาร ช่องปาก เต้านม และปากมดลูก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้แน่ชัด

ในสัตว์ทดลอง มีรายงานว่า lycopene สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งปอดในหนูเมาส์⁸⁶ และมะเร็งตับในหนูแรท⁸⁷ อย่างไรก็ตามก็มีรายงานว่า lycopene ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งบางชนิด เช่น กระเพาะปัสสาวะ และลำไส้ใหญ่ได้⁸⁸

ขณะนี้กำลังมีผู้ทำการศึกษาความเป็นพิษและการกระจายตัวของ lycopene ไปยังต่อมลูกหมาก และคาดว่าจะมีการศึกษาศักยภาพของ lycopene ในการป้องกันมะเร็งในคนในเร็วนี้ๆ⁴⁰

8. Isoflavones (genistein)

ในถั่วเหลือง มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งได้หลายชนิด เช่น isoflavones (genistein, daidzein, lignans), protease inhibitors, phytosterols, saponins และ phytic acid เป็นต้น ชนิดที่ได้รับความสนใจมากที่สุดในขณะนี้ได้แก่ isoflavones โดยเฉพาะ genistein

Genistein เป็น isoflavones ที่สังเคราะห์ในถั่วเหลืองในรูปของสารประกอบ glucoside ของ genistein เรียกว่า genistin ดังนั้นจึงพบ genistin มากในถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลืองเช่น เต้าหู้ และโปรตีนจากถั่วเหลือง ส่วนในถั่วเหลืองหมักเช่นเต้าเจี้ยว จะพบ genistein (ไม่มี glucose) โดยปกติเมื่อรับประทานถั่วเหลืองหรือผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง genistin จะถูกเปลี่ยนเป็น genistein โดยเอนไซม์จากแบคทีเรียในลำไส้แล้วจึงถูกดูดซึมเข้าร่างกาย เนื่องจาก genistein มีสูตรโครงสร้างคล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนและสามารถจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) ได้ จึงถูกเรียกว่า phytoestrogen (เอสโตรเจนจากพืช)

ความสนใจในการศึกษาว่า genistein จะมีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งได้หรือไม่ มาจากผล

การศึกษาทางระบาดวิทยาที่พบว่า การรับประทานอาหารแบบเอเชียที่มีถั่วเหลืองเป็นส่วนประกอบมากมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเป็นมะเร็งบางชนิด โดยเฉพาะมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน เช่น มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยเปรียบเทียบกับอัตราการเป็นมะเร็งเหล่านี้ในประเทศแถบตะวันตก⁶⁹⁻⁹¹ นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่า ผู้ที่รับประทานอาหารดังกล่าวมีระดับ genistein ในน้ำเหลือง⁹² สูงกว่าผู้ที่รับประทานอาหารแบบตะวันตก และได้มีผู้สรุปว่าถั่วเหลืองและสารเคมีในถั่วเหลืองสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมได้ถ้ารับประทานตั้งแต่ในช่วงวัยรุ่นหรือก่อนวัยเจริญพันธุ์^{91,93}

Genistein สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมในหนูได้ ถ้าให้กินตั้งแต่แรกคลอด (neonatal) หรือก่อนวัยเจริญพันธุ์⁹⁴⁻⁹⁶ และการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก⁹⁶ แต่ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก⁹⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า genistein สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองได้หลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม⁹⁸ มะเร็งต่อมลูกหมาก⁹⁹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁰⁰ ดังนั้น genistein จึงน่าจะมีศักยภาพทั้งในการป้องกันการเกิดและการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง

สำหรับกลไกในการป้องกันการเกิดและการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งของ genistein นั้น ยังไม่ทราบกันแน่นอน ในบางกรณีอาจจะเนื่องมาจากการที่ genistein มีคุณสมบัติเหมือนเอสโตรเจน และในบางกรณีอาจจะเนื่องมาจากการที่ genistein มีบทบาทต้านเอสโตรเจน (estrogenic antagonistic effect) นอกจากนี้ genistein อาจมีบทบาทที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจนเลย เช่น การมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และการยับยั้งกระบวนการต่างๆ เช่น การทำงานของเอนไซม์ tyrosine-specific protein kinase (ซึ่งจะทำให้ไปยับยั้งการแบ่งเซลล์) การแสดงออกของยีนมะเร็งบางชนิด การสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) การสังเคราะห์ DNA การสังเคราะห์ prostaglandin การทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase,

