

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

มยุรี วงศ์ประเทศ¹, วรณภา เสธฐิธรรม-อิชิเดะ^{1,2*}, โสภิดา ภูทอง¹, สิตกานต์ นัตพอสุก³

¹ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²กลุ่มวิจัย HPV & EBV and Carcinogenesis มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

CYP1A1-m2 Polymorphism and Cervical Cancer Risk in Northeastern Thai Women

Mayuree Wongpratate¹, Wannapa Settheetham-Ishida^{1,2*}, Sophida Phuthong¹, Sitakan Natphopsuk³

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen Thailand

²HPV & EBV and Carcinogenesis Research Group, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

³Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุหลักจากเชื้อเอชพีวี (HPV) สารก่อมะเร็งและพันธุกรรม ยีน *CYP1A1* มีหน้าที่ในการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย เช่น สารก่อมะเร็งในบุหรี่และยาคุมกำเนิด ยีน *CYP1A1* มีความหลากหลายทางพันธุกรรมอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานที่ต่างกัน การศึกษานี้จึงได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP1A1*-m2 รวมถึงปัจจัยร่วมจากควันบุหรี่และยาคุมกำเนิดต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย

วิธีการศึกษา: เป็น case-control study มีอาสาสมัคร 2 กลุ่ม คือผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 204 ราย และสตรีสุขภาพดี 204 ราย นำ DNA ที่สกัดจาก buffy coat มาวิเคราะห์จีโนไทป์ของยีน *CYP1A1*-m2 โดยเทคนิค real-time PCR ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก และปัจจัยร่วมโดย logistic regression

ผลการศึกษา: จีโนไทป์ของ *CYP1A1*-m2 ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก ($p > 0.05$) ในสตรีที่ได้รับควันบุหรี่พบจีโนไทป์แบบ GG เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR=4.26 (95%CI=1.05-17.28, $p < 0.05$) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ของยีน *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อเอชพีวีหรือใช้ยาคุม

Background and Objectives: The major causes of cervical cancer are HPV infection, carcinogens, as well as genetic background. *CYP1A1* enzyme is encoded by *CYP1A1* gene which plays an important role in carcinogen detoxification especially, carcinogen from tobacco smoking and hormonal contraceptives. However, polymorphic nature of *CYP1A1* has long been recognized and genetic polymorphisms might susceptibility to cancer risk. The aim of this study was to investigate association between *CYP1A1* polymorphism and cervical cancer risk among HPV carriers, passive smokers and contraceptive users in Northeastern Thai women.

Methods: The case-control study subjects were divided into two groups, cervical cancer group ($n=204$) and control group ($n=204$). DNA was extracted from buffy coat. Genotype of *CYP1A1*-m2 was detected by using real-time PCR. Association between *CYP1A1*-m2 genotype and cervical cancer risk was analyzed by using logistic regression.

Results: Association between *CYP1A1*-m2 polymorphism and increased risk for cervical cancer was not statistically significant ($p > 0.05$). The risk of cervical cancer was significantly increased in women with *CYP1A1*-m2GG genotype who had smoking partner (adjusted

*Corresponding Author: Wannapa Settheetham-Ishida, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University Khon Kaen Thailand Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

กำเนิด ($p>0.05$)

สรุป: ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1*-m2 มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ได้รับควันบุหรี่

คำสำคัญ: *CYP1A1*-m2, มะเร็งปากมดลูก, ความเสี่ยง

ศรีนครินทร์เวชสาร 2559; 31(6): 340-7. • Srinagarind Med J 2016; 31(6): 340-7.

