

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (C3435T) กับมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด

โสภิดา ภูทอง¹, ทิพย์ธิดา ปาสาจันทร์¹, วรณภา อิชิตะ^{1*}, ดนัย ทิวาเวช², ศีตกานต์ นัตพบสุข³,
ดาภิวรรณ เศรษฐีธรรม⁴

¹ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²งานชีววิทยา มะเร็ง กลุ่มงานวิจัย กองสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

³วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

⁴ภาควิชาวิทยาศาสตร์อนามัยสิ่งแวดล้อม คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

The Association of *MDR1* (C3435T) Polymorphism and Cervical Cancer in Women Taking Oral Contraceptives

Sophida Phuthong¹, Tiphthida Pasachan¹, Wannapa Settheetham-Ishida^{1*}, Danai Tiwawech², Sitakan Natphopsuk³,
Dariwan Settheetham⁴

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

²Biology Section, Research Division, National Cancer Institute, Department of Medical Services,
Ministry of Public Health, Thailand.

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

⁴Department of Environmental Health, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: : จีนดีอียา (*MDR1*) มีความสำคัญต่อการทำงานของ P-gp ในการขับสารพิษออกจากเซลล์ ในมนุษย์ตำแหน่ง 3435 บน exon 26 ของ *MDR1* มีลักษณะจีโนไทป์ที่แตกต่างกัน 3 แบบ ได้แก่ CC, CT และ TT ที่อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็ง การวิจัยนี้จึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของจีน *MDR1* (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ case-control study ประกอบด้วย กลุ่มมะเร็งปากมดลูกจำนวน 169 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 169 ราย วิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (C3435T) จากเม็ดเลือดขาว ด้วยวิธี PCR-RFLP ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยใช้ logistic regression

ผลการศึกษา: พบว่าการมีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก 1.94 เท่า (95%CI: 1.07-3.51, p=0.028) นอกจากนี้ในอาสาสมัครที่รับประทานยาคุมกำเนิดร่วมกับการมีจีโนไทป์แบบ TT จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก 2.70 เท่า (95%CI: 1.08-6.76, p=0.033) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความ

Background and objectives: The multidrug resistance 1 gene (*MDR1*) plays an important role in function of P-gp to excrete toxins from cells. In humans, a nucleotide at position 3435 on exon 26 of *MDR1* is polymorphic with 3 genotypes: CC, CT and TT. An individual's genotype may be associated with the risk of cancers. This study aimed to investigate the association between *MDR1* (C3435T) and cervical cancer risk among women taking oral contraceptives.

Methods: A case-control study conducted in 169 invasive cervical cancer patients and 169 controls. Genetic polymorphism of *MDR1* (C3435T) was analyzed from white blood cells by PCR-RFLP method. The association between *MDR1* (C3435T) genotype and risk of cervical cancer was analyzed by logistic regression.

Results: It was found that individuals having *MDR1* (C3435T) gene with the TT genotype was higher risk of cervical cancer 1.94 fold (95%CI: 1.07-3.51, p=0.028). Among subjects who taking contraceptive pills, the TT genotype could increase risk of cervical cancer development 2.70 fold (95%CI: 1.08-6.76, p=0.033). How-

*Corresponding author: Wannapa Settheetham-Ishida Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

สัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของจีน MDR1 (C3435T) กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ ($p > 0.05$)

สรุป: การศึกษาที่สรุปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน MDR1 (C3435T) อาจจะไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ แต่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ได้รับยาคุมกำเนิด ดังนั้นการตรวจหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมอาจจะเป็นหนทางหนึ่งในการคัดกรองสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก

คำสำคัญ: MDR1 ความหลากหลายทางพันธุกรรม มะเร็งปากมดลูก ยาคุมกำเนิด

ever, the association between genetic polymorphism of MDR1 (C3435T) and increased risk of cervical cancer was not observed in women who had smoking partners ($p > 0.05$).

Conclusions: Our data suggest that MDR1 (C3435T) polymorphism may not a risk of cervical cancer in women who had smoking partners, whereas is associated with risk of cervical cancer among women who taking contraceptive pills. Therefore, investigation of genetic risk factors may be a useful method for screening women at high risk of cervical cancer.

