REVIEW ARTICLE

The basic concepts of carcinogenesis

Wittawat Chantkran
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building,
Phramongkutklao College of Medicine, 315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand
Telephone and Fax: +66 (0) 2 354 7791 Email: chantkran@yahoo.com

Abstract

The aetiology of developing cancer consists of genetic and epigenetic mutations, DNA damage, genome instability, cancer stem cells, infectious agents, and carcinogens. However, carcinogenesis is a complex multistep process associated with various hereditary and environmental factors.

Keywords: carcinogen; carcinogenesis; epigenetics; genome instability; mutation

แนวคิดพื้นฐานเกี่ยวกับการเกิดมะเร็ง

วิทวัส จันทน์คราญ
ภาควิชาพยาธิวิทยา ชั้น 6 อาคารเจ้าฟ้าเพชรรัตน วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
เลขที่ 315 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10400
โทรศัพท์และโทรสาร: +66 (0) 2 354 7791 Email: chantkran@yahoo.com

บทคัดย่อ

สาเหตุของการเกิดมะเร็งประกอบด้วย (1) การกลายพันธุ์ระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรม; (2) ความเสียหายของสารพันธุกรรม; (3) ความไม่เสถียรของยีน; (4) เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง; (5) เชื้อก่อโรค; และ (6) สารก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตามกระบวนการเกิดมะเร็งมีหลายขั้นตอนและซับซ้อน ซึ่งเกี่ยวข้องกับปัจจัยที่หลากหลายทั้งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

คำสำคัญ: สารก่อมะเร็ง; การเกิดมะเร็ง; พันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม; ความไม่เสถียรของยีน; การกลายพันธุ์

มะเร็ง (Cancer) หรือ เนื้องอกร้าย (Malignant tumour) เป็นกลุ่มโรคที่เซลล์ปกติในร่างกายมีการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการแบ่งตัวและเจริญเติบโตอย่างควบคุมไม่ได้ โดยมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับเซลล์ ระดับพันธุกรรม (Genetic) และระดับเหนือพันธุกรรม (Epigenetic) ซึ่งตามปกติการแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์แบบที่มีการกำหนดไว้แล้วที่เรียกว่า "**Apoptosis**" นั้นจะถูกรักษาไว้ให้อยู่ในสภาวะสมดุลเพื่อคงสภาพความสมบูรณ์ของอวัยวะและระบบต่างๆ ของร่างกายให้ทำงานได้อย่างปกติ หากมีการกลายพันธุ์ในระดับพันธุกรรมหรือระดับเหนือพันธุกรรม จะส่งผลให้สมดุลดังกล่าวถูกรบกวนและเกิดโรคมะเร็งขึ้นในที่สุด

<u>ลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็ง</u>[1]

- มีสัญญาณกระตุ้นการเจริญเติบโตภายในเซลล์เอง โดยไม่ต้องมีสัญญาณกระตุ้นตามปกติ
- สูญเสียการตอบสนองต่อสัญญาณยับยั้ง ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างไม่หยุดยั้ง
- มีกลไกหลีกเลี่ยงการตายแบบ Apoptosis แม้ว่าจะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมอยู่ภายในเซลล์
- ปราศจากสภาวะเสื่อมถอยอันเนื่องมาจากการมีอายุที่เพิ่มขึ้น (Senescence) ทำให้มีการแบ่งเซลล์ได้โดยไม่มีจำนวนจำกัด
- มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตได้อย่างไม่มีขีดจำกัดทางด้านสารอาหาร
- มีความสามารถในการรุกร้านเนื้อเยื่อข้างเคียง (Invasive carcinoma)
- มีความสามารถแพร่กระจายไปยังตำแหน่งห่างไกลได้ (Metastasis)

<u>สาเหตุและกลไกของการเกิดโรคมะเร็ง</u>

1. **การกลายพันธุ์ระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรม**

   1.1. **การกลายพันธุ์ของลำดับเบส (Mutation) บนสารพันธุกรรม (DNA)** ทำให้การแสดงออกของยีน (Gene) มีความผิดปกติไป เช่น การกลายพันธุ์ของลำดับเบสบน Exon ที่ 12 ของยีน *NPM1* ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด โดยพบประมาณร้อยละ 2 – 8 ในเด็กและร้อยละ 27 – 35 ในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรค Acute myeloid leukaemia (AML)[2] อย่างไรก็ดีการกลายพันธุ์ของยีน *NPM1* มีพยากรณ์โรคที่ดี[3] โดยผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่อยาดีมากจนเข้าสู่ระยะสงบ (Complete remission) ภายหลังการได้รับเคมีบำบัด (Induction chemotherapy)