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในสตรีและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของทั่วโลก¹ สถาบันมะเร็งแห่งประเทศไทยเปิดเผยว่า อุบัติการณ์การเป็นมะเร็งปากมดลูกของสตรีไทยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม² จากรายงานปี พ.ศ. 2555 พบมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย 17.8 ต่อแสนประชากร³ การติดเชื้อเอชพีวี (HPV) เป็นสาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูก⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยอื่นๆ มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยเฉพาะการสัมผัสกับสารก่อมะเร็งจากควันบุหรี่⁵⁻⁷ หรือการใช้ยาคุมกำเนิด⁸⁻¹⁰ รวมทั้ง ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม¹¹ ที่อาจจะมียทธิพลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย

ควันบุหรี่ประกอบด้วยสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็งได้แก่ นิโคติน (nicotine) โคตินิน (cotinine) ไนโตรซามีน (nitrosamine) และ polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) เช่น benzo[a] pyrene (BP)¹² โดยพบว่าควันบุหรี่ก่อมะเร็งผ่านทางกระบวนการเอนไซม์กำจัดสารพิษ (detoxification enzymes)^{5,6}

CYP1A1 เป็นเอนไซม์หลักใน phase I detoxification enzymes ของ cytochrome P450s (CYPs) พบมากที่ตับ มีบทบาทสำคัญในกระบวนการกำจัดสารพิษของร่างกาย *CYP1A1* สังเคราะห์จากจีน *CYP1A1* ซึ่งอยู่ที่โครโมโซมคู่ที่ 15 มีการศึกษาพบว่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* จึงอาจสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็ง¹³⁻¹⁵

CYP1A1-m2 เป็นจีนชนิดหนึ่งที่ถูกนำมาศึกษาและพบว่าสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด^{16,17} มะเร็งเต้านม¹⁸ มะเร็งมดลูก¹⁹ มะเร็งรังไข่²⁰ รวมถึง มะเร็งปากมดลูก²¹ โดยพบว่า *CYP1A1*-m2 ที่จีโนไทป์ถูกแทนที่จาก amine (A) เป็น guanine (G) ในตำแหน่ง exon ที่ 7 ของโครโมโซมคู่ที่ 15(q22-q24) มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ *CYP1A1* (elevated enzyme activity)¹¹ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* ไม่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก^{22,23} ซึ่งความ

OR=4.26, 95%CI=1.05-17.28, $p<0.05$). However, *CYP1A1*-m2 polymorphism and cervical cancer risk among contraceptive users and HPV carriers was not observed ($p>0.05$).

Conclusions: Our results suggest that *CYP1A1*-m2 polymorphism is associated with increased risk for cervical cancer in women who had smoking partner.

Keywords: *CYP1A1*-m2, Cervical Cancer, Risks

แตกต่างนี้อาจมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ความถี่ของ mutation type ที่แตกต่างกันตามเชื้อชาติหรือชนิดของมะเร็ง จากผลการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* กับการเกิดมะเร็งข้างต้นยังมีความขัดแย้งรวมทั้งยังไม่พบรายงานการศึกษาในประชากรไทย ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1*-m2 กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เพื่อเป็นข้อมูลในการบ่งชี้ความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการนำมาใช้คัดกรองบุคคลกลุ่มเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกต่อไป

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยศึกษาจากอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่นและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มศึกษาคือกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาและวินิจฉัยจากสูติแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) 204 ราย และกลุ่มควบคุมคือสตรีสุขภาพดี 204 รายที่ไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ไม่มีประวัติการฉายรังสี การผ่าตัดมดลูก และ/หรือ เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มมีการคัดเลือกให้มีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) อาสาสมัครทุกรายจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และขั้นตอนการศึกษา ก่อนลงชื่อยินยอมตามแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการการศึกษา รวมทั้งตอบแบบสอบถามประวัติเกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูก การสูบบุหรี่/การได้รับควันบุหรี่จากคูครอง การใช้ยาคุมกำเนิด การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 521344 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรตัวอย่าง