topoisomerase และ cytochrome P450 ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์/ฤทธิ์ทำให้โครโมโซมเกิดความผิดปกติของสารก่อมะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า genistein สามารถเหนี่ยวนำให้วงจรชีวิตของเซลล์หยุดลง และสามารถชักนำกระบวนการ apoptosis ได้ด้วย¹⁰¹ และต่อมา Fritz และคณะได้รายงานว่า genistein ทำให้การแสดงออกของยีนที่สังเคราะห์ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและเอสโตรเจนในต่อมลูกหมากของหนูลดลง¹⁰² ซึ่งผู้วิจัยวิจารณ์ว่าอาจจะเป็นกลไกหนึ่งของ genistein ในการป้องกันการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

เมื่อเร็วๆ นี้สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาได้พิจารณาเพื่อพัฒนา genistein เป็นสารป้องกันมะเร็งและยารักษามะเร็ง¹⁰¹

9. Monoterpenes (d-limonene และ l-perillyl alcohol)

d-limonene และ l-perillyl alcohol เป็น cyclic monoterpene พบในพืชหลายชนิด เช่น สะระแหน่ lavender, perilla ผลไม้ตระกูลส้ม-มะนาว เป็นต้น l-perillyl alcohol เป็นอนุพันธ์แอลกอฮอล์ของ d-limonene

d-limonene สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งปอด⁴⁷ ในหนูเมาส์และมะเร็งเต้านมทั้งที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง¹⁰³ และการใส่ยีนมะเร็ง v-Ha-ras เข้าไปในเซลล์เต้านม¹⁰⁴ และมะเร็งตับ¹⁰⁵ ในหนูแรท นอกจากนี้ยังสามารถทำให้มะเร็งเต้านมมีขนาดเล็กลง¹⁰⁶ ได้อีกด้วย ส่วน l-perillyl alcohol สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก¹⁰⁷ มะเร็งตับ¹⁰⁸ และมะเร็งตับอ่อน¹⁰⁹ และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งตับอ่อน และทำให้มะเร็งเต้านมมีขนาดเล็กลง¹⁰⁶ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากของคนที่นำไปปลูกถ่ายใน nude mice¹¹⁰ และมะเร็งตับอ่อนของหนูแฮมสเตอร์ที่นำไปปลูกถ่ายในหนูแฮมสเตอร์ได้อีกด้วย¹⁰⁹

เนื่องจาก l-perillyl alcohol มีศักยภาพมากกว่า d-limonene ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ (5-10 เท่า) และ

การทำให้ขนาดของมะเร็งเต้านมเล็กลง สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาจึงพิจารณาที่จะพัฒนา *l*-perillyl alcohol เป็นสารป้องกันมะเร็งในคน มะเร็งชนิดแรกที่จะศึกษาคือมะเร็งเต้านมและอันดับต่อไปคือมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งตับอ่อน ซึ่งขณะนี้กำลังทำการศึกษากทางคลินิกอยู่¹⁰⁷

d-limonene และ *l*-perillyl alcohol ป้องกันการเกิดและรักษามะเร็งได้โดยการที่อาจจะเปลี่ยนสภาพเป็น perillic acid และ dihydro-perillic acid ซึ่งอนุพันธ์ทั้งสองนี้จะไปยับยั้งขบวนการที่ทำให้ยีนมะเร็ง *ras* เปลี่ยนเซลล์ปกติเป็นเซลล์มะเร็ง (*ras* transforming activity) นอกจากนี้ยังพบว่า *l*-perillyl alcohol และ *d*-limonene มีคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งเซลล์ สามารถเหนี่ยวนำขบวนการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของ

เซลล์ และขบวนการ apoptosis และเพิ่มการทำงานของ cytochrome P450 และเอนไซม์ glutathione *S*-transferase¹⁰⁷ ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ อาจเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันและรักษามะเร็งของ *l*-perillyl alcohol และ *d*-limonene