Keywords: MDR1, polymorphism, cervical cancer, oral contraceptive

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (5): 455-460. ♦ Srinagarind Med J 2014; 29 (5):455-460.

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของสตรีไทย โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 16.4 ของโรคมะเร็งในสตรี¹ จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขพบว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4 ของสตรีทั่วประเทศรองจากมะเร็งท่อน้ำดีปอด และเต้านมตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตของมะเร็งดังกล่าวนี้มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี² อย่างไรก็ตาม การพยากรณ์โรคจะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและการรักษา หากตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ที่ปากมดลูกในระยะเริ่มแรกหรือขณะที่ก้อนมะเร็งยังมีขนาดเล็กและไม่มี การกระจายของเซลล์มะเร็งไปสู่ต่อมน้ำเหลือง จะทำให้ได้ผลของการรักษาที่ดีกว่าเมื่อตรวจพบก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ และมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว³ ดังนั้น การตรวจพบเซลล์มะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกขณะที่ยังไม่ แสดงอาการ และมีการรักษาอย่างเหมาะสม จะเป็นกลยุทธ์ที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันและรักษา

เคมีบำบัดเป็นวิธีหนึ่งที่มีความสำคัญในการรักษาโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยาที่นำมาใช้รักษานี้อาจถูกขับออกจากเซลล์และทำให้เกิดภาวะดื้อยา⁴ ซึ่งส่งผลต่ออัตราความสำเร็จจากการรักษาดังกล่าวได้ กลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่ทราบกันดีที่ทำให้เกิดการดื้อยาคือความสามารถของมะเร็งในการขับยาออกจากเซลล์โดยใช้ ATP-dependent transporters⁵ จากการศึกษาพบว่า พี-ไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein, P-gp) เป็น ATP-dependent transporters ชนิดหนึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 170 kDa คัดลอกจากการถอดรหัสบน multi-drug resistant 1 (MDR1) gene⁶ มีบทบาทสำคัญต่อการทำให้เกิดการ

ดื้อยา^{7,8} นอกจากนี้ ในขณะที่จีน MDR1 ในเซลล์ทั่วไปจะทำหน้าที่สำคัญในการขับสารพิษออกจากเซลล์ที่อาจจะมี ความเกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็ง

MDR1 เป็นจีนที่อยู่บนโครโมโซม 7q21.12 มีความยาว 600 กิโลเบส (Kb) และมีความสำคัญต่อการทำหน้าที่ของ P-gp⁹ จากการศึกษาพบว่าจีน MDR1 ที่ตำแหน่ง 3435 มีความหลากหลาย¹⁰ ที่แตกต่างกัน 3 แบบ ได้แก่ CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) และ TT genotype (mutant type) ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน MDR1 (C3435T) จึงอาจมีผลต่อการเป็นมะเร็งที่แตกต่างกัน จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่า สตรีที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของจีน MDR1 (C3435T) แบบ TT จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าสตรีที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ CC¹¹ ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษาใน มะเร็งต่อมลูกหมากพบว่าจีโนไทป์ของจีน MDR1 (C3435T) แบบ CC จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าจีโนไทป์แบบ TT¹²

อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมจีน MDR1 (C3435T) และมะเร็งยังไม่ชัดเจนและอาจแตกต่างกันในชนิดของโรคมะเร็ง ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน MDR1 (C3435T) กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด ซึ่งอาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการติดตามและป้องกันในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยการแบ่งอาสาสมัครเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) และกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวนกลุ่มละ 169 ราย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสองกลุ่ม มีอายุใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) อาสาสมัครแต่ละรายจะต้องไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดอื่น ๆ การฉายรังสี ผ่านการผ่าตัดมดลูก และ/หรือ ผ่านการให้ยาต้านไวรัส อาสาสมัครทุกรายจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ขั้นตอนการศึกษา และได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษา รวมทั้งตอบแบบสอบถามประกอบด้วยข้อมูลพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของคุณนอนโดยที่ข้อมูลเหล่านี้จะศึกษาเฉพาะประวัติการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของคุณนอนเท่านั้น โดยไม่พิจารณาถึง ความถี่ ปริมาณ ขนาด หรือ จำนวนครั้งที่ใช้ จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัคร การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

การศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (C3435T)

ทำการสกัดดีเอ็นเอ (genomic DNA, gDNA) จากเม็ดเลือดขาว โดยใช้ GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) และทำการศึกษาลักษณะของจีน *MDR1* (C3435T) ด้วยเทคนิค polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) โดยใช้ primers ที่มีลำดับเบสดังนี้; 5'-GCTGGTCCTGAA GTTGA TCTGTGAAC-3' (forward) และ 5' ACATTAGGCA GTGA CTCGATGAAGGCA-3' (reverse) เพื่อเพิ่มจำนวนของ *MDR1* exon 26 โดยนำ PCR reaction mixture 50 μ l (ประกอบด้วย double distilled water 32.8 μ l + PCR buffer 5 μ l + $MgCl_2$ 4 μ l + dNTP 5 μ l + 20 pmole of each primer 1 μ l + Taq DNA polymerase 0.2 Unit + DNA template 1 μ l) ไปอุ่นที่ 95°C นาน 2 นาที จากนั้นทำการเพิ่มจำนวน DNA ดังนี้; 94°C นาน 30 วินาที, 61°C นาน 30 วินาที และ 72°C นาน 30 วินาที เป็นจำนวน 35 รอบ แล้วตามด้วย 72°C นาน 4 นาที นำ PCR product ที่ได้ไปตรวจสอบโดยเครื่อง electrophoresis ที่มี 2.5% agarose gel และย้อมด้วย gel star จะได้ PCR product ที่มีขนาด 232 base

pair (bp) นำ PCR product ที่ได้ไปทำการย่อย ด้วยวิธี RFLP โดยใช้เอนไซม์ 2 U *Mbol* restriction enzyme (Fremontas, Germany) ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 30 นาที และอุณหภูมิ 65°C เป็นเวลา 15 นาที ตามลำดับ นำ PCR product ที่ได้ไปตรวจสอบโดยเครื่อง electrophoresis ที่มี 3% agarose gel แล้วย้อมด้วย ethidium bromide ถ้า DNA product ใหม่ที่เป็นจีโนไทป์แบบ CC จะมีขนาด 172 bp และ 60 bp ส่วนจีโนไทป์แบบ TT จะไม่ถูกตัดทำให้ได้ DNA product มีขนาด 232 bp เท่าเดิม สำหรับจีโนไทป์แบบ CT นั้น PCR product จะถูกตัดที่ DNA เส้นใดเส้นหนึ่งทำให้ได้ DNA product ใหม่ที่มีขนาด 232, 172 และ 60 bp

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความถี่จีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) ด้วย Chi-square test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของจีน *MDR1* (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่รับประทานยาคุมกำเนิดและการสูบบุหรี่ของคุณนอน uni- และ multi-variate logistic regression ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดยโปรแกรม STATA กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากผลการทดลองพบว่าในกลุ่มควบคุมมีความถี่จีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ CC TT และ CT คิดเป็นร้อยละ 31.36, 25.44 และ 46.15 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกพบความถี่ของจีโนไทป์แบบ CC, TT และ CT คิดเป็นร้อยละ 22.49, 36.09 และ 44.38 ตามลำดับ ประชากรในกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยจะมีลักษณะจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ CT มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 46.15 และ 44.38 ตามลำดับ เมื่อนำค่าความถี่แอลลีลของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มาทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม STATA เพื่อหาค่า OR ที่ 95% CI และค่า p-value พบว่า จีโนไทป์แบบ TT สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ถึง 1.98 เท่า (95% CI=1.08-3.65, $p=0.0186$) และเมื่อนำมาปรับด้วยอายุ การสูบบุหรี่และการรับประทานยาคุมกำเนิดยังคงเพิ่มความเสี่ยงเป็น 1.94 เท่า, 95% CI=1.07-3.51, $p=0.028$ (ตารางที่ 1) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ ระหว่างการรับประทานยาคุมกำเนิดกับการเกิดโรคมะเร็ง (ตารางที่ 2) พบว่าในกลุ่มที่รับประทานยาคุมกำเนิดที่มีจีโนไทป์ของ *MDR1* (C3435T) แบบ TT จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก 2.70 เท่า (95% CI=1.08-6.76) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ,