การศึกษา	อายุ (ปี)	การติดเชื้อเอชพีวี			การใช้ยาคุมกำเนิด			การมีคู่นอนสูบบุหรี่		
		จำนวน (ร้อยละ)			จำนวน (ร้อยละ)			จำนวน (ร้อยละ)		
		ติดเชื้อ	ไม่ติดเชื้อ	รวม	ใช่	ไม่ใช่	รวม	มี	ไม่มี	รวม
กลุ่มควบคุม	27-81	27 (13.2)	177 (86.8)	204	99 (48.5)	105 (51.5)	204	109 (53.4)	95 (46.6)	204
กลุ่มศึกษา	26-78	173 (84.8)	31 (15.2)	204	115 (56.4)	89 (43.6)	204	148 (72.5)	56 (27.5)	204

การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1-m2

ดีเอ็นเอถูกสกัดจากเม็ดเลือดขาวโดยชุดสกัด GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) และทำการศึกษาความหลากหลายของจีน CYP1A1-m2 โดยเทคนิค real-time PCR assay ที่มีส่วนประกอบของ double distilled water, TaqMan genotyping master mix, DNA template และ TaqMan probe with primer ส่วนในกระบวนการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอประกอบด้วย 1) denaturation ที่อุณหภูมิ 95°C 15 วินาที 2) annealing ที่อุณหภูมิ 60°C 60 วินาที และ 3) extension ที่อุณหภูมิ 60°C 60 วินาที รวม 40 รอบโดยที่ CYP1A1-m2 ประกอบด้วย A2455G (I462V) SNP ซึ่งถูก detect โดย Taqman probe (SNP assay: C__25624888_50) โดย AA genotype (wild-type) จับกับ FAM, AG genotype จับกับ VIC และ GG genotype จับกับ ROX fluorescence dye's probe โดยใช้ double distilled water เป็น negative control

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความถี่ของจีโนไทป์จีน CYP1A1-m2 โดยสถิติ chi-square test และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1-m2

กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย uni-และ multi-variate logistic regression ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดยโปรแกรม STATA version 10 กำหนด $p < 0.05$ ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จีน CYP1A1-m2 มีความถี่ของจีโนไทป์แบบ AA AG และ GG ในกลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 48.544.1 และ 7.4 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเท่ากับร้อยละ 47.1 44.1 และ 8.8 ตามลำดับโดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1-m2 กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามพบว่าในสตรีที่ได้รับคว้านมหรือและมีจีโนไทป์ของจีนแบบ GG สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า adjusted OR เท่ากับ 4.26 (95%CI = 1.05-17.28, $p < 0.05$) (ตารางที่ 3) ในขณะที่ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1-m2 ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มสตรีที่ติดเชื้อเอชพีวีที่มีจีโนไทป์แบบ AA และ AG หรือใช้ยาคุมกำเนิด ที่มีจีโนไทป์แบบ AA AG หรือ GG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 4 และ 5)

ตารางที่ 2 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูก

CYP1A1-m2	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR [95% CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95% CI, p-value]
AA	99 (48.5)	96 (47.1)	1	1
AG	90 (44.1)	90 (44.1)	1.03 [0.67-1.58, 0.8817]	1.04 [0.57-1.80, 0.899]
GG	15 (7.4)	18 (8.8)	1.24 [0.55-2.80, 0.5723]	2.54 [0.88-7.35, 0.085]
AG+GG	105 (51.5)	108 (52.9)	1.06 [0.70-1.59, 0.7662]	1.19 [0.67-2.09, 0.550]

