

CYP1A1 กับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมา

สิตากันต์ นัตพสุข^{1,2}, วรณภา เสรมฐิธรรม-อิชิเดะ^{1*}, โสภิดา กู๋ทอง¹

¹ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

CYP1A1 and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma

Sitakan Natphosuk^{1,2}, Wannapa Settheetham-Ishida^{1*}, Sophida Phuthong¹

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

²Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งช่องปากเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข มีสาเหตุจากการได้รับสารก่อมะเร็งและอาจจะมีปัจจัยด้านพันธุกรรมร่วมด้วย CYP1A1 เป็นจีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการทำลายสารก่อมะเร็งที่พบในบุหรี่ การศึกษานี้ต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1 ชนิด m1 กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาของผู้ที่สูบบุหรี่ในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ case-control study ประกอบด้วย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมา จำนวน 79 ราย (ชาย 31 ราย, หญิง 48 ราย) และกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดี จำนวน 79 ราย โดยทั้งสองกลุ่มเป็นเพศเดียวกันและมีอายุใกล้เคียงกัน มีช่วงอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี วิเคราะห์จีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด m1 จากเม็ดเลือดขาว โดยใช้เทคนิค polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR RFLP) ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของจีน CYP1A1 ชนิด m1 กับการเกิดมะเร็งช่องปากโดยใช้ logistic regression

ผลการศึกษา: ลักษณะทางพันธุกรรมจีน CYP1A1 ชนิด m1 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งช่องปาก ($p > 0.05$) รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด m1 กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาในผู้ที่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตาม

Background and objectives: Oral cancer remains the common health problem worldwide. A carcinogen is a main cause of the cancer, susceptibility to oral cancer has been shown to be modulated by inheritance of polymorphic genes. CYP1A1 gene encodes smoking-related carcinogen detoxifying enzymes. The aim of this work was to identify the correlation between genetic polymorphism of CYP1A1 m1 and oral squamous cell carcinoma risk and its interactions with smoking as genetic modifiers in the etiology of oral cancer in Northeastern Thailand

Methods: A case-control study was conducted in 79 histologically-confirmed OSCC cases (31 men, 48 women) and 79 age- and sex-matched healthy controls ranging in age 5 years. Genotypic CYP1A1 m1 was detected from buffy coat by using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR RFLP). The association between CYP1A1 m1 genotype and risk of oral cancer was analyzed by using logistic regression.

Results: The association between genotype of CYP1A1 m1 and oral squamous cell carcinoma risk was not observed ($p > 0.05$). In combination with smoking, the association between CYP1A1 m1 polymorphism and increased risk for the oral cancer also was not statistically significant ($p > 0.05$). However, among smokers with CC and CT genotypes showed a trend to increased risk for oral cancer with OR= 4.94 (95%CI = 0.72-34.73) and

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

ในผู้ที่สูบบุหรี่ที่มีจีโนไทป์ของ *CYP1A1* ชนิด *m1* แบบ CC และ CT จะมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากด้วยค่า OR= 4.94 (95%CI = 0.72-34.73) และ 2.36 (95%CI = 0.47-11.82); adjusted OR = 4.95 (95%CI = 0.70-35.04) และ 2.22 (95%CI = 0.43-11.33) เมื่อนำมาปรับด้วย *GSTM1* polymorphism ตามลำดับ

สรุป: ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *CYP1A1* ชนิด *m1* ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย แต่อาจจะเป็นปัจจัยร่วมกับสารก่อมะเร็งในควันบุหรี่ต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก รวมทั้งอาจจะมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ที่จะส่งผลต่อการเกิดมะเร็งช่องปากได้ ดังนั้นการตรวจหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมอาจจะช่วยคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากได้

คำสำคัญ: *CYP1A1*, ความเสี่ยง, มะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมา

2.36 (95%CI = 0.47-11.82); adjusted OR =4.95 (95%CI = 0.70-35.04) and 2.22 (95%CI = 0.43-11.33) by *GSTM1* polymorphism, respectively.

Conclusions: Our data suggest that *CYP1A1 m1* polymorphism is not associated with increased risk of oral squamous cell carcinoma in Northeastern Thailand. It may play as a co-factor of smoked carcinogen to promote oral cancer development as well as gene-gene interaction. Therefore, investigation of genetic risk factor may be a useful method for screening at high risk of oral cancer.

