มะเร็ง: ความลับที่อยู่ในรหัสพันธุกรรม

Cancer: secret in genetic code

ปฐมวดี ญาณทัศนีย์จิต[1]* และ ศุภกิจ โขวุฒิธรรม[2]

Pattamawadee Yanatatsaneejit[1]* and Suphakit Khowutthitham[2]

[1]*กลุ่มวิจัยพันธุศาสตร์มนุษย์ ภาควิชาพฤกษศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330*

[2]*บริษัท วินเซลล์ รีเซิร์ซ จำกัด อาคารเอ็มไพร์ทาวเวอร์ สาทร กรุงเทพฯ 10120*

[1]*Human Genetics Research Group, Department of Botany, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

[2]*Wincell Research Co., Ltd, Empire Tower, Sathon, Bangkok 10120, Thailand*

**Corresponding author: Pattamawadee.Y@chula.ac.th*

บทคัดย่อ

มะเร็ง โรคที่เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆ ของมนุษย์ เกิดจากการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ สาเหตุของความผิดปกตินี้สามารถเกิดได้จากสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม ซึ่งสาเหตุเหล่านี้สามารถทำให้สารพันธุกรรมภายในเซลล์เกิดความเสียหายและก่อให้เกิดการกลายและเป็นมะเร็งได้ในที่สุด สามารถแบ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งได้ทั้งหมด 3 กลุ่มคือ ยีนก่อมะเร็ง ยีนต้านมะเร็ง และยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอภายในจีโนม โดยความผิดปกติที่สามารถเกิดขึ้นได้กับยีนทั้ง 3 กลุ่มนี้ อาจเป็นผลมาจากการกลาย หรือ เอพิเจเนติกส์ อย่างไรก็ตามมะเร็งไม่ได้เป็นโรคที่เกิดจากการกลายของยีนเพียง 1 ยีน การเป็นมะเร็งส่วนใหญ่จะใช้เวลานาน เนื่องจากต้องมีการสะสมความผิดปกติของยีนมากมายภายในเซลล์ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จนในที่สุดเซลล์นั้นมีลักษณะที่เปลี่ยนไปเป็นเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันสามารถนำความรู้ทางพันธุศาสตร์มาประยุกต์ในการรักษามะเร็งได้ การเลือกใช้ยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วย ยกตัวอย่างเช่น การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดในบางรายที่มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* สามารถเลือกยาที่จำเพาะต่อการกลายลักษณะนี้ได้ เป็นต้น ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการศึกษาพันธุศาสตร์เป็นการศึกษาขั้นพื้นฐานที่มีประโยชน์และสามารถนำองค์ความรู้ไปพัฒนาทางการแพทย์เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของมนุษย์ได้ในอนาคต

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in human, resulting in abnormal cell growth. The causes of this abnormality are both environmental and genetics leading to DNA damage, mutation and ultimately cancer cells. Cancer genes can be categorized into 3 groups; oncogenes, tumor suppressor genes

and DNA mismatch repair genes. Abnomalities of these genes can be both from mutations and epigenetics. However, cancer is not a single gene disorder. Tumorigenesis is a lengthy process and several gene mutations need to accumulate for a long time for cancer to develop. Nowadays, pharmacogenetics has been used in cancer therapy. For example, drug therapy for *EGFR* mutation has been used for lung cancer patients. Therefore, knowledge from genetic study can be applied in clinical development for improving quality of human life.