กลไกการป้องกันมะเร็ง

กลไกในการป้องกันหรือยับยั้งขบวนการเกิดมะเร็งของสารเคมีป้องกันมะเร็งจากผัก-ผลไม้ อาจมีได้หลายประการ ดังที่ได้กล่าวมาบ้างแล้วในส่วนที่เกี่ยวข้องกับสารเคมีแต่ละชนิด ตารางที่ 2 แสดงกลไกการป้องกันมะเร็ง โมเลกุลเป้าหมาย พร้อมทั้งตัวอย่างสารเคมีป้องกันมะเร็งในอาหาร ซึ่งได้นำมาจากบทความที่เขียนโดย Kelloff และคณะ⁴⁰

ตารางที่ 2 กลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมีป้องกันมะเร็งจากอาหาร⁴⁰

Mechanism	Possible molecular targets	Representative agents
Antimutagenesis		
Inhibit carcinogen uptake	Bile acids (bind)	Calcium
Inhibit formation/activation of carcinogen	Cytochromes P450 (inhibit)	PEITC, tea, indole-3-carbinol, soy isoflavones
	PG synthase hydroperoxidase, 5-lipoxygenase (inhibit)	Curcumin
Deactivate/detoxify carcinogen	GSH/GST (enhance)	NAC, garlic/onion disulfides
Prevent carcinogen-DNA binding	Cytochromes P450 (inhibit)	Tea
Increase level or fidelity of DNA repair	Poly(ADP-ribosyl)transferase (enhance)	NAC, protease inhibitors (Bowman-Birk)

คำย่อ: ดูหน้าถัดไป

ตารางที่ 2 กลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมีป้องกันมะเร็งจากอาหาร⁴⁰ (ต่อ)

Mechanism	Possible molecular targets	Representative agents
Antiproliferation/antiprogession		
Modulate hormone/ growth factor activity	Estrogen receptor (antagonize)	Soy isoflavones
	Steroid 5- α -reductase (inhibit)	Tea
	IGF-I (inhibit)	Soy isoflavones
Inhibit oncogene activity	Farnesyl protein transferase (inhibit)	Perillyl alcohol, limonene, DHEA
Inhibit polyamine metabolism	ODC induction (inhibit)	Retinoids, curcumin, tea
Induce terminal differentiation	TGF β (induce)	Retinoids, vitamin D, soy isoflavones
Restore immune response	Cyclooxygenases (inhibit)	Tea, curcumin
	T, NK lymphocytes (enhance)	Selenium, tea
	Langherans cells (enhance)	Vitamin E
Increase intercellular communication	Connexin 43 (enhance)	Carotenoids (lycopene), retinoids
Induce apoptosis	TGF β (induce)	Retinoids, soy isoflavones, vitamin D
	RAS farnesylation (inhibit)	Perillyl alcohol, limonene, DHEA
	Telomerase (inhibit)	Retinoic acid
	Arachidonic acid (inhibit)	Curcumin, tea
Inhibit angiogenesis	FGF receptor (inhibit tyrosine kinase)	Soy isoflavones
	Thrombomodulin (inhibit)	Retinoids
Correct DNA methylation imbalances	CpG island methylation (enhance)	Folic acid
Inhibit basement membrane methylation	Type IV collagenase (inhibit)	Protease inhibitors
Inhibit DNA synthesis	Glucose 6-phosphate dehydrogenase (inhibit)	DHEA

คำย่อ: PEITC, phenethyl isothiocyanate; PG, prostaglandin; GSH, glutathione; GST, glutathione S-transferase; NAC, N-acetyl-L-cysteine; IGF, insulin-like growth factor; DHEA, dehydroepiandrosterone; ODC, ornithine decarboxylase; TGF β , transforming growth factor β ; NK, natural killer; RAS, ras oncogene product; FGF, fibroblast growth factor

ศักยภาพในการป้องกันมะเร็งของผักบางชนิดในประเทศไทย

ในประเทศไทยมีพืชผัก-ผลไม้หลายชนิด บางชนิดเป็นพืชผักพื้นบ้าน หรือประจำท้องถิ่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติจึงได้จัดทำโครงการวิจัยเพื่อศึกษาว่าพืชผัก-ผลไม้ชนิดใดบ้างที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็ง เพื่อจะได้แนะนำให้ประชาชนเพิ่มการรับประทานพืชผัก-ผลไม้เหล่านั้น เพื่อประโยชน์ในการป้องกันหรือลดการเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง

เราได้เริ่มศึกษาศักยภาพของส่วนสกัดจากผักหลายชนิด ในการยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง โดยวิธี *Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test* หรือ Ames test (ซึ่งเป็นวิธีที่บ่งชี้ฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารเคมีวิธีหนึ่ง) เราพบว่าส่วนสกัดของผักหลายชนิด เช่น ดอกสะเดา กระหล่ำปลี คื่นหอย มะระจีน ผักกาดขาว ใบขี้เหล็ก ใบตำลึง และผักบุ้ง สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง/สารก่อกลายพันธุ์ประเภท indirect-acting (ประเภทที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงก่อนออกฤทธิ์ก่อมะเร็ง/ก่อกลายพันธุ์) เช่น AFB₁ และ B(a)P ได้ แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง/สารก่อกลายพันธุ์ประเภท direct-acting (ประเภทที่ออกฤทธิ์ได้ด้วยตัวเอง) เช่น 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2) และ sodium azide¹¹¹⁻¹¹² ส่วนหัวผักกาดนั้นเราพบว่ามีส่วนที่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็งทั้งชนิด direct-acting และ indirect-acting ได้¹¹³ ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าผักส่วนใหญ่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้เฉพาะของสารก่อมะเร็งประเภท indirect-acting เท่านั้น ซึ่งอาจเนื่องมาจากคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาบอลิซึมหรือการกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งเมื่อทำการทดสอบในหลอดทดลอง ซึ่งอาจจะไม่สอดคล้องหรือบ่งบอกปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจริงในสัตว์ทดลองหรือมนุษย์

ต่อมาเราจึงได้ศึกษาบทบาทของผักบางชนิดต่อระดับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาบอลิซึมของสารก่อมะเร็งทั้ง phase I enzymes เช่น cytochrome P450, cytochrome P450-dependent monooxygenases เช่น aniline hydroxylase และ aminopyrine-N-demethylase, metabolic activation ของ AFB₁ และ B(a)P, และ phase II enzymes เช่น glutathione S-transferase ในตับหนู ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นดัชนีในการบ่งชี้ศักยภาพในการป้องกันมะเร็ง เราพบว่าหนูทดลองกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา มะระจีน ใบโหระพา ใบขี้เหล็ก ใบยอ ใบบัวบก คื่นหอย และกะหล่ำปลี มีระดับเอนไซม์ glutathione S-transferase ในตับสูงกว่าหนูกลุ่มที่กินอาหารปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมมะระจีน ชะอม และหัวผักกาด ส่วนระดับ cytochrome P450 ไม่เปลี่ยนแปลงมากนักในตับของหนูทุกกลุ่ม ยกเว้นในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมคื่นหอยและกะหล่ำปลี ซึ่งพบว่ามีความสูงชันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามเราพบว่าระดับของเอนไซม์ aniline hydroxylase และ/หรือ aminopyrine-N-demethylase ลดลงในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา ใบขี้เหล็ก มะระจีน มะระจีน ใบยอ ใบบัวบก และหัวผักกาด และไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่กินอาหารผสมชะอมและกะหล่ำปลี แต่จะสูงขึ้นในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมใบโหระพาและคื่นหอย ซึ่งระดับเอนไซม์ทั้งสองนี้โดยทั่วไปจะสอดคล้องกับความสามารถของตับในการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของ AFB₁ และ B(a)P¹¹⁴⁻¹¹⁷ ซึ่งจากผลการทดลองนี้บ่งชี้ว่า ดอกสะเดา ใบขี้เหล็ก มะระจีน รวมทั้งใบยอและใบบัวบก น่าจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็ง ในขณะที่มะระจีน ชะอม และหัวผักกาด อาจจะไม่มีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็ง ส่วนคื่นหอย ใบโหระพา และกะหล่ำปลี คาดการณ์ว่าจะมีหรือไม่มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็ง เนื่องจากระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase I และ phase II เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม

เมื่อได้ศึกษาศักยภาพของดอกสะเดา มะระ ขึ้นก ใบโหระพา ใบขี้เหล็ก กะหล่ำปลี คะน้า และ หัวผักกาด ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม และ มะเร็งตับในหนูขาว เราพบว่า ดอกสะเดา มะระ ขึ้นก และใบขี้เหล็ก สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็ง เต้านมในหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารก่อมะเร็ง DMBA ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{112,117-118} ส่วนกะหล่ำปลีก็สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹⁹ และในการนี้ ของหัวผักกาดพบว่ามีความสามารถในการยับยั้งการ เกิดมะเร็งเต้านมได้บ้างเล็กน้อย โดยยับยั้งเฉพาะ ปริมาตรของก้อนมะเร็ง แต่ไม่ยับยั้งอัตราการเกิด และจำนวนก้อนมะเร็งต่อตัว¹¹⁹ สำหรับใบโหระพา พบว่าไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมที่ชักนำ ด้วยสารก่อมะเร็งชนิดนี้ได้เลย¹¹² และที่น่าสนใจ มากที่สุดคือ ดอกสะเดาสามารถยับยั้งการเกิด มะเร็งตับในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารพิษ AFB₁ ได้อย่างชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า จำนวนหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา(10%) เป็นมะเร็งตับเพียง 9.5% (2/21 ตัว) เท่านั้น ในขณะที่หนูกลุ่มควบคุมเป็นมะเร็งตับถึง 43.5% (10/23 ตัว) และมีบางตัวเป็นมะเร็งชนิดที่รุนแรง มากสามารถกระจายไปยังปอดได้¹¹⁸ ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่า ดอกสะเดา มะระ ขึ้นก และใบขี้เหล็ก มีสารเคมีที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดมะเร็งที่ชัก นำด้วยสารเคมี ซึ่งทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสารเคมีใน ผักทั้ง 3 ชนิดนี้ไปเพิ่มระดับเอนไซม์ที่กำจัดสารก่อ มะเร็งออกจากร่างกายและ/หรือยับยั้งขบวนการ กระตุ้นฤทธิ์ก่อมะเร็ง ซึ่งเราจะได้ทำการศึกษาต่อ ไปว่าสารเคมีป้องกันมะเร็งในผักเหล่านี้โดยเฉพาะ ดอกสะเดาและใบขี้เหล็กซึ่งมีศักยภาพสูงในการ ป้องกันมะเร็ง จะเป็นสารเคมีชนิดใด มีกลไกใน การป้องกันและยับยั้งการเกิดมะเร็งอย่างไร และมี คุณสมบัติยับยั้งหรือป้องกันการเกิดมะเร็งชนิด อื่นๆได้ด้วยหรือไม่ ขณะนี้เรากำลังสกัดและพิสูจน์ เอกลักษณะสารเคมีป้องกันมะเร็งในดอกสะเดา และพบว่า nimbolide และ chlorophylls มีคุณสมบัติชักนำเอนไซม์ในกลุ่ม phase II ชนิดหนึ่งคือ

quinone reductase ใน murine hepatoma cell line (Hepa 1c1c7)¹²⁰ ซึ่งผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่าสาร เคมีสองชนิดนี้อาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการ เกิดมะเร็งซึ่งจะได้ศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2544 สำนักนโยบาย และแผน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข <http://www.moph.go.th> 3 เมษายน 2546
2. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2542 สำนักนโยบาย และแผน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข
3. Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, et al. Cancer in Thailand Vol. II, 1992-1993. IARC Technical Report No.34, Lyon, 1999.
4. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45:1-8.
5. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer by naturally occurring and synthetic compounds. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1992:19-39.
6. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, et al. Chemopreventive drug development: Perspectives and progress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:85-98.
7. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15:617-31.
8. Correa P. Epidemiological correlation between diet and cancer frequency. *Cancer Res* 1981; 41:3685-90.
9. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer prevention. *Cancer Causes and Control* 1991; 2:427-42.
10. Block G, Patterson B, Subar A. Fruits, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
11. Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1983; 43 suppl:2448s-53s.
12. Boyd JN, Babish JG, Stoewsand GS. Modification by beet and cabbage diets of aflatoxin B₁-induced rat plasma α -fetoprotein elevation, hepatic tumori-