ตารางที่ 1 *MDR1* (C3435T) genotype กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก

MDR1 genotype	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95%CI, p)	Adjusted OR (95%CI, p) ^a
CC	38 (22.49)	53 (31.36)	1	1
TT	61 (36.09)	43 (25.44)	1.98 (1.08-3.65, 0.0186*)	1.94 (1.07-3.51, 0.028*)
CT	75 (44.38)	78 (46.15)	1.34 (0.77-2.34, 0.2713)	1.29 (0.75-2.22, 0.353)

^a Adjusted by age, smoke and oral contraceptive pills *p<0.05, OR: odd ratio, CI: confidence interval

ตารางที่ 2 *MDR1* (C3435T) genotype กับ การเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด

Oral Contraceptive	MDR1 genotype	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95%CI, p)	Adjusted OR (95%CI, p) ^a
Yes	CC	17 (10.06)	21 (12.43)	1	1
	TT	32 (18.93)	17 (10.06)	2.33 (0.89-6.08, 0.0550)	2.70 (1.08-6.76, 0.033*)
	CT	34 (20.12)	32 (18.93)	1.31 (0.54-3.17, 0.5055)	1.29 (0.56-2.96, 0.555)
No	CC	21 (12.43)	32 (18.93)	1	1
	TT	29 (17.16)	26 (15.38)	1.70 (0.74-3.92, 0.1721)	1.52 (0.69-3.35, 0.295)
	CT	41 (24.26)	46 (27.22)	1.36 (0.64-2.89, 0.3860)	1.32 (0.65-2.68, 0.448)

^a Adjusted by age and smoke *p<0.05, OR: odd ratio, CI: confidence interval

p=0.033 เมื่อดูความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ของคู่สมรสกับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกพบว่า ความหลากหลายของจีน *MDR1* (C3435T) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่สมรสสูบบุหรี่ (p>0.05) แต่เป็นที่น่าสนใจว่าในกลุ่มที่มีคู่สมรสไม่สูบบุหรี่ร่วมกับมีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT สามารถเพิ่มความเสียหายในการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ถึง 3.11 เท่า (95% CI=1.08-9.28, p=0.0186) และเมื่อนำมาปรับด้วย อายุ และการรับประทานยาคุมกำเนิด ยังพบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 3.07 เท่า (95% CI=1.07-3.51) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.028) (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของสตรีไทยเป็นจำนวนมาก¹ ที่อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อ HPV คิวเนบุหรี สารเคมี สารก่อมะเร็ง รวมทั้งพันธุกรรม

จากผลการศึกษาที่พบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (C3435T) มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก โดยพบความถี่แอลลีล T ของจีน *MDR1* (C3435T) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=3.11, 95% CI =1.08-3.65, p=0.0186) เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Turgut และคณะ ที่พบความแตกต่างของความถี่แอลลีลในจีน *MDR1*

ตารางที่ 3 *MDR1* (C3435T) genotype กับ การเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่สมรสสูบบุหรี่

Partner smoking	MDR1 genotype	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95%CI, p)	Adjusted OR (95%CI, p) ^a
Yes	CC	29 (17.16)	25 (14.79)	1	1
	TT	40 (23.67)	22 (13.02)	1.57 (0.70-3.54, 0.5887)	1.58 (0.75-3.35, 0.232)
	CT	57 (33.73)	43 (25.45)	1.14 (0.56-2.34, 0.6943)	1.15 (0.59-2.24, 0.686)
No	CC	9 (5.32)	28 (16.57)	1	1
	TT	21 (12.43)	21 (12.43)	3.11 (1.08-9.28, .0190*)	3.07 (1.16-8.09, 0.023*)
	CT	18 (10.65)	35 (20.71)	1.60 (0.57-4.68, 0.3262)	1.59 (0.62-4.09, 0.333)

^a Adjusted by age and oral contraceptive pills *p<0.05, OR: odd ratio, CI: confidence interval