Keywords: *CYP1A1*, Risk, Oral squamous cell carcinoma

ศรีนครินทร์เวชสาร 2559; 31(4): 186-91. • Srinagarind Med J 2016; 31(4): 186-91.

บทนำ

มะเร็งช่องปากเป็นปัญหาที่สำคัญของหลายประเทศ ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมทั้งเป็นมะเร็งที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ¹ ในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากสูง โดยอยู่ใน 10 อันดับแรกของโรคมะเร็งที่พบ² จากรายงานปี พ.ศ. 2554 ในประชากรไทยพบมะเร็งช่องปากในเพศหญิง 6.2 คนต่อแสนประชากร ส่วนในชายพบ 3.9 ต่อแสนประชากร³ การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์รวมทั้งการเคี้ยวหมาก เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งช่องปาก⁴ ในควันบุหรี่มีสารประกอบซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะ polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nicotine, hydrazine, cotinine และ nitrosamines มีรายงานพบว่าส่วน lipophilic compound ของสารก่อมะเร็งเหล่านี้ สามารถเปลี่ยนให้เป็น water soluble compound แล้วถูกขับออกจากร่างกายได้ง่ายด้วย phase I & II enzymes xenobiotic metabolism process⁵ *CYP1A1* เป็น cytochrome P450s (*CYP*) ชนิดหนึ่งใน phase I metabolizing enzymes เป็น aryl hydrocarbon hydrolase (AHH) ใน activation pathway ที่มีบทบาทสำคัญใน activation สารเคมีจำพวก poly aromatic hydrocarbon compounds (PAHs) เช่น benzo(a)pyrene (BP) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งสำคัญที่พบในบุหรี่ (a potent tobacco carcinogen)⁶⁻⁷ ทั้งนี้ เอ็นไซม์ *CYP1A1* สังเคราะห์จากการคัดลอก จีโนม *CYP1A1* ใน chromosome 15q22-q24⁸ มีการ

ศึกษาที่พบว่า *CYP1A1* gene มีลักษณะทางพันธุกรรมที่หลากหลาย และอาจมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็ง⁹ โดยพบว่า allele ของ *CYP1A1 m1* แบบ thymine (T) ที่ถูกแทนที่ด้วย cytosine (C) transition ในตำแหน่ง 3' noncoding region มีผลต่อการทำงานของเอ็นไซม์ *CYP1A1* ในการกำจัดสารพิษ และทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน⁹ มีการศึกษาพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP1A1* gene มีความสัมพันธ์กับการเป็น oral cancer¹⁰ และ lung cancer¹¹ โดยเฉพาะชนิด squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma¹² ในทางตรงข้ามมีบางการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับรายงานข้างต้นใน head และ neck cancer⁹ oral และ pharyngeal cancer¹³, cervical carcinoma¹⁴ และ prostate cancer¹⁵ ความแตกต่างนี้อาจจะมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง จากความถี่ของ mutation type ที่แตกต่างกันตามเชื้อชาติ¹⁶ หรือชนิดของมะเร็งที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ของ *CYP1A1* polymorphism กับการเกิดมะเร็งที่ไม่ชัดเจน และยังไม่พบรายงานการศึกษาในประชากรไทย ดังนั้น การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาความสัมพันธ์ของ *CYP1A1 m1* genotype กับการเป็นมะเร็งช่องปากของผู้ที่สูบบุหรี่ที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย เพื่อเป็นข้อมูลในการบ่งชี้ความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก ที่อาจนำมาใช้ในคัดกรองกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยง และนำมาสู่การวางแผนทางในการป้องกันเกิดมะเร็งและให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้เป็น case-control study เพศเดียวกัน และมีอายุใกล้เคียงกัน ที่มีช่วงอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี (age- and sex-matched) อายุ 25-84 ปี ประกอบด้วยกลุ่มศึกษาที่เป็นอาสาสมัครมะเร็งช่องปาก (oral squamous cell carcinoma, OSCC) และ กลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวนกลุ่มละ 79 ราย (ชาย 31 ราย และหญิง 48 ราย) จากอาสาสมัครที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น และโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี อาสาสมัครแต่ละรายจะต้องไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ การฉายรังสี ผ่านการผ่าตัดดมดลูก และ/หรือ ผ่านการให้ยาต้านไวรัส อาสาสมัครทุกรายจะได้รับค่าที่แจ่มเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ขั้นตอนการศึกษา และ ได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษา รวมทั้งตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับพฤติกรรมการสูบบุหรี่ โดยการสัมภาษณ์เพียงคนเดียว โดยการศึกษาได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรม ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 521344

การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน CYP1A1 m1

สกัดดีเอ็นเอ (genomic DNA, gDNA) จากเม็ดเลือดขาวโดยใช้ GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) และทำการศึกษาความหลากหลายของจีน CYP1A1 ชนิด m1 ด้วยวิธี PCR RFLP ที่มีลำดับ primer pairs ดังนี้ F 5' CAG TGA AGA GGT GTA GCC GCT 3' และ R 5' TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT 3' ใช้ β -globin เป็น internal control กระบวนการของ PCR amplification ประกอบด้วย denaturation ที่ 95 °C 5 นาที ตามด้วย 94 °C 30 วินาที, 60 °C 30 วินาที และ 72 °C 30 วินาที จำนวน 35 รอบ และในขั้นตอน extension ใช้อุณหภูมิ 72 °C 5 นาที วิเคราะห์ PCR products ด้วยวิธี electrophoresis ใน 2.5% agarose gel จะได้สาย DNA ที่มีขนาด 340 bp ตรวจสอบจีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด m1 ด้วย Msp1 restriction enzyme (New England, USA) ที่จะตัดสาย DNA ในตำแหน่งที่มีลำดับเป็น CCGG ที่ 37 °C 30 นาที วิเคราะห์ PCR products ที่ได้ ด้วยวิธี electrophoresis ใน 2.5% agarose gel สาย DNA ที่ไม่สามารถตัดด้วย Msp1 ได้จะมีขนาด 340 bp เพียง

แถบเดี่ยว (TT genotype) จัดเป็น wild type แต่ถ้าตัดได้ จัดเป็น mutant type ซึ่งมี 2 ลักษณะคือ heterozygous mutant type พบ DNA 3 แถบ (CT genotype) ขนาด 140 200 และ 340 bp ส่วน homozygous mutant type พบ DNA 2 แถบ (CC genotype) ขนาด 140 และ 200 bp

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความถี่จีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด m1 ด้วย chi-square test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ CYP1A1 ชนิด m1 กับความเสี่ยงการเกิดมะเร็งช่องปาก ด้วย uni- และ multi- variate logistic regression ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดยโปรแกรม STATA version 10 กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

พบความถี่ของจีน CYP1A1 ชนิด m1 ที่มีจีโนไทป์แบบ TT, CC และ CT ในกลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 25.32, 27.85 และ 46.84 ตามลำดับ มีความถี่ของจีโนไทป์แบบ TT, CC และ CT ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก เท่ากับร้อยละ 17.72, 22.78 และ 59.49 ตามลำดับ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด m1 กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ (ตารางที่ 1) รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด m1 กับการสูบบุหรี่ต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งช่องปาก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ อย่างไรก็ตามลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด m1 มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากในผู้ที่สูบบุหรี่ ทั้งนี้พบว่าผู้มีจีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด m1 แบบ CC จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากเพิ่มขึ้น โดยมีค่า OR = 4.94 (95%CI = 0.72-34.73) และ adjusted OR = 4.95 (95%CI = 0.70-35.04) ในขณะที่การมีจีโนไทป์แบบ CT จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากเพิ่มขึ้น โดยมีค่า OR = 2.36 (0.47-11.82) และ adjusted OR = 2.22 (95%CI = 0.43-11.33) และ จีโนไทป์แบบ CC+CT จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากเพิ่มขึ้น โดยมีค่า OR = 2.89 (95%CI = 0.60-13.83) และ adjusted OR = 2.76 (95%CI = 0.57-13.44) เมื่อนำมาปรับด้วยความหลากหลายของ GSTM1 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ความหลากหลายของ CYP1A1 ชนิด m1 กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งช่องปาก

CYP 1A1 m1	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	OR [95% CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95% CI, p-value]
TT	14 (17.72)	20 (25.32)	1	1
CC	18 (22.78)	22 (27.85)	1.17 [0.46-2.95, 0.741]	1.21 [0.47-3.13, 0.696]
CT	47 (59.49)	37 (46.84)	1.81 [0.81-4.07, 0.148]	1.75 [0.76-4.01, 0.188]
CC + CT	65 (82.28)	59 (74.68)	1.57 [0.73-3.39, 0.247]	1.55 [0.70-3.43, 0.276]