   1.2. **การกลายพันธุ์ระดับเหนือพันธุกรรม (Epimutation)** เป็นความผิดปกติของของหมู่เคมีที่มีปฏิสัมพันธ์กับสารพันธุกรรม เช่น การเติมหมู่ Methyl (–CH_3) บน CpG island บริเวณ promoter ของยีนจะส่งผลยับยั้งการแสดงออกของยีนชนิดนั้นๆ ในทางตรงกันข้าม หากมีการดึงหมู่ Methyl บริเวณดังกล่าวออกไป จะส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนมากผิดปกติได้ ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรค AML ที่มี Karyotype ปกติ[4] จะมีการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* ซึ่งพบว่ากรดอะมิโน Arginine ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน Histidine ที่ตำแหน่ง 882 (R882H) บน Methyltransferase domain ส่งผลให้ยีน *DNMT3A* ซึ่งปกติทำหน้าที่เติมหมู่ Methyl ให้กับสารพันธุกรรมมีความบกพร่องไป ทำให้เกิดสภาวะการมีหมู่ Methyl ต่ำ (Hypomethylation) บริเวณ CpG island ส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนต่างๆ เพิ่มขึ้น เช่น ยีน *HOXA* และ *HOXB* ซึ่งส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์[5]

   การกลายพันธุ์ระดับเหนือพันธุกรรมซึ่งส่งผลต่อโปรตีน Histone ก็สามารถส่งผลต่อการแสดงออกของยีนได้เช่นกัน ในสภาวะปกติสารพันธุกรรมจะรัดตัวแน่นอยู่กับโปรตีน Histone แต่เมื่อมีการเติมหมู่ Acetyl (CH_3CO–) บนกรดอะมิโน Lysine ของโปรตีน Histone จะส่งผลให้สาร

พันธุกรรมคลายตัวออก ซึ่งเอื้ออำนวยต่อการกระตุ้นให้เกิดการแสดงออก หรือ กดการทำงานของยีนได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก Transcription factor สามารถเข้ามาจับกับสารพันธุกรรมได้ดีขึ้น ในปัจจุบันมีการใช้ยาประเภท Histone deacetylase (HDAC) inhibitor ยับยั้งการดึงหมู่ Acetyl ออกจากโปรตีน Histone นำมาซึ่งการเกิดสภาพการมีหมู่ Acetyl สูง (Hyperacetylation) กระจายโดยทั่วไปบนโครมาติน อย่างไรก็ดีจะมียีนเพียงบางกลุ่มเท่านั้น เช่น ยีนต้านมะเร็ง *TP53* ที่ได้รับการกระตุ้นโดยที่ยีนส่วนที่เหลือโดยส่วนมากจะถูกยับยั้ง[6]

1.3. **ความผิดปกติของจำนวนของแท่งโครโมโซม (Chromosome)** หรือที่เรียกว่า "**Aneuploidy**" สามารถพบได้บ่อยในโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มักตรวจพบ Hepatoblastoma และ Nephroblastoma (Wilm's tumour) ในผู้ป่วยในกลุ่มอาการ Edward's syndrome ซึ่งมีโครโมโซมคู่ที่ 18 เกิน (Trisomy 18)[7,8] หรือการตรวจพบโครโมโซมคู่ที่ 7 เกิน (Trisomy 7) ในร้อยละ 40 ของผู้ป่วย Colorectal adenoma[9] เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีความชัดเจนว่ามะเร็งเกิดจากการมีการแสดงออกของยีนมากขึ้นสืบเนื่องจากการที่มีโครโมโซมเกินกว่าปกติ หรือในอีกทางหนึ่งความผิดปกติในระดับยีนที่มีอยู่ก่อนส่งผลให้เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและควบคุมไม่ได้ จนเกิดความไม่เสถียรในยีนและโครโมโซมซึ่งนำมาซึ่งความผิดพลาดในระยะ Mitosis ของวงจรการแบ่งเซลล์[10]

1.4. **การเพิ่มจำนวนของสารพันธุกรรม (Genomic amplification)** เป็นการเพิ่มจำนวนซ้ำของชิ้นส่วนสั้นๆ ของโครโมโซม และมักเป็นตำแหน่งที่มียีนก่อมะเร็งรวมอยู่ด้วย เช่น ยีน *MYC* ซึ่งเป็นยีนก่อมะเร็งชนิดแรกที่ได้รับการยืนยันว่ามีการเพิ่มจำนวนในมะเร็งหลายชนิด เช่น Colon carcinoma, Small cell carcinoma of lung หรือ Plasma cell leukaemia เป็นต้น[11,12]

1.5. **การสับเปลี่ยนของโครโมโซม (Chromosomal translocation)** เกิดจากการที่โครโมโซมที่ไม่ใช่คู่กัน มีการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนจนเกิดการผสมยีนเกิดเป็นยีนใหม่บริเวณที่โครโมโซมนั้นมาต่อกัน เช่น Philadelphia chromosome ทำให้ยีน *ABL1* จากโครโมโซมคู่ที่ 9 ไปผสมกับยีน *BCR* จากโครโมโซมคู่ที่ 22 เกิดเป็นยีนใหม่ชื่อยีน *BCR-ABL1* ซึ่งเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Kinase ที่เติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) ให้กรดอะมิโน Tyrosine ในโปรตีนอื่นๆ (Tyrosine kinase) ส่งผลให้เกิดโรค Chronic myeloid leukaemia (CML) ขึ้น

ในบางกรณีการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อใช้ในการรักษามะเร็งชนิดหนึ่งอาจส่งผลข้างเคียงให้เกิดการสับเปลี่ยนของโครโมโซมและนำมาซึ่งมะเร็งอีกชนิด เช่น การได้รับ Topoisomerase II inhibitor ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษามะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (Solid tumour) หรือมะเร็งระบบโลหิตวิทยา (Haematologic malignancy) แต่มีผลข้างเคียงคือทำให้เกิดการสับเปลี่ยนของชิ้นส่วนของโครโมโซมได้ เช่น เกิดการตัดต่อของชิ้นส่วนของยีน *KMT2A* (*MLL1*) กลายเป็นโครงสร้างของยีนที่มีการจัดเรียงตัวใหม่ซึ่งทำหน้าที่ได้อย่างผิดปกติ (Rearrangement)[13] และมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[3] การจัดเรียงตัวใหม่ของยีน *KMT2A* มักมีความสัมพันธ์กับการได้รับเคมีบำบัดมาก่อน โดยพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค AML (Therapy-related AML)[14]

2. ความเสียหายของสารพันธุกรรม (DNA damage)

ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่เชื่อว่าการสะสมของความเสียหายของสารพันธุกรรมเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็ง[15] ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้คือ

2.1. การได้รับสารกระตุ้นมะเร็ง

สารกระตุ้นมะเร็งจากภายในและภายนอกร่างกายสามารถก่อให้เกิดความเสียหายของสารพันธุกรรมซึ่งตามปกติแล้วจะถูกซ่อมแซมโดยยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรม

2.1.1. สารกระตุ้นมะเร็งจากภายในร่างกาย (Endogenous agent) เช่น สารอนุมูลอิสระ (Free radical) โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภท Reactive oxygen species (ROS) ซึ่งหลั่งจากเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครเฟจ (Macrophage) และนิวโทรฟิล (Neutrophil) โดยจะพบได้มากในอวัยวะที่มีการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรค Inflammatory bowel disease (IBS)[16] หรือพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงส่งผลให้มีการหลั่งกรดน้ำดี (Bile acid) ปริมาณมากเป็นระยะเวลาเวลานาน ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้ความเสียหายของสารพันธุกรรมนำมาซึ่งโรคมะเร็งลำไส้ในที่สุด[17]

2.1.2. สารกระตุ้นมะเร็งจากภายนอกร่างกาย (Exogenous agent) เช่น สารเบนซีน (Benzene) ซึ่งได้รับการยืนยันว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค AML, Myelodysplastic syndrome (MDS), โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anaemia) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Malignant lymphoma)[18] นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดโรค Acute lymphoblastic leukaemia (ALL), Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) และ Multiple myeloma (MM) อีกด้วย[19], การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* กระตุ้นการสร้าง ROS นำมาซึ่งการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร[20] หรือการได้รับ Aflatoxin จากเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* กับการเกิดโรคมะเร็งตับ[21] เป็นต้น

2.2. การขาดยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA repair gene) ประมาณร้อยละ 60 – 80 เกิดขึ้นเองโดยไม่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม[22] ส่งผลให้การแสดงออกของยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรมนั้นลดลงหรือขาดหายไปโดยความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของลำดับเบส เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 50 ของโรคมะเร็งทั้งหมด[23] โดยส่วนมากเป็นมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (Solid tumours)[24] ยีน *TP53* สร้างโปรตีน p53 ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในการซ่อมแซมความเสียหายของสารพันธุกรรมด้วยวิธี Nucleotide excision repair (NER), Base excision repair (BER), Mismatch repair (MMR) และ ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม Double strand break (DSB) อีกด้วย[25] โปรตีน p53 มีบทบาทสำคัญอย่างมากในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติโดยถูกกล่าวว่าเป็น "**The guardian of the genome**"[26] การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับเคมีบำบัดซึ่งไปสร้างความเสียหายให้กับเซลล์ แต่การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ได้ลดลง

เมื่อเกิดความเสียหายจนทำให้สายทั้งสองข้างของสารพันธุกรรมขาด (Double-strand breaks) กลุ่มโปรตีน Fanconi anaemia core complex (FANC) จะถูกกระตุ้นและจับกับโปรตีน BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งจะทำงานร่วมกันกับโปรตีน RAD51 เพื่อซ่อมแซมสารพันธุกรรมแบบที่เรียกว่า "**Homologous recombination**" การกลายพันธุ์ของกลุ่มยีน FANC จะส่งผลให้เกิดโรคโลหิตจางชนิด Fanconi anaemia (FA) ซึ่งมีลักษณะคือ พบภาวะการทำงานของไขกระดูกล้มเหลว (Bone marrow failure), AML, เกิดมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน และมีความผิดปกติทางสติปัญญา สำหรับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* นั้นมีได้หลาย