คำสำคัญ: มะเร็ง ปัจจัยเสี่ยง ดีเอ็นเอและโครโมโซม การกลาย เอพิเจเนติกส์

Keywords: cancer, risk factor, DNA and chromosome, mutation, epigenetics

มะเร็งเป็นโรคร้ายที่ไม่มีใครต้องการเจอไม่ว่าจะกับตัวเองหรือบุคคลอันเป็นที่รัก เป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ค่อนข้างยาก และผู้ป่วยมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำได้อีกหลังจากแพทย์วินิจฉัยว่ารักษาหายขาดแล้ว ทั้งนี้เพราะเข้ารับการรักษาในเวลาที่สายเกินไป อาจเนื่องมาจากในระยะเริ่มต้นของการเป็นมะเร็งนั้นยังไม่มีอาการใดๆ ที่เป็นสัญญาณบอกเหตุร้าย ผู้ป่วยมักจะไปพบแพทย์เมื่อมีอาการปรากฏซึ่งเป็นระยะที่มะเร็งเริ่มลุกลามไปแล้วก็เป็นได้ ดังนั้น ถ้าสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก จะทำให้การเป็นซ้ำมีโอกาสน้อยลง อย่างไรก็ตาม การทำความรู้จักกับมะเร็งเป็นเรื่องที่จำเป็นอย่างยิ่ง เพราะการหลีกเลี่ยงจากสาเหตุของการเกิดมะเร็งย่อมเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด

มะเร็งเป็นความผิดปกติของเซลล์ โดยเกิดจากการที่เซลล์มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ กล่าวคือ เซลล์มะเร็งจะแบ่งตัวอยู่ตลอดเวลาและเป็นเซลล์อมตะ เนื่องจากมีความสามารถในการหลบเลี่ยงโปรแกรมการตายของเซลล์ ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่พบโดยทั่วไปของเซลล์ปกติ นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังมีความสามารถในการรุกรานเซลล์ข้างเคียง และไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลจากจุดกำเนิดมะเร็ง โดยอาศัยระบบหมุนเวียนโลหิตอีกด้วย เซลล์มะเร็งที่หลุดไปยังอวัยวะอื่นสามารถเจริญเติบโตได้โดยการสร้างหลอดเลือดมาหล่อเลี้ยง และพร้อมที่จะรุกรานไปยังอวัยวะอื่นๆ จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตลงในที่สุด

มะเร็งเกิดจากอะไร

มีหลายปัจจัยที่ทำให้เซลล์ผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งควรหาวิธีหลีกเลี่ยงต่อการสัมผัส หรือถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ก็ควรที่จะเตรียมพร้อมที่จะรับมือและป้องกันให้ดีที่สุด จากการศึกษาวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งทำให้ได้ข้อสรุปว่า แต่ละปัจจัยจะส่งผลก่อให้เกิดความผิดปกติของดีเอ็นเอภายในเซลล์ทั้งสิ้น

อาหารก่อมะเร็ง

เชื้อราในอาหาร

มีการศึกษาวิจัยมากมายที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งกับอาหารที่รับประทานเข้าไป ตัวอย่างที่เห็นได้อย่างเด่นชัดคือการรับประทานถั่วที่ขึ้นรา โดยเฉพาะถั่วลิสง ซึ่งมักจะมีเชื้อรา *Aspergillus flavus* ซึ่งสามารถสร้างสารพิษอะฟลาทอกซิน (aflatoxin) สารพิษนี้เป็น

สารก่อมะเร็ง (carcinogen) ที่อันตรายที่สุดสารหนึ่ง (Goldman *et al*., 2003) เนื่องจากกำจัดได้ยากเมื่อปรุงอาหารด้วยกรรมวิธีปกติ คือ การต้ม ผัด หรือนึ่ง หรือแม้แต่พาสเจอไรซ์ และสเตอริไรซ์ ก็ไม่สามารถกำจัดสารพิษชนิดนี้ออกไปได้ เนื่องจากสารพิษนี้ทนต่อความร้อนได้สูงถึง 260 องศาเซลเซียส เมื่อบริโภคอาหารที่มีสารพิษนี้เข้าไป จะมีผลให้พัฒนาเป็นมะเร็งที่ตับได้(Chuang *et al*., 2009) โดยสารพิษนี้มีความสามารถที่จะไปจับดีเอ็นเอหรืออาร์เอ็นเอของเซลล์ ทำให้เซลล์นั้นสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ (Eaton and Gallagher, 1994) ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์นั้นเกิดความผิดปกติด้วย เนื่องจากโปรตีนดังกล่าวอยู่ในวิถีของการแบ่งเซลล์ หรือวิถีของการหลบเลี่ยงโปรแกรมการตายของเซลล์ หรือวิถีของการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่บกพร่องของเซลล์ก็เป็นได้ มีการศึกษาพบว่าสารอะฟลาทอกซิน บี 1 (aflatoxin B1) สามารถชักนำให้ยีน *LacI* ของ *Escherichia coli* เกิดการกลายแบบ transversion (Wild and Turner, 2002)