^aปรับด้วยความหลากหลายของ GSTM1

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับความหลากหลายของ CYP1A1 ต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก

การสูบบุหรี่	CYP 1A1	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	OR [95% CI, p-value]	Adjusted OR ^a [95% CI, p-value]
ไม่สูบบุหรี่	TT	11 (13.92)	15 (18.99)	1	1
	CC	9 (11.39)	19 (24.05)	0.65 [0.21-1.96, 0.441]	0.71 [0.23-2.22, 0.556]
	CT	30 (37.97)	25 (31.65)	1.64 [0.64-4.20, 0.305]	1.69 [0.64-4.42, 0.289]
	CC + CT	39 (49.37)	44 (55.70)	1.21 [0.50-2.94, 0.676]	1.28 [0.51-3.20, 0.594]
สูบบุหรี่	TT	3 (3.80)	5 (6.33)	1	1
	CC	9 (11.39)	3 (3.80)	4.94 [0.72-34.73, 0.104]	4.95 [0.70-35.04, 0.109]
	CT	17 (21.52)	12 (15.19)	2.36 [0.47-11.82, 0.296]	2.22 [0.43-11.33, 0.339]
	CC + CT	26 (32.91)	15 (18.99)	2.89 [0.60-13.83, 0.184]	2.76 [0.57-13.44, 0.209]

^aปรับด้วยความหลากหลายของ GSTM1

วิจารณ์

มะเร็งช่องปาก มีสาเหตุสำคัญจากการสัมผัสสารก่อมะเร็ง เช่น polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrosamines, cotinine และ nitrosamines จากการสูบบุหรี่ พื้นฐานทางด้านพันธุกรรมที่แตกต่างกัน ส่งผลต่อการทำลายสารก่อมะเร็งที่เข้าสู่ร่างกาย^{4, 5, 17} จีน CYP ทำหน้าที่คัดลอก endoplasmic และ cytosolic enzymes ซึ่งทำหน้าที่ทั้ง activation และ detoxification สารจำพวก

reactive electrophilic compounds ที่มีในสารก่อมะเร็งหลายชนิด เช่น benzo [a] pyrene โดยที่จีน CYP1A1 เป็น phase I metabolizing enzymes ชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุม metabolic activation สารก่อมะเร็งในบุหรี่จำพวก aromatic amines และ PAHs^{6,7} ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของสารก่อมะเร็งจากการทำงานของเอ็นไซม์นี้จึงอาจจะส่งผลต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในประชากรชาวโปรตุเกส สเปน และ บราซิลที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ CYP1A1 กับ การเกิดมะเร็ง¹⁸⁻²⁰ ในขณะที่มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของ CYP1A1 กับ การเกิดมะเร็งชนิด oral cancer ในชาวญี่ปุ่น¹⁰ lung cancer ในชาวจีน¹¹ และชาวอียิปต์²¹ ซึ่งกลุ่มชนที่แตกต่างกัน อาจส่งผลต่อบทบาทของ CYP1A1 กับ การเกิดมะเร็งก็ได้ โดยพบว่า ความถี่ของ CYP1A1 ชนิด *m1* แบบ CC หรือ CT ในชาวสเปน เชื้อสายอัฟริกัน สูงกว่าชาวสเปนผิวขาว²⁰ ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้ที่ทำการศึกษาในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจจะเป็นผลจากความแตกต่างของกลุ่มประชากร ที่อาจมีผลต่อความถี่ของ mutation type ที่แตกต่างกันตามเชื้อชาติ¹⁶ ชนิดของมะเร็งที่แตกต่างกัน รวมทั้งจำนวนประชากรที่นำมาศึกษาที่อาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีหรือจำนวนไม่มากพอก็ได้

ในการศึกษานี้ แม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของ CYP1A1 ชนิด *m1* กับ ความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมา รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด *m1* กับ การสูบบุหรี่ ต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งช่องปากชนิดนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด *m1* มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากในผู้ที่สูบบุหรี่ อย่างไรก็ตาม แฮปโลไทป์ (haplotype) ของ CYP1A1 ชนิด *m1* อาจจะมี ความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งช่องปากในผู้ที่สูบบุหรี่ โดยพบว่า CYP1A1 ชนิด *m1* ที่มีอัลลีล (allele) แบบ C จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก มากกว่าการมีอัลลีลแบบ T ทั้งนี้พบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด *m1* แบบ CC, CT และ CC+CT จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งช่องปากเพิ่มขึ้น 4.9, 2.2-2.4 และ 2.8-2.9 เท่า ตามลำดับ