- genesis, and mutagenicity of urine. *Fd Chem Toxicol.* 1982; 20:47-52.
13. Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38:1410-13.
 14. Chung FI, Morse MA, Ekmind KL. New potential chemopreventive agents for lung carcinogenesis of tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res* 1992; 52:2719s-22s.
 15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. 1997:436-46.
 16. Wattenberg LW. Inhibitory effects of benzyl isothiocyanate administered shortly before diethylnitrosamine or benzo(a)pyrene on pulmonary and forestomach neoplasia in A/J mice. *Carcinogenesis* 1987; 8:1971-3.
 17. Morse MA, Wang C-X, Stoner GD, et al. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced DNA adduct formation and tumorigenicity in lung of F344 rats by dietary phenethyl isothiocyanate. *Cancer Res* 1989;49:549-53.
 18. Chung F-L. Chemoprevention of lung carcinogenesis by aromatic isothiocyanates. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1992:227-45.
 19. Morse MA, Zu H, Galati AJ, et al. Dose-related inhibition by dietary phenethyl isothiocyanate of esophageal tumorigenesis and DNA methylation induced by N-nitrosomethylbenzylamine in rats. *Cancer Lett* 1993; 72:103-10.
 20. Hecht SS. Chemoprevention by isothiocyanates. *J Cell Biochem* 1995; 22 suppl:195-209.
 21. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanate. *Drug Metab Rev* 2000; 32:395-411.
 22. Zhang Y, Talalay P, Cho C-G, et al. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:2399-403.
 23. Zhang Y, Kensler TW, Cho C-G, et al. Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3147-50.
 24. van Lieshout EMM, Peters WHM, Jansen JBMJ. Effect of oltipraz, α -tocopherol, β -carotene and phenethyl isothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferases and peroxidases. *Carcinogenesis*, 1996; 17:1439-45.
 25. Talalay P. The role of enzyme induction in protection against carcinogenesis. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1992:469-78.
 26. Barcelo S, Gardiner JM, Gescher A, et al. CYP2E1-mediated mechanism of anti-genotoxicity of the broccoli constituent sulforaphane. *Carcinogenesis* 1996; 17:277-82.
 27. Gamet-Payraastre L, Li P, Lumeau S, et al. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60:1426-33.
 28. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: phenethyl isothiocyanate (PEITC). *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:149-57.
 29. London SJ, Yuan J-M, Chung F-L, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai. *Lancet* 2000; 356:724-9.
 30. Grubbs CJ, Steele VE, Casebolt T, et al. Chemoprevention of chemically induced mammary carcinogenesis by indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1995;15:709-16.
 31. Morse MA, LeGreca SD, Amin SG, et al. Effect of indole-3-carbinol on lung tumorigenesis and DNA methylation induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and on the metabolism and disposition of NNK in A/J mice. *Cancer Res* 1990; 50:2613-7.
 32. Tanaka T, Mori Y, Mirishita Y, et al. Inhibitory effect of sinigrin and indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Carcinogenesis* 1990; 11:1403-6.
 33. Xu M, Bailey A, Hernzaez J. Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced DNA adducts and colon aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis* 1996;17:1429-34.
 34. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in

- humans following consumption of indole carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16:59-66.
35. Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, et al. Effects of dietary indole-3-carbinol on oestradiol metabolism and spontaneous mammary tumours in mice. *Carcinogenesis* 1991; 12:1571-4.
36. Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G₁ cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Cell Biochem* 1998; 273:3838-47.
37. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59:1244-51.
38. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: indole-3-carbinol. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:127-36.
39. Arnao MB, Sanchez-Bravo J, Acosta M. Indole-3-carbinol as a scavenger of free radicals. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 39:1125-34.
40. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, et al. Progress in cancer chemoprevention: Development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130:467s-71s.
41. Buiatti E, Palli D, Decali A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989;44:611-6.
42. Steinmetz KA, Kushi H, Bostik RM, et al. Vegetables, fruit-the Iowa women's health study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1-15.
43. Ernst E. Can allium prevent cancer? *Phytomed* 1997; 4:79-83.
44. Belman S. Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. *Carcinogenesis* 1983; 4:1063-5.
45. Hussain SP, Jannu LN, Rao AR. Chemopreventive action of garlic on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in uterine cervix of mice. *Cancer Lett* 1990; 49:175-80.
46. Spornins VL, Barany G, Wattenberg LW. Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo(a)pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988; 9:131-134.
47. Wattenberg LW, Spornins VL, Barany G. Inhibition of nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res* 1989; 49:2689-92.
48. Wargovich MJ. Diallyl sulfide, a flavor compound of garlic (*Allium sativum*), inhibits dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Carcinogenesis* 1987; 8:487-9.
49. Wargovich MJ, Imada O, Stephens LC. Initiation and post-initiation chemopreventive effects of diallyl sulfide in esophageal carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 64:39-42.
50. Hong JY, Wang ZY, Smith TJ, et al. Inhibitory effects of diallyl sulfide on the metabolism and tumorigenicity of the tobacco-specific carcinogen 4-(methyl-nitrosamino)-1-3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1992; 13:901-4.
51. Haber-Mignard D, Suschetet M, Berges R, et al. Inhibition of aflatoxin B₁- and N-nitrosodimethylamine-induced liver preneoplastic foci in rats fed naturally occurring allyl sulfides. *Nutr Cancer* 1996; 25:61-70.
52. Sumiyoshi H, Wargovich MJ. Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulfur compounds. *Cancer Res* 1990;50:5084-7.
53. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, et al. New agents for chemoprevention. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:1-28.
54. Kwak MK, Kim SG, Kwak JY, et al. Inhibition of cytochrome P450E1 expression by organosulfur compounds allylsulfide, allylmercaptan and allylmethylsulfide in rats. *Biochem Pharmacol* 1994; 47:531-9.
55. Guyonnet D, Siess M-H, Le Bon A-M, et al. Modulation of phase II enzymes by organosulfur compounds from allium vegetables in rat tissues. *J Pharmacol Appl Pharmacol* 1999; 154:50-8..
56. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290:201-18.
57. Kvale G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31:397-405.
58. Le Marchand LL, Yoshizawa CN, Kolonel LN, et al. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1158-64.