^aปรับด้วยอายุการติดเชื้อเอชพีวี การได้รับคว้านมหรือและการใช้คุมกำเนิด

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมกับการมีคูครองสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่ ของคู่ครอง	<i>CYP1A1</i> -m2	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR [95% CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95% CI, p-value]
ไม่สูบบุหรี่	A	48 (23.5)	22 (10.8)	1	1
	AG	37 (18.1)	30 (14.7)	1.77 [0.83-3.74, 0.1076]	1.64 [0.64-4.19, 0.298]
	GG	10 (4.9)	4 (2.0)	0.87 [0.18-3.47, 0.8328]	1.25 [0.23-6.72, 0.792]
	AG+GG	47 (23.0)	34 (16.7)	1.58 [0.77-3.27, 0.1809]	1.58 [0.64-3.88, 0.322]
สูบบุหรี่	AA	51 (25.0)	74 (36.3)	1	1
	AG	53 (26.0)	60 (29.4)	0.78 [0.45-1.35, 0.3432]	1.78 [0.36-1.69, 0.521]
	GG	5 (2.5)	14 (6.9)	1.93 [0.61-7.25, 0.2276]	4.26 [1.05-17.28, 0.042]
	AG+GG	58 (28.4)	74 (36.3)	0.88 [0.52-1.49, 0.6108]	1.01 [0.48-2.09, 0.989]

^aปรับด้วย อายุการติดเชื้อเอชพีวีและการใช้ยาคุมกำเนิด, *p<0.05

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมกับการติดเชื้อเอชพีวี

การติดเชื้อ เอชพีวี	<i>CYP1A1</i> -m2	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR [95%CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95%CI, p-value]
ไม่ติดเชื้อ	AA	83 (40.7)	16 (7.8)	1	1
	AG	79 (38.7)	11 (5.4)	0.722 [0.28-1.78, 0.4395]	0.69 [0.30-1.59, 0.379]
	GG	15 (7.4)	4 (2.0)	1.38 [0.30-5.15, 0.6027]	1.50 [0.43-5.26, 0.519]
	AG+GG	94 (46.1)	15 (7.4)	0.83 [0.36-1.91, 0.6274]	0.80 [0.37-1.74, 0.586]
ติดเชื้อ	AA	16 (7.8)	80 (39.2)	1	1
	AG	11 (5.4)	79 (38.7)	1.44 [0.58-3.65, 0.3898]	1.67 [0.71-3.94, 0.243]
	GG	0 (0)	14 (6.9)	-	-
	AG+GG	11 (5.4)	93 (45.6)	1.69 [0.69-4.27, 0.2080]	1.95 [0.83-4.58, 0.125]

^aปรับด้วยอายุการได้รับควันบุหรี่และการใช้ยาคุมกำเนิด

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมกับการใช้ยาคุมกำเนิด

การใช้ยาคุมกำเนิด	<i>CYP1A1</i> -m2	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	Crude OR [95%CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95%CI, p-value]
ไม่ใช้	AA	51 (25)	38 (18.6)	1	1
	AG	44 (21.6)	44 (21.6)	1.34 [0.71-2.53, 0.3299]	1.45 [0.62-3.43, 0.392]
	GG	10 (4.9)	7 (3.4)	0.94 [0.28-3.03, 0.9075]	2.90 [0.73-11.62, 0.132]
	AG+GG	54 (26.5)	51 (25)	1.27 [0.69-2.33, 0.4132]	1.64 [0.73-3.71, 0.234]
ใช้	AA	48 (23.5)	58 (28.4)	1	1
	AG	46 (22.5)	46 (22.5)	0.83 [0.46-1.50, 0.5074]	0.76 [0.33-1.73, 0.511]
	GG	5 (2.5)	11 (5.4)	1.82 [0.53-7.13, 0.2912]	2.28 [0.42-12.45, 0.343]
	AG+GG	51 (25)	57 (27.9)	0.92 [0.52-1.64, 0.7761]	0.87 [0.39-1.92, 0.723]

^aปรับด้วยอายุการติดเชื้อเอชพีวีและการได้รับควันบุหรี่

วิจารณ์

แม้ว่ามะเร็งปากมดลูกจะมีสาเหตุหลักมาจากการติดเชื้อเอชพีวี แต่จากการศึกษาวิจัยพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งปากมดลูก เช่น การสัมผัสสารก่อมะเร็ง PAHs เช่น benzo [a] pyrene (BP) ในควันบุหรี่ การใช้ยาคุมกำเนิดรวมถึงปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่แตกต่างกัน *CYP1A1* เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย (detoxification enzymes) ทำหน้าที่เปลี่ยนสารเคมีจำพวก aromatic amines และ PAHs ให้เป็นสารที่สามารถทำอันตรายต่อดีเอ็นเอและก่อมะเร็งได้ ดังนั้นความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีนอาจจะมีส่วนต่อการทำหน้าที่ของเอนไซม์^{8-11,24}

การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งปอด^{16,17} มะเร็งเต้านม¹⁸ มะเร็งเยื่อบุมดลูก¹⁹ มะเร็งรังไข่²⁰ มะเร็งช่องปาก²⁵⁻²⁸ รวมถึงมะเร็งปากมดลูก¹⁵⁻²¹ แต่มีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* กับการเกิดมะเร็ง^{22, 23, 29-32} ความแตกต่างของชนชาติอาจจะเกี่ยวข้องกับ

ความสัมพันธ์ของ *CYP1A1* กับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งที่แตกต่างกัน^{11,24}

ในการศึกษานี้พบว่า *CYP1A1*-m2 แบบ GG มีแนวโน้มในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2.5 เท่า (p=0.085) โดยผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในประชากรชาวโปแลนด์ พบว่า *CYP1A1*-m2 แบบ AG มีแนวโน้มในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก 1.5 เท่า (p=0.091)¹⁵ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในประชากรชาวอินเดียพบความสัมพันธ์ระหว่าง *CYP1A1*-m2 แบบ AG ในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)²¹ แม้ว่าบางการศึกษาเช่น การศึกษาในประชากรชาวญี่ปุ่นไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *CYP1A1*-m2 กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูก²² จากการศึกษาในกลุ่มสตรีที่มีคูครองสูบบุหรี่พบว่า สตรีที่มีจีโนไทป์ของ *CYP1A1*-m2 แบบ GG จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก 4.26 เท่า (95%CI=1.05-17.28, p=0.042) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของ *CYP1A1*-m2 กับการเป็นมะเร็งในประชากรชาวโปแลนด์¹⁵ และการศึกษาในประชากรชาวอินเดีย²¹

ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่ของคู่ครองกับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก พบว่าระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่จากคู่ครอง ทั้งน้อยกว่าและมากกว่า 5 ชั่วโมงต่อวัน (ระยะเวลาของการสูบบุหรี่ของคู่ครองทั้งน้อยกว่าและมากกว่า 20 ปี) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)⁷

ในควันบุหรี่ประกอบด้วย benzo [a] pyrene (BP) ซึ่งพบว่าเป็นสารก่อมะเร็งในกลุ่ม polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) ทั้งนี้พบว่า BP ชักนำเอนไซม์ใน phase I และ II metabolizing enzymes ผ่านทาง AhR (Aryl hydrocarbon receptor) เกิดการเปลี่ยนแปลงสารเป็น BP-7, 8-epoxide และถูก hydrolyte โดย epoxide hydrolase ได้ BP-7,8-diol ซึ่งเป็นรูปที่สามารถละลายน้ำ จากนั้นจะถูก CYPs เอนไซม์เปลี่ยนเป็น BP-7,8-diol-9,10-epoxide ซึ่งเป็นรูปที่สามารถก่อมะเร็ง ส่งผลต่อการเกิด DNA adduct ทำให้เกิดการกระตุ้นจีโนมก่อมะเร็ง (trigger oncogenes) หรือการกลาย (mutation) โดยเฉพาะตำแหน่ง G (guanine) และ A (adenine)³³⁻³⁵ CYP1A1 มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสารในบุหรี่จากรูปของ CYP1A1-m2 แบบ GG มีผลต่อการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ซึ่งอาจส่งผลให้ได้สาร metabolite รูปที่ละลายน้ำลดลงแต่ได้รูปที่ก่อมะเร็งเพิ่มขึ้น (BP-7,8-diol-9,10-epoxide) จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CYP1A1-m2 (จีโนไทป์แบบ AA และ AG) กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมกับปัจจัยการติดเชื้อเอชพีวี ทั้งนี้ CYP1A1 เอนไซม์อาจจะไม่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็งเมื่อติดเชื้อเอชพีวี เนื่องจากเชื้อเอชพีวีส่งผลต่อการทำงานของจีโนม tumor suppressor (p53 และ retinoblastoma) ทำให้กระบวนการตายของเซลล์เปลี่ยนแปลงแล้วมีการแบ่งเซลล์เพิ่มมากขึ้น จึงเป็นต้นเหตุของการเกิดมะเร็ง (initiate carcinogenesis)³⁶ นอกจากนี้ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CYP1A1-m2 ต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมกับการใช้ยาคุมกำเนิดในการศึกษานี้ จากรายงานพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจากการติดเชื้อเอชพีวี ถ้าหากมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นเวลาตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการรุกรานของมะเร็งปากมดลูก (invasive squamous cervical cancer) 3 เท่า^{37,38} ทั้งนี้ผู้ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอาจจะมีโอกาสได้รับเชื้อเอชพีวีจากการมีเพศสัมพันธ์มากกว่าผู้ที่ไม่มีเพศสัมพันธ์ หรือมีเพศสัมพันธ์แต่ป้องกันโดยการใส่ถุงยางอนามัย³⁹ CYPs มีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงเอสโตรเจนโดยเฉพาะ CYP1A1 CYP1A2 CYP3A4 และ