รูปแบบ แต่รูปแบบที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งคือ Frameshift mutation โดยพบกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ประมาณร้อยละ 72 และร้อยละ 69 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และประมาณร้อยละ 44 และร้อยละ 17 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ตามลำดับ[27] นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมากอีกด้วย

ความผิดปกติอาจเกิดที่ระดับเหนือพันธุกรรม เช่น การเกิดสภาพการมีหมู่ Methyl สูง (Hypermethylation) ที่บริเวณ Promoter region ของยีน *MGMT* ทำให้เกิดการกดการแสดงออกของยีนดังกล่าว ซึ่งตามปกติแล้วเอนไซม์ MGMT จะทำหน้าที่ซ่อมแซมเบส Guanosine ที่ผิดปกติบนสารพันธุกรรม การกลายพันธุ์ของยีน *MGMT* จะส่งผลให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้[28]

2.3. การสะสมความเสียหายของสารพันธุกรรม เป็นผลสืบเนื่องจากหัวข้อที่กล่าวมาแล้วนั่นคือ เมื่อร่างกายได้รับสารก่อมะเร็งแต่ขาดการซ่อมแซมสารพันธุกรรม จะส่งผลให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ซึ่งมีความเสียหายของสารพันธุกรรมมากขึ้นเรื่อยๆ จากนั้นความเสียหายของสารพันธุกรรมเหล่านี้จะเป็นตัวเร่งให้เกิดการกลายพันธุ์ทั้งในระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรมเพิ่มเติมขึ้นไปอีก โดยช่วงแรกความผิดปกติดังกล่าวจะเกิดขึ้นในบริเวณจำเพาะบริเวณหนึ่ง (Field defects หรือ Pre-malignant tissue) เซลล์เหล่านี้นับว่าเป็นเซลล์ตั้งต้น (Precursor) ของการเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งอาจจะยังไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติใดๆ ได้จากการสังเกตุด้วยตาเปล่าหรือแม้แต่การใช้กล้องจุลทรรศน์ แต่เมื่อเวลาผ่านไปเซลล์ตั้งต้นที่ผิดปกติและแข็งแรงเหล่านี้จะเจริญเติบโตอย่างไม่หยุดยั้งและแย่งการเจริญเติบโตเหนือเซลล์ปกติจนกระทั่งกลายเป็น Clone ใหม่และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

3. ความไม่เสถียรของยีน (Genome instability)

ความไม่เสถียรของยีนเป็นหนึ่งในลักษณะของเซลล์มะเร็งอันเกิดจากความบกพร่องในการซ่อมแซมยีน (Mismatch repair) ส่งผลให้สารพันธุกรรมของเซลล์ที่แบ่งใหม่หลังจากกระบวนการ Mitosis แตกต่างไปจากเซลล์ตั้งต้น ความไม่เสถียรของยีนนั้นมีได้หลายรูปแบบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเบสที่กลายพันธุ์ (Base pair mutation) การเปลี่ยนแปลงไปของลำดับเบสซ้ำ (Microsatellite instability) ซึ่งตามปกติใช้ในการตรวจสอบอัตลักษณ์บุคคล (DNA fingerprint) หรือความผิดปกติของจำนวนหรือโครงสร้างของแท่งโครโมโซม (Chromosome instability) ในเซลล์มะเร็งจะมีการส่งผ่านยีนที่กลายพันธุ์จากรุ่นสู่รุ่น และมีความผิดปกติสะสมพอกพูนขึ้นเรื่อยๆ จากความไม่เสถียรของยีน โดยการกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผ่านดังกล่าวสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ดังต่อไปนี้

3.1. Driver mutation คือ การกลายพันธุ์ที่เอื้ออำนวยให้เซลล์มะเร็งนั้นมีวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ที่สั้นลงนั่นคือ เซลล์สามารถแบ่งตัวได้รวดเร็วยิ่งขึ้น อีกทั้งยังส่งผลเอื้ออำนวยให้เซลล์เล็ดรอดไปจากระบบภูมิคุ้มกันตามปกติของร่างกาย เช่น การกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็งและยีนต้านมะเร็ง (ดูหัวข้อที่ 4) เป็นต้น โดยมักจะตรวจพบ Driver mutation ร่วมกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดเดียวกัน

3.2. Passenger mutation คือ การกลายพันธุ์แบบสุ่มที่เกิดเฉพาะผู้ป่วยรายนั้นๆ โดยสามารถตรวจพบ Passenger mutation ได้หลายพันตำแหน่งซึ่งสูงกว่า Driver mutation มาก[29] ในอดีตเชื่อกันว่า Passenger mutation เป็นเพียงการส่งผ่านการกลายพันธุ์ที่ไม่มีผลใดๆ ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการค้นพบว่าการสะสมของ Passenger mutation ส่งผล

กระทบต่อการดำเนินโรค เช่น มีการตรวจพบว่าการสะสมของ Passenger mutation เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Cirrhosis) เกิดมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma ขึ้น[30] อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า Passenger mutation ทำให้การดำเนินโรคของมะเร็งเต้านมทั้งแบบปฐมภูมิและแบบแพร่กระจายเป็นไปได้อย่างช้าลง และเซลล์มะเร็งมีความแข็งแรงลดลงเนื่องจาก Passenger mutation ไปขัดขวางการทำงานของ Driver mutation[31]

4. การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายและยีนต้านมะเร็ง

ยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย (Proto-oncogene) มีหน้าที่สร้างฮอร์โมนซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่ออวัยวะเป้าหมาย บางชนิดมีหน้าที่ในการควบคุมการสร้างตัวรับสัญญาณ (Signal receptor) และการถ่ายทอดสัญญาณลงไปในนิวเคลียส (Signal transduction) ซึ่งมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ตามปกติ สำหรับยีนก่อมะเร็ง (Oncogene) เกิดจากการกลายพันธุ์หรือการเพิ่มจำนวนของกลุ่มยีนดังกล่าวทำให้เกิดการผลิตโปรตีนเพิ่มขึ้น ซึ่งโปรตีนที่ถูกผลิตมากขึ้นนี้จะออกฤทธิ์รบกวนวงจรการแบ่งเซลล์ ทำให้มีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากอย่างควบคุมไม่ได้ แม้ว่าในปัจจุบันจะมีเทคโนโลยีในการดัดแปลงสารพันธุกรรม เช่น การใช้ CRISPR-Cas9 ตัดต่อยีน แต่การใช้วิธีดังกล่าวไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ในกรณีการเกิดมะเร็ง เนื่องจากจุดเริ่มต้นของยีนก่อมะเร็งคือยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายซึ่งมีความจำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์

ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีการตรวจพบการเพิ่มจำนวนของยีน *ERBB2* จึงทำให้ยีนนี้กลายเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) และนำไปสู่การใช้ยารักษามะเร็งอย่างตรงจุด (Targeted therapy)[32] โดยยีน *ERBB2* เป็นยีนที่สร้าง Human epidermal growth factor receptor 2 จึงเป็นที่รู้จักกันอีกชื่อหนึ่งว่ายีน *HER2/neu* ซึ่งการเพิ่มจำนวนของยีน *ERBB2* มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณของ Vascular endothelial growth factor (VEGF)[33] เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด ซึ่งจะช่วยให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตได้อย่างไม่มีขีดจำกัด

การเพิ่มจำนวนของยีน *MYC* ทำให้มีการสร้างโปรตีน Myc เพิ่มมากขึ้น โดยโปรตีนนี้จะทำหน้าที่เป็น Transcription factor ในการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของยีนชนิดอื่นๆ เพิ่มมากขึ้น

ยีน *SRC* ผลิต Cellular Src kinase (c-Src) ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) ให้กรดอะมิโน Tyrosine ในโปรตีนอื่นๆ (Tyrosine kinase) การกลายพันธุ์ของยีน *SRC* มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก[34] นอกจากนี้ c-Src ยังเป็นหนึ่งในเป้าหมายของยีน *BCR-ABL1* (ดูหัวข้อที่ 1.5) จึงมีส่วนในการเกิดโรค CML ด้วย

กลุ่มยีน *RAS* ประกอบด้วย ยีน *HRAS* ยีน *KRAS* และยีน *NRAS* โดยกลุ่มยีน *RAS* จะสร้างโปรตีนซึ่งมีหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ ซึ่ง *RAS* เป็นกลุ่มยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 30 ของโรคมะเร็ง[35]

ยีน *TERT* ทำหน้าที่สร้าง Telomerase reverse transcriptase ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของเอนไซม์ Telomerase ทำหน้าที่เติมลำดับเบส TTAGGG ให้กับส่วนปลายของโครโมโซม (Telomere) โดยปกติแล้ว Telomere จะหดสั้นลงเรื่อยๆ เมื่อเซลล์มีอายุมากขึ้น จนทำให้หยุดการแบ่งเซลล์ในที่สุด สำหรับการกลายพันธุ์บริเวณ Promoter ของยีน *TERT* จะส่งผลให้มีการผลิตเอนไซม์ดังกล่าว จึงทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวได้อย่างไม่รู้จบ[36]

ในทางตรงกันข้ามยีนต้านมะเร็ง (Tumour suppressor gene) จะสร้างสัญญาณและฮอร์โมนในการหยุดการแบ่งเซลล์เพื่อให้เกิดการซ่อมแซมสารพันธุกรรมก่อนจะส่งผ่านไปยังเซลล์รุ่นต่อไป ตามปกติ