59. Ziegler RG. Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:251s-9s.
60. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, et al. β -carotene and cancer prevention: the Basel study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:265s-9s.
61. Greenberg ER, Baron JA, Stunkel TA, et al. A clinical trial of β -carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323:789-95.
62. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:141-7.
63. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-9.
64. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
65. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
66. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: tea extracts, green tea polyphenols, epigallocatechin gallate. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:236-57.
67. Nakachi K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: Epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *BioFactors* 2000; 13:49-54.
68. Nakachi K, Suemasu K, Suga K, et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:254-61.
69. Yang CS, Wang Z-Y. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1038-49.
70. Fujiki H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:589-97.
71. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen A-L, et al. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and the induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1881-6.
72. Newman RA, Hutto T, Felix E, et al. Clinical pharmacology of catechins and caffeine in adult solid tumor patients enrolled in a phase I trial of green tea extract. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1999; 40:82.
73. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: curcumin. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:72-85.
74. Huang MT, Lou YR, Ma W, et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994; 54:5841-7.
75. Huang MT, Newmark HL, Frenkel K. Inhibitory effects of curcumin on tumorigenesis in mice. *J Cell Biochem* 1997; 27 suppl:26-34.
76. Singletary K, MacDonal C, Walling M, et al. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis and DMBA-DNA adduct formation by curcumin. *Cancer Lett* 1996; 103:137-41.
77. Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, et al. Curcumin containing diets inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21:331-5.
78. Kawamori T, Lubet R, Steele VT, et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res* 1999; 59:597-601.
79. Anto RJ, Maliekal TT, Karunagaran D. L-929 cells harboring ectopically expressed RelA resist curcumin-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275:15601-4.
80. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for human? *Arch. Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
81. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Cell Nutr* 1997; 16:109-26.
82. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1767-76.

83. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999; 59:1225-30.
84. Kelloff GJ, Lieberman RL, Steele VE, et al. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur J Urol* 1999; 35:342-50.
85. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:317-31.
86. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett* 1999; 137:123-30.
87. Gradelet S, Le Bon AM, Berges R, et al. Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B₁-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of the modulation of aflatoxin B₁ metabolism. *Carcinogenesis* 1998; 19:403-11.
88. Imaida K, Tamano S, Kato K, et al. Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001; 22:467-72.
89. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, et al. A prospective study of demographics, diet and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989; 49:1857-60.
90. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-200.
91. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:483-8.
92. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 342:1209-10.
93. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 36:364-73.
94. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, et al. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16:2833-40.
95. Murrill WB, Brown NM, Zhang J-X, et al. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17:1451-7.
96. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, et al. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr* 2002; 132:552S-8S.
97. Reddy BS, Wang C-X, Aliaga C, et al. Potential chemopreventive activity of perillyl alcohol and enhancement of colon carcinogenesis by folic acid and genistein. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996;37:271, abstract no. 1849.
98. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001; 131 suppl 11: 3095S-108S.
99. Naik HR, Lehr JE, Pienta KJ. An *in vitro* and *in vivo* study of antitumor effects of genistein on hormone refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:2617-20.
100. Yanagihara K, Ito A, Toge T, et al. Antiproliferative effects of isoflavones of human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53:5815-21.
101. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: genistein. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:114-26.
102. Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, et al. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186:89-99.
103. Maltzman TH, Hurt L/M, Elson CE, et al. The prevention of nitrosomethylurea-induced mammary tumors by d-limonene and orange oil. *Carcinogenesis* 1989; 10:781-3.
104. Gould MN, Moore CJ, Zhang R, et al. Limonene chemoprevention of mammary carcinoma induction following direct *in situ* transfer of v-Ha-ras. *Cancer Res* 1994; 54:3540-3.
105. Jirtle RL, Gould MN. Chemoprevention of hepatocellular carcinomas by monoterpene, perillyl alcohol. *Pro Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1994; 35:626, abstract no. 3732.
106. Haag JD, Lindstrom MJ, Gould MN. Limonene-induced regression of mammary carcinomas. *Cancer Res* 1992; 52:4021-6.
107. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: *l*-perillyl