อาหารประเภทหมักดอง

อาหารเหล่านี้ได้แก่อาหารจำพวก ปลาร้า ปลาเค็ม ปลาส้ม แหนม หมูยอ กุนเชียง ไส้กรอก แฮม และเบคอน รวมทั้งเบียร์ โดยสารก่อมะเร็งที่สามารถพบได้ในอาหารเหล่านี้และมีผลต่อการกลายของยีนมีชื่อว่า ไนโตรซามีน (nitrosamine) (Sutandyo, 2010) โดยไนโตรซามีนที่มีผลต่อการเกิดมะเร็ง จะอยู่ในรูปของไดเมทิลไนโตรซามีน ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างไดเมทิลเอมีนที่มีอยู่ในเนื้อสัตว์ กับสารไนเตรตหรือสารไนไตรท์ที่ใช้เป็นสารกันบูดและทำให้เนื้อสีแดง (Jakszyn and Gonzalez, 2006) สารก่อมะเร็งชนิดนี้ส่งผลให้เกิดมะเร็งตับ มะเร็งไต มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาพบว่า วิตามินซี (ascorbic acid) สามารถยับยั้งการสร้างสารก่อมะเร็งไนโตรซามีนได้ (Tannenbaum *et al*., 1991) โดยในสหรัฐอเมริกามีการเติมวิตามินซีลงไปในการผลิตอาหารเหล่านี้ด้วยเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง อย่างไรก็ดี อาหารจำพวกหมักดองนี้ก็ไม่ใช่อาหารที่ควรจะเป็นทางเลือกที่ดีของมนุษย์ ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ก็ไม่ควรรับประทานบ่อยเกินไป

อาหารประเภทเนื้อสัตว์

เนื้อสัตว์สามารถแบ่งออกอย่างคร่าวๆ เป็นประเภทเนื้อแดง เช่น เนื้อวัว เนื้อหมู เนื้อแกะ และประเภทเนื้อขาว เช่น เนื้อปลา เนื้อไก่ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า การรับประทานสัตว์ประเภทเนื้อแดงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งลำไส้ มากกว่าการรับประทานสัตว์ประเภทเนื้อขาว (Chan *et al*., 2011; Zandonai *et al*., 2012) โดยพบว่าเนื้อแดงมีผลต่อการฉีกขาดของดีเอ็นเอมากกว่าเนื้อขาวในหนูทดลอง (Toden *et al*., 2007) เป็นผลมาจากเอ็นไนโตรโซคอมพาวด์ (N-nitrosocompound) ที่มีอยู่มากในเนื้อแดง สามารถไปจับกับสายดีเอ็นเอ ส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่ดีเอ็นเอหรือโครโมโซม (Bingham, 1997; Joosen *et al*., 2009) และถ้าร่างกายไม่สามารถซ่อมแซมความเสียหายนี้ได้จะส่งผลให้เกิดมะเร็งลำไส้ในที่สุด ทั้งนี้การเกิดมะเร็งลำไส้สามารถป้องกันได้โดยการรับประทานอาหารที่มีกากใยร่วมด้วย (Strohle *et al*., 2007) เนื่องจากอาหารที่มีกากใยจะมีส่วนช่วยให้กระบวนการซ่อมแซมของดีเอ็นเอทำงานได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะเป็นเนื้อแดงหรือเนื้อขาว ต่างก็สามารถทำให้เกิดการฉีกขาดของดีเอ็นเอได้ทั้งสิ้น (Toden *et al*., 2007) จึงกล่าวได้ว่าการรับประทานเนื้อสัตว์ต่างมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งทั้งสิ้น