แล้วยีนต้านมะเร็งจะถูกกระตุ้นโดยภาวะเครียดของเซลล์ (Cellular stress) และการมีสารพันธุกรรมหลุดออกมาจากเซลล์เมื่อมีความเสียหายเกิดขึ้น (Free-floating genetic material) ยีนต้านมะเร็งที่มีความสำคัญและถูกศึกษามากที่สุดคือ ยีน *TP53* ดังที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อที่ 2.2 นอกจากนี้ความเสถียรของโปรตีน p53 ยังมีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน *CDKN2A* ซึ่งสร้างโปรตีน p14ARF โดยโปรตีน p14ARF จะไปยับยั้งโปรตีน MDM2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ขัดขวางการทำงานของโปรตีน p53 เพราะฉะนั้นหากขาดโปรตีน p14ARF ปริมาณของโปรตีน MDM2 ก็จะเพิ่มขึ้น ทำให้การทำงานของโปรตีน p53 ลดลงเสมือนว่ามีการขาดโปรตีน p53 ไปด้วยนั่นเอง[37] อนึ่งยีนต้านมะเร็งบางชนิดจะมีความสัมพันธ์ในการก่อมะเร็งที่จำเพาะ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *RB1* กับการเกิดมะเร็งของลูกตาชนิด Retinoblastoma หรือการกลายพันธุ์ของยีน *APC* กับการเกิดภาวะ Familial adenomatous polyposis (FAP) ซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่เสมอ เป็นต้น

การกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งนั้นจะไม่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง เนื่องจากยังมียีนปกติชนิดอื่นคอยควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์อยู่ การเกิดโรคมะเร็งนั้นต้องมีสองปัจจัยเกิดขึ้นร่วมกันคือ (1) การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายกลายเป็นยีนก่อมะเร็งจำนวนหลายยีน และ (2) การกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งจำนวนหลายยีน หากปัจจัยดังกล่าวไม่ครบถ้วนเซลล์มักจะหยุดการเจริญเติบโตและเข้าสู่กระบวนการ Apoptosis โดยทั่วไปยีนก่อมะเร็งมักจะมีลักษณะเด่น (Dominant) ในขณะที่การกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งมักจะเป็นลักษณะด้อย (Recessive) นั่นคือจะต้องมีการกลายพันธุ์จากทั้งสองข้างของโครโมโซมจึงจะส่งผลให้ยีนต้านมะเร็งทำหน้าที่ผิดปกติ อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งจากโครโมโซมเพียงข้างเดียวก็สามารถส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งได้เช่นกัน เรียกว่า "**Dominant negative effect**" เช่น ในกรณีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* เป็นต้น

5. เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer stem cell)

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นทฤษฎีใหม่ของพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็ง โดยมีสมมติฐานที่ว่าความหลากหลาย (Heterogeneity) ของมะเร็งนั้น แท้จริงแล้วมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เพียงเซลล์เดียวนั่นคือเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งซึ่งอยู่ชั้นบนสุดในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ (Hierarchy) ลักษณะเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดคือ เซลล์จะอยู่ในสภาวะจำศีล (Dormancy feature) และ มีความสามารถในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนตัวเองได้อย่างต่อเนื่อง (Self-renewal) ซึ่งลักษณะเฉพาะดังกล่าวทำให้เซลล์ต้นกำเนิดหลุดรอดไปจากการทำลายด้วยเคมีบำบัดซึ่งเน้นเฉพาะเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (Anti-proliferative therapy) จึงทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งภายหลังจากได้รับการรักษา (Relapse)

ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นนี้มีผลต่อการกำหนดแนวทางการรักษาของผู้ป่วย โดยในปี พ.ศ. 2560 (ค.ศ. 2017) Shlush และคณะได้ใช้ข้อมูลการกลายพันธุ์โดยรวม (Mutational landscape) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนจากผู้ป่วยโรค AML เมื่อแรกวินิจฉัย (Diagnostic blast) เปรียบเทียบกับการกลายพันธุ์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนจากผู้ป่วยโรค AML ขณะที่กลับเป็นซ้ำ (Relapse blast) ซึ่งสามารถแบ่งสาเหตุการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ **กลุ่มที่ 1** คือ การกลับเป็นซ้ำอันเกิดจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukaemic stem cell) ที่มีข้อมูลการกลายพันธุ์แตกต่างไปจากข้อมูลการกลายพันธุ์เมื่อแรกวินิจฉัยอย่างสิ้นเชิง โดยพบว่าการแสดงออกของยีนมีความคล้ายคลึงกับ Haematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) (Relapse origin-primitive) ซึ่งอยู่ชั้นบนสุดในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ และ**กลุ่มที่ 2** คือ เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มีข้อมูลการกลายพันธุ์

คล้ายคลึงกับข้อมูลการกลายพันธุ์เมื่อแรกวินิจฉัย (Relapse origin-committed) ซึ่งอยู่ในระดับล่างในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ แต่ยังมีการแสดงออกของยีนซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ ด้วยเหตุนี้การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยจึงมีประโยชน์เพื่อใช้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยให้หายขาด เนื่องจากกลุ่มเซลล์มะเร็งที่สามารถเล็ดรอดไปจากการทำลายของยาเคมีบำบัด ถือว่าเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวคนละกลุ่มนั่นเอง[38]

6. โรคติดเชื้อและสารก่อมะเร็งอื่นๆ

โรคติดเชื้อบางชนิดมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง อาทิเช่น

6.1. การติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่มี Virulence factor CagA (Cytotoxin-associated gene A) จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) ซึ่งเป็นผลของปฏิกิริยาจากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเอง โดยนิวโทรฟิลจะถูกกระตุ้นให้หลั่ง ROS อันจะก่อให้เกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรม[39]