CYP1B1 การศึกษาพบว่า 4-hydroxyestradiol เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ CYPs ชักนำให้เกิด oxidative stress ผ่านทาง reductive-oxidative cycling ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage) และเป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็ง เช่น endometrial cancer และ breast cancer อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 80 ของ estradiol ถูกเปลี่ยนไปเป็น 2-hydroxyestradiol ร้อยละ 20 เท่านั้นที่ถูกเปลี่ยนไปเป็น 4-hydroxyestradiol นอกจากนี้ยังพบว่า CYP1B1 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลง 4-hydroxyestradiol มากกว่าชนิดอื่น⁴⁰

สรุป

ลักษณะทางพันธุกรรมของจีโนม CYP1A1-m2 แบบ GG สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ได้รับควันบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และลักษณะทางพันธุกรรมของจีโนม CYP1A1-m2 แบบ GG ก็มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ดังนั้นการตรวจหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมอาจช่วยคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงและสามารถลดอัตราการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยจาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่นและทุนส่งเสริมการทำวิทยานิพนธ์บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปีการศึกษา 2559

เอกสารอ้างอิง

1. Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Rebecca L. Siegel, Jacques Ferlay, JoannieLortet-Tieulent, AhmedinJemal. Global Cancer Statistics, 2012. CA CANCER J CLIN [erial online] 2015; 65: 87-108.
2. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry Annual report 2013. Bangkok: bts press; 2015.
3. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papilloma virus and Related Disease Report. ICO Information Centre [erial online]; 2016.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society [erial online]; 2016.
5. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 99-106.