อาหารประเภท ปิ้ง ย่าง รมควัน

อาหารประเภทนี้ เช่น หมูปิ้ง ไก่ย่าง ตลอดจนบาร์บีคิวหรือหมูกระทะ ล้วนเป็นอาหารก่อมะเร็งทั้งสิ้น เนื่องจากอาหารจำพวกนี้จะถูกไฟเผาจนไหม้เกรียม ซึ่งจะมีสารก่อมะเร็งที่เรียกว่า polycyclic aromatic hydrocarbons หรือ พีเอเอช (PAHs) ซึ่งเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนชนิดวงแหวน ดังนั้น สารก่อมะเร็งชนิดนี้เป็นอันตรายไม่เฉพาะในมนุษย์เท่านั้น แต่ยังก่ออันตรายในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นด้วย โดยมีการศึกษาวิจัยพบว่าสารพีเอเอชชนิดหนึ่ง คือ *7,12-dimethyl benz[α]anthracene* (*DMBA*) สามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในหนูได้ (Hakkak *et al*., 2005) ซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของยีน *TP53* แต่ผลของพีเอเอชต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในมนุษย์ยังหาข้อสรุปได้ไม่ชัดเจน สารพีเอเอชกลุ่ม benzopyrene พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเมื่อบริโภคอาหารที่มีสารนี้ในปริมาณสูง (Lee *et al*., 2005) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งในกระเพาะอาหาร (Lee *et al.,* 1998) ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงบริโภคอาหารประเภทนี้

สารเคมีที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม

สารพีเอเอช

สารก่อมะเร็งในกลุ่มพีเอเอชเกิดจากการเผาไหม้ไม่สมบูรณ์ของสารประกอบอินทรีย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเผาไหม้ของถ่านหิน น้ำมันเชื้อเพลิง รวมไปถึงควันบุหรี่ (Culp *et al*., 1998; Gaylor *et al*., 2000) นอกจากนี้ ยังพบการปนเปื้อนของสารเหล่านี้ในน้ำที่ใช้อุปโภคบริโภค หรือแม้แต่การปนเปื้อนของสารนี้ในดิน ดังนั้น การรักษาสิ่งแวดล้อมจึงรวมไปถึงการป้องกันการเกิดมะเร็งอีกด้วย

ยาฆ่าแมลง

ยาฆ่าแมลงสามารถแบ่งออกได้หลายกลุ่มขึ้นอยู่กับองค์ประกอบทางเคมีที่อยู่ในสารนั้น เช่น กลุ่มออร์แกโนฟอสเฟต (organophosphate) ซึ่งยาฆ่าแมลงในกลุ่มนี้จะมีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบ กลุ่มคาร์บาเมต (carbamate) ยาในกลุ่มนี้มีไนโตรเจนและซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบ แต่กลุ่มที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็ง คือ กลุ่มออร์แกโนฟอสเฟต มีการศึกษาพบว่าการสัมผัสยาฆ่าแมลงในกลุ่มนี้ มีความสัมพันธ์ต่อการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Eskenazi *et al.*, 1999) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสยาฆ่าแมลง ต่อการเกิดเนื้องอกในสมองอีกด้วย (Eskenazi *et al*., 1999) การที่สารในกลุ่มออร์แกโนฟอสเฟตมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งนี้ เนื่องจากสารในกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดความผิดปกติทางโครโมโซม ซึ่งนำไปสู่การกลายได้ (Webster *et al*., 2002) ยาฆ่าแมลงในกลุ่มนี้รวมไปถึงสเปรย์กำจัดยุง ปลวก มด มอด และแมลงสาบ จึงควรหลีกเลี่ยงที่จะต้องสัมผัสโดยตรง โดยใช้ผ้าปิดจมูกหรือสวมถุงมือ