6.2. การติดเชื้อพยาธิใบไม้ชนิด *Clonorchis sinensis* และ *Opisthorchis viverrini* จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) โดยมีกลไกการก่อโรคในลักษณะเช่นเดียวกันกับข้อ 6.1

6.3. การติดเชื้อไวรัส จะมีรูปแบบในการก่อมะเร็งได้ 2 ประเภท ดังนี้คือ

6.3.1. การก่อมะเร็งเป็นไปอย่างเฉียบพลัน (Acutely transforming)

เกิดจากการที่ไวรัสมียีนก่อมะเร็งอยู่ภายใน [Viral-oncogene (v-onc)] ซึ่งยีนนั้นพร้อมที่จะแสดงออกทันทีที่เซลล์ของเหยื่อ (Host cell) มีการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ เช่น การติดเชื้อ Rous sarcoma virus (RSV) จะเกิดการสร้าง v-Src ซึ่งก่อให้เกิด fibrosarcoma ในไก่ โดย v-Src ในไก่จะทำหน้าที่เช่นเดียวกับ c-Src ในมนุษย์ (ดูหัวข้อที่ 4)

6.3.2. การก่อมะเร็งเป็นไปอย่างช้าๆ (Slowly transforming)

เกิดจากไวรัสส่งผ่านสารพันธุกรรมของตัวเอง (Viral genome) เข้าไปแทรกตัวอยู่ในสารพันธุกรรมของเหยื่อ หากการแทรกตัวนั้นเกิดขึ้นที่บริเวณใกล้กับยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย เป็นผลให้ยีนดังกล่าวกลายเป็นยีนก่อมะเร็ง เช่น (1) การติดเชื้อ Human papillomavirus (HPV) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer); (2) ไวรัสตับอักเสบชนิดบี [Hepatitis B virus (HBV)] สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ; (3) Epstein–Barr virus (EBV) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Burkitt lymphoma เป็นต้น

กลไกการติดเชื้อไวรัสประเภทนี้จะมีระยะที่โรคสงบ (Latency period) ที่ยาวนาน เนื่องจากการแทรกตัวของสารพันธุกรรมของไวรัสเป็นไปแบบสุ่ม และเป็นไปได้ยากที่จะเกิดการแทรกตัวใกล้กับยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย ซึ่งโดยปกติแล้วเซลล์ที่ได้รับความเสียหาย เช่น จากรังสีหรือสารเคมี จะได้รับการซ่อมแซมหรือเข้าสู่กระบวนการ Apoptosis ในทางตรงกันข้ามหากการซ่อมแซมไม่สามารถเกิดได้ เซลล์ซึ่งกลายพันธุ์จากการติดเชื้อไวรัสเหล่านี้จะมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปคือ เกิดการแบ่งตัวเร็วขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับความเสียหาย เนื่องจากมีการทำงานของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายเพิ่มขึ้นกว่าปกติ

สำหรับสารก่อมะเร็งนั้น สารบางตัวไม่ได้เป็นสาเหตุของการกลายพันธุ์ แต่จะก่อให้เกิดอัตราการแบ่งเซลล์ที่เร็วขึ้น เช่น แอลกอฮอล์ ฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น ซึ่งการแบ่งเซลล์ที่เร็วผิดปกตินี้จะทำให้เกิดความผิดพลาดในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม จนส่งผลให้มีอัตราการกลายพันธุ์เพิ่มมากขึ้น หรืออาจเกิดความผิดปกติของจำนวนของแท่งโครโมโซมในเซลล์ที่แบ่งใหม่

สรุป

การเกิดมะเร็งมีหลายกลไกร่วมกัน โดยเป็นไปได้ยากที่จะระบุอย่างจำเพาะเจาะจงว่ามะเร็งเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง ซึ่งการศึกษากลไกการเกิดมะเร็งจะมีความสำคัญเพื่อการป้องกันการเกิดโรคหรือกำหนดวิธีรักษาได้อย่างตรงจุด

เอกสารอ้างอิง

(1). Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.

(2). Estcourt LJ, Bain BJ. WHO classification of leukemia. Brenner's Encyclopedia of Genetics2013. p. 329-36.

(3). Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.

(4). Russler-Germain DA, Spencer DH, Young MA, Lamprecht TL, Miller CA, Fulton R, et al. The R882H DNMT3A mutation associated with AML dominantly inhibits wild-type DNMT3A by blocking its ability to form active tetramers. Cancer Cell. 2014;25(4):442-54.

(5). Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. Nat Genet. 2011;43(4):309-15.

(6). Chueh AC, Tse JW, Tögel L, Mariadason JM. Mechanisms of Histone Deacetylase Inhibitor-Regulated Gene Expression in Cancer Cells. Antioxid Redox Signal. 2015;23(1):66-84.

(7). Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M. A tumour profile in Edwards syndrome (trisomy 18). Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172(3):296-306.