สรุป

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของความหลากหลายของจีโนไทป์ CYP1A1 ชนิด *m1* กับ การเกิดโรคมะเร็งช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่สูบบุหรี่ที่มีจีโนไทป์แบบ CC และ CT อาจจะมีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งช่องปาก ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP1A1 ชนิด *m1* อาจจะเป็นปัจจัยร่วมกับสารก่อมะเร็งในควันบุหรี่ต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก เช่นเดียวกับอาจจะมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ที่จะส่งผลต่อการเกิดมะเร็งช่องปากได้ ที่ต้องมีการศึกษาต่อไป เพื่อตรวจหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่จะช่วยคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ IN59201) และ HPV&EBV and Carcinogenesis Research Group

เอกสารอ้างอิง

- Larizadeh MH, Shabani M. Survival following non surgical treatments for oral cancer: a single institutional result. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4133-6.
- Kimman M, Norman R, Jan S, Kingston D, Woodward M. The burden of cancer in member countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 411-20.
- Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Kamsa-Ard S, Promthet S, Parkin MD. Epidemiology of oral and pharyngeal cancers in Khon Kaen, Thailand: a high incidence in females. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2505-8.
- Loyha K, Vatanasapt P, Promthet S, Parkin DM. Risk factors for oral cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5087-90.
- Sreelekha TT, Ramadas K, Pandey M, Thomas G, Nalinakumari KR, Pillai MR. Genetic polymorphism of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian oral cancer. *Oral Oncol* 2001; 37: 593-8.
- Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2000; 9: 3-28.
- Agundez JAG. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Current Drug Metabolism* 2004; 5: 211-24.
- Hildebrand CE, Gonzalez FJ, McBride OW, Nebert DW. Assignment of the human 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-inducible cytochrome P1-450 gene to chromosome 15. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 2009-16.
- Maurya SS, Katiyar T, Dhawan A, Singh S, Jain SK, Pant MC, Parmar D. Gene-environment interactions in determining differences genetic susceptibility to cancer in subsites of the head and neck. *Envir Mol Mutagen* 2015; 56: 313-21.
- Tanimoto K, Hayashi S, Yoshiga K, Ichikawa T. Polymorphisms of the CYP1A1 and GSTM1 gene involved in oral squamous cell carcinoma in association with a cigarette dose. *Oral Oncol* 1999; 35: 191-6.
- Lin J, He B, Cao L, Zhang Z, Liu H, Rao J, et al. CYP1A1 Ile462Val polymorphism and the risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Tumori* 2014; 100: 547-52.

12. Kawakiri K.CYP1A1. In : P. Vineis, N. Malats, M. Lang, et al., Eds. *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. vol. 148. Lyon France : IARC Scientific Publications, 1999 : 173-195.
13. 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 : Article ID 741310, 11 pages.
14. Kim JW, Lee CG, Park YG, Kim KS, Kim IK, Sohn YW, et al. Combined analysis of germ line polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2082-91.
15. Mandić S, Horvat V, Marczi S, Lukić I, Galić J. Association study of cytochrome P450 1A1*2A polymorphism with prostate cancer risk and aggressiveness in Croatians. *Coll Antropol*. 2014; 38: 141-6.
16. Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P450IA1 gene. *J Biochemistry* 1991; 110: 407-11.
17. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45: 340-50.
18. Mota P, Moura DS, Vale MG, Coimbra H, Carvalho L, Regateiro F. CYP1A1 m1and m2 polymorphisms: genetic susceptibility to lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2010;16: 89-98.
19. San Jose C, Cabanillas A, Benitez J, Carrillo JA, Jimenez M, Gervasini G. CYP1A1 gene polymorphisms increase lung cancer risk in a high-incidence region of Spain: a case control study. *BMC Cancer*, 2010 Aug 30;10:463. doi: 10.1186/1471-2407-10-463.
20. Honma HN, De Capitani EM, Barbeiro Ade S, Costa DB, Morcillo A, Zambon L. Polymorphism of the CYP1A1*2A gene and susceptibility to lung cancer in a Brazilian population. *J Bras Pneumol*. 2009; 35: 767-72.
21. 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.