สารพิษที่อยู่ในควันบุหรี่

ควันบุหรี่เป็นสารก่อมะเร็งที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย สารที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งในบุหรี่ที่สำคัญคือ ทาร์หรือน้ำมันดิน ซึ่งในทาร์นี้มีสารก่อมะเร็งอีกเป็นจำนวนมาก โดยที่สารเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอน เมื่อได้รับควันบุหรี่เข้าสู่ร่างกาย ประมาณร้อยละ 50 ของทาร์จะไปจับที่ปอด จากนั้นสารพิษที่เป็นองค์ประกอบของทาร์จะไปมีผลต่อดีเอ็นเอภายในเซลล์ เช่น ทำให้ดีเอ็นเอเกิดการกลายขึ้น ส่งผลให้เซลล์นั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด มีการศึกษาพบว่าควันบุหรี่มี

ส่วนทำให้เซลล์ปอดสร้างโปรตีน Fanconi anemia group D2 protein (FANCD2) ได้น้อยลง โปรตีนชนิดนี้เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ช่วยซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายภายในเซลล์ และสามารถชักนำให้เซลล์ฆ่าตัวตาย (apoptosis) (Hays *et al*., 2008) เมื่อเซลล์ประกอบด้วยดีเอ็นเอที่มีความเสียหายอย่างมากและไม่สามารถซ่อมแซมได้เนื่องจากควันบุหรี่ จะทำให้ภายในปอดประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีดีเอ็นเอที่ผิดปกติ และไม่สามารถทำลายเซลล์ที่ผิดปกติเหล่านั้นได้ รวมทั้งกลับมีการสะสมจำนวนของเซลล์ที่ผิดปกติในทุกรอบของการแบ่งเซลล์ จนกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

การติดเชื้อไวรัส

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าไวรัสเป็นปัจจัยเสี่ยงที่อยู่ในลำดับต้นๆ ของการเกิดมะเร็ง ไวรัสสามารถทำให้เกิดมะเร็งได้หลายชนิด แต่ละสายพันธุ์มีผลต่อการเกิดมะเร็งต่างชนิดกันออกไป

มะเร็งปากมดลูก

สาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูก คือ การติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV) เป็นไวรัสที่ทำให้ติดเชื้อใน epithelium cell ของเซลล์ผิวหนังและบริเวณที่มีเยื่อเมือก ได้แก่ บริเวณผิวหนัง ปากมดลูก อวัยวะสืบพันธุ์ทั้งเพศชายและหญิง ช่องปาก ลิ้น คอหอย เป็นต้น ไวรัสชนิดนี้มีหลายร้อยสายพันธุ์ บางสายพันธุ์ไม่ทำให้เกิดโรคใดๆ บางสายพันธุ์ทำให้เกิดเป็นเพียงหูดที่บริเวณแขน ขา และมือ แต่บางสายพันธุ์มีความร้ายแรงส่งผลให้เป็นมะเร็ง ซึ่งสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุหลักของการเป็นมะเร็งปากมดลูก คือ สายพันธุ์ 16 และ 18 (Munoz *et al.,* 2003) จากการศึกษาพบว่าเกือบ 100% ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะติดเชื้อไวรัส HPV ซึ่งในปัจจุบันสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้โดยการเข้ารับการฉีดวัคซีน ซึ่งน่าจะส่งผลให้อัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกในผู้หญิงทั่วโลกลดลง มีการศึกษามากมายที่พยายามค้นหาสาเหตุของการเกิดมะเร็งปากมดลูกเนื่องจากการติดเชื้อไวรัส HPV และพบว่าการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้มีผลต่อดีเอ็นเอของมนุษย์