(3435T) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ โดยคาดว่าอาจเกิดจาก SNP ที่ exon 26 ตำแหน่ง นิวคลีโอไทด์ที่ 3435 ของจีน *MDR1* มีการกลายพันธุ์แบบ silent mutation¹⁴ จึงส่งผลให้เกิดความหลากหลายของรูปแบบจีน *MDR1* (C3435T) ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็ง นอกจากนี้ Cizmarikova และคณะรายงานถึงความหลากหลายของจีน *MDR1* (C3435T) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าสตรีในประเทศสาธารณรัฐสโลวักที่มีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ CC ถึง 2.12 เท่า (95%CI=1.12-4.03)¹¹ ในขณะที่ Narter และคณะ พบว่าจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ CC จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ TT¹² และยังพบว่าการมีจีโนไทป์แบบ TT จะมีการแสดงออกของ P-gp น้อยกว่าการมีจีโนไทป์แบบ CC และ CT¹⁵

ฮอริโมนเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบหลักของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน นอกจากจะมีผลต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์แล้ว ยังมีรายงานการที่พบว่าฮอริโมนในยาคุมกำเนิดจะส่งเสริมการติดเชื้อไวรัส HPV โดยการกระตุ้น E6 และ E7 ของ HPV ที่จะส่งผลต่อการดำเนินโรคริดได้^{16,17} การศึกษานี้พบว่ายาคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT ถึง 3.11 เท่า (95%CI=1.08-9.28, $p=0.19$) การมีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT จะทำให้ P-gp ทำหน้าที่ขับสารก่อมะเร็ง และสารพิษออกจากเซลล์ได้ น้อยกว่าจีโนไทป์แบบ CC¹¹ ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการคงอยู่ของฮอริโมน เอสโตรเจนภายในเซลล์ ดังนั้นผู้ที่มีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ TT จึงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ของจีน *MDR1* (C3435T) แบบ CC

สรุป

จากการศึกษาพบว่าความหลากหลายของจีน *MDR1* exon 26 นิวคลีโอไทด์ 3435 ที่มีจีโนไทป์แบบ TT มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย และอาจมีปัจจัยร่วมกับการรับประทานยาคุมกำเนิด การตรวจสอบหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (C3435T) อาจจะสามารถใช้เป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมในติดตามและป้องกันกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลายเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ซึ่งจะช่วยให้แพทย์สามารถตรวจพบผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกได้เร็วขึ้น และทำการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เหมาะสม

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากเงินทุนสนับสนุนวิจัยคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และขอขอบคุณโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความสนับสนุนในการศึกษาครั้งนี้ สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kruhuprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. Cancer in Thailand. Vol. V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
2. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2552.
3. National Cancer Institute Annual Report. Thailand; 2010.
4. Atalay C, Deliloglu GI, Irkkan C and Gunduz U. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. Tumour Biol 2006;27:309-18.
5. Gottesman MM, Fojo T and Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002;2:48-58.
6. Van Herwaarden AE, Wagenaar E, Karnekamp B, Merino G, Jonker JW, Schinkel AH. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduces systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. Carcinogenesis 2006; 27: 123-30.
7. Declves X, Fajac A, Lehmann-Che J, Tardy M, Mercier C, Hurbain I, et al. Molecular and functional MDR1-Pgp and MRPs expression in human glioblastomamultiforme cell lines. Int J Cancer 2002; 98: 173-80.
8. Linn SC, Giaccone G, van Diest PJ, Blokhuis WM, van der Valk P, van Kalken CK, et al. Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer. Ann Oncol 1995;6: 679-85.
9. Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. Br J ClinPharmacol 2005; 60: 159-71.
10. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of the human MDR1 gene. AAPS J 2005; 7: E1-5.
11. Cizmarikova M, Wagnerova M, Schonova L, Habalova V, Kohut A, Linkova A, et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. Pharmacogenomics J 2010;10: 62-9.
12. Narter F, Yilmaz H, Yucebas E, Sengor F, Ercelen N, Isbir T. Effects of MDR1 C3435T wobble polymorphism on metastase and stage in prostate cancer. Adv Mol Med 2006; 2: 23-28.

13. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. *MDR1* C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res* 2007;38:539-44.
14. Yan-Hong L, Yong-Hua W, Yan L, Ling Y. *MDR1* Gene Polymorphisms and Clinical Relevance. *Acta Genetica Sinica* 2006; 33: 93-104.
15. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 :3473-8.
16. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191-9.
17. Gariglio P, Gutierrez J, Cortes E, Vazquez J. The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Arch Med Res* 2009; 40: 449-65.