(8). Valentin LI, Perez L, Masand P. Hepatoblastoma Associated with Trisomy 18. J Pediatr Genet. 2015;4(4):204-6.

(9). Ly P, Eskiocak U, Kim SB, Roig AI, Hight SK, Lulla DR, et al. Characterization of aneuploid populations with trisomy 7 and 20 derived from diploid human colonic epithelial cells. Neoplasia. 2011;13(4):348-57.

(10). Giam M, Rancati G. Aneuploidy and chromosomal instability in cancer: a jackpot to chaos. Cell Div. 2015;10:3.

(11). Klein G, Klein E. Conditioned tumourigenicity of activated oncogenes. Cancer Res. 1986;46(7):3211-24.

(12). Schwab M, Amler LC. Amplification of cellular oncogenes: a predictor of clinical outcome in human cancer. Genes Chromosomes Cancer. 1990;1(3):181-93.

(13). Cowell IG, Sondka Z, Smith K, Lee KC, Manville CM, Sidorczuk-Lesthuruge M, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIβ-mediated DNA strand breaks and gene proximity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(23):8989-94.

(14). Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, Histone modifications and leukaemia stem-cell development. Nat Rev Cancer. 2007;7(11):823-33.

(15). Bernstein C, Prasad AR. DNA damage, DNA repair and Cancer. In: C. C, editor. New Research Directions in DNA Repair2013. p. 413-65.

(16). Katsurano M, Niwa T, Yasui Y, Shigematsu Y, Yamashita S, Takeshima H, et al. Early-stage formation of an epigenetic field defect in a mouse colitis model, and non-essential roles of T- and B-cells in DNA methylation induction. Oncogene. 2012;31(3):342-51.

(17). Saracut C, Molnar C, Russu C, Todoran N, Vlase L, Turdean S, et al. Secondary bile acids effects in colon pathology. Experimental mice study. Acta Cir Bras. 2015;30(9):624-31.

(18). Hayes RB, Yin S, Rothman N, Dosemeci M, Li G, Travis LT, et al. Benzene and lymphohematopoietic malignancies in China. J Toxicol Environ Health A. 2000;61(5-6):419-32.

(19). ACS. Benzene and cancer risk 2016 [Available from: https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/benzene.html.

(20). Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of Helicobacter pylori. Redox Rep. 2011;16(1):1-7.

(21). Smela ME, Hamm ML, Henderson PT, Harris CM, Harris TM, Essigmann JM. The aflatoxin B(1) formamidopyrimidine adduct plays a major role in causing the types of mutations observed in human hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(10):6655-60.

(22). O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, by P. Lichtenstein, N.V. Holm, P.K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. N Engl J Med 343:78-84, 2000. Surv Ophthalmol. 2000;45(2):167-8.

(23). Cole AJ, Zhu Y, Dwight T, Yu B, Dickson KA, Gard GB, et al. Comprehensive analyses of somatic TP53 mutation in tumours with variable mutant allele frequency. Sci Data. 2017;4:170120.

(24). Perri F, Pisconti S, Della Vittoria Scarpati G. P53 mutations and cancer: a tight linkage. Ann Transl Med. 2016;4(24):522.

(25). Williams A, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(5).

(26). Read A, Strachan T. Cancer Genetics. Human molecular genetics 2. New York: Wiley; 1999.

(27). Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16.

(28). Halford S, Rowan A, Sawyer E, Talbot I, Tomlinson I. O(6)-methylguanine methyltransferase in colorectal cancers: detection of mutations, loss of expression, and weak association with G:C>A:T transitions. Gut. 2005;54(6):797-802.

(29). Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Nature. 2014;505(7484):495-501.

(30). Budzinska MA, Tu T, d'Avigdor WM, McCaughan GW, Luciani F, Shackel NA. Accumulation of Deleterious Passenger Mutations Is Associated with the Progression of Hepatocellular Carcinoma. PLoS One. 2016;11(9):e0162586.

(31). McFarland CD, Yaglom JA, Wojtkowiak JW, Scott JG, Morse DL, Sherman MY, et al. The Damaging Effect of Passenger Mutations on Cancer Progression. Cancer Res. 2017;77(18):4763-72.

(32). Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012;2012:743193.

(33). Konecny GE, Meng YG, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. Clin Cancer Res. 2004;10(5):1706-16.

(34). Dehm SM, Bonham K. SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. Biochem Cell Biol. 2004;82(2):263-74.

(35). Kodaz H, Kostek O, Hacioglu MB, Erdogan B, Kodaz CE, Hacibekiroglu I, et al. Frequency of RAS Mutations (KRAS, NRAS, HRAS) in Human Solid Cancer. EJMO. 2017;1(1):1-7.

(36). Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications. Genes (Basel). 2016;7(7).

(37). Kanellou P, Zaravinos A, Zioga M, Spandidos DA. Deregulation of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2009;160(6):1215-21.

(38). Shlush LI, Mitchell A, Heisler L, Abelson S, Ng SWK, Trotman-Grant A, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. Nature. 2017;547(7661):104-8.

(39). Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. Gastroenterology. 2005;128(6):1579-605.