- alcohol. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:137-48.
108. Mills JJ, Chari RS, Boyer JJ, et al. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Res* 1995; 55:979-83.
 109. Stark MJ, Burke YD, McKinzie JH, et al. Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene. *Cancer Lett* 1995; 96:15-21.
 110. Jeffers L, Church D, Gould M, et al. The effect of perillyl alcohol on the proliferation of human prostatic cell lines. *Pro Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1995; 36:303, abstract no. 1800.
 111. โรจนโพธิ์ อนงค์ เทพสุวรรณ ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ของผักบางชนิด วารสารกรมการแพทย์ 2535; 17: 461-9.
 112. Kusamran WR, Tepsuwan A, Kupradinun P. Antimutagenic and Anticarcinogenic potentials of some Thai vegetables. *Mutat Res* 1998; 402:247-58.
 113. Rojanapo W, Tepsuwan A. Antimutagenic and mutagenic potentials of chinese radish. *Environ. Health Perspec.* 1993; 101 suppl.3:247-52.
 114. อนงค์ เทพสุวรรณ วรณี คูสำราญ บทบาทของกะหล่ำปลี คะน้า และหัวผักกาด ต่อระดับ cytochrome P450 เอนไซม์กลุ่ม mono-oxygenase และเอนไซม์ในระบบขับพิษสารเคมี และความสามารถในการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็งในตับหนู วารสารโรคมะเร็ง 2539; 22: 29-44.
 115. อนงค์ เทพสุวรรณ วรณี คูสำราญ ผลของใบขี้เหล็ก ใบยอ และใบบัวบก ต่อเอนไซม์ในระบบเมตาบอลิซึมของสารก่อมะเร็งในตับหนู วารสารกรมการแพทย์ 2540; 22:425-37.
 116. Kusamran WR, Ratanavila A, Tepsuwan A. Effects of neem flowers, Thai and Chinese bitter gourd fruits and sweet basil leaves on hepatic mono-oxygenases and glutathione-S-transferase activities and *in vitro* metabolic activation of chemical carcinogens in rats. *Fd Chem Toxicol* 1998; 36:475-84.
 117. Tepsuwan A, Kupradinun P, Kusamran WR. Effect of Siamese cassia leaves on the activities of chemical carcinogen metabolizing enzymes and on mammary gland carcinogenesis in the rat. *Mutat Res* 1999; 428:363-73.
 118. Tepsuwan A, Kupradinun P, Kusamran WR. Chemopreventive potential of neem flowers on carcinogen-induced rat mammary and liver carcinogenesis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2002; 3:231-8.
 119. อนงค์ เทพสุวรรณ เพียงใจ คูประดิดันท์ วรณี คูสำราญ ผลของกะหล่ำปลี และหัวผักกาดในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในหนูที่ได้รับสารก่อมะเร็ง DMBA วารสารโรคมะเร็ง 2540; 23:26-36.
 120. Sritanaudomchai H, Ratanavila A, Panvichian R, et al. Identification of active constituents in neem flowers capable of inducing quinone reductase activity in Hepa 1c1c7 mouse hepatoma cell line. *Abstract of 6th National Cancer Conference*, Bangkok, 3-4 December 2001:119.