6. Pate Capps N, Stewart A, Burns C. The interplay between secondhand cigarette smoke, genetics, and cervical cancer: a review of the literature. *Biol Res Nurs* 2009; 10: 392-9.
7. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P, Ishida T. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5489-95.
8. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-92.
9. Smith JS, Green J, de Gonzalez AB, Appleby P, Peto J, Plummer M. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-67.
10. IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91: 74-84.
11. Bag A, Jyala NS, Bag N. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms as cancer biomarkers. *Indian J Cancer* 2015; 52: 479-89.
12. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 613-28.
13. Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006; 25: 1679-91.
14. Masson LF, Sharp L, Cotton SC, Little J. Cytochrome P-450 1A1 Gene polymorphisms and risk of breast cancer: a huge review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 901-5.
15. Roszak A, Lianeri M, Sowińska A, Jagodziński PP. CYP1A1 Ile 462 Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol Diagn Ther* 2014; 18: 445-50.
16. Hussein AG, Pasha HF, El-Shahat HM, Gad DM, Toam MM. CYP1A1 gene polymorphisms and smoking status as modifier factors for lung cancer risk. *Gene* 2014; 541: 26-30.
17. Song N, Tan W, Xing D, Lin D. CYP 1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: A case-control study in China. *Carcinogenesis* 2001; 22: 11-6.
18. Singh N, Mitra AK, Garg VK, Agarwal A, Sharma M, Chaturvedi R, et al. Association of CYP1A1 polymorphisms with breast cancer in North Indian women. *Oncol Res* 2007; 16: 587-97.
19. Esinler I, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Ayhan A. CYP1A1 gene polymorphism and risk of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1407-11.
20. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholestrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 209-16.
21. Abbas M, Srivastava K, Imran M, Banerjee M. Association of CYP1A1 gene variants rs4646903 (T>C) and rs1048943 (A>G) with cervical cancer in a North Indian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 68-74.
22. Sugawara T, Nomura E, Sagawa T, Sakuragi N, Fujimoto S. CYP1A1 polymorphism and risk of gynecological malignancy in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 785-90.
23. Gutman G, Morad T, Peleg B, Peretz C, Bar-Am A, Safra T, et al. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1300-2.
24. Sergentanis TN, Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 6647-54.
25. Kao SY, Wu CH, Lin SC, Yap SK, Chang CS, Wong YK, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4501A1 and susceptibility to oral squamous cell carcinoma and oral precancer lesions associated with smoking/betel use. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 505-11.
26. Cha IH, Park JY, Chung WY, Choi MA, Kim HJ, Park KK. Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 genes and susceptibility to oral cancer. *Yonsei Med J* 2007; 48: 233-9.
27. Tanimoto K, Hayashi S-i, Yoshiga K, Ichikawa T. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 gene involved in oral squamous cell carcinoma in association with a cigarette dose. *Oral Oncology* 1999; 35: 191-6.
28. Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA, Kelsey KT, Loidi L, Barros-Dios JM. CYP1A1, mEH, and GSTM1 Polymorphisms and Risk of Oral and Pharyngeal Cancer: A Spanish Case-Control Study. *J Oncol* 2008; 2008: 741310.
29. Xie H, Hou L, Shields PG, Winn DM, Gridley G, Bravo-Otero E, et al. Metabolic polymorphisms, smoking, and oral cancer in Puerto Rico. *Oncol Res* 2004; 14: 315-20.
30. Buch SC, Nazar-Stewart V, Weissfeld JL, Romkes M. Case-control study of oral and oropharyngeal cancer in whites and genetic variation in eight metabolic enzymes. *Head Neck* 2008; 30: 1139-47.
31. McGrath M, Hankinson SE, De Vivo I. Cytochrome P450 1A1, cigarette smoking, and risk of endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1123-30.

32. Gulyaeva LF, Mikhailova ON, Pustyniyak VO, Kim IV 4th, Gerasimov AV, Krasilnikov SE, et al. Comparative analysis of SNP in estrogen-metabolizing enzymes for ovarian, endometrial, and breast cancers in Novosibirsk, Russia. *AdvExp Med Biol* 2008; 617: 359-66.
33. Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J, et al. eds. *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications 1999; 148: 1-510.
34. IARC. *Chemical agents and related occupations*. IARC MonogrEvalCarcinog Risks Hum 2012; 100F: 1-599.
35. IARC. *Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2010; 92: 1-853.
36. Guma S, Maglantay R, Lau R, Wieczorek R, Melamed J, Deng FM, et al. Papillary urothelial carcinoma with squamous differentiation in association with human papilloma virus: case report and literature review. *Am J Clin Exp Urol* 2016; 4: 12-6.
37. Veljkovic M, Veljkovic S. [The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users]. *Med Pregl* 2010; 63: 657-61.
38. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-92.
39. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 631-50.
40. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Letters* 2005; 227: 115-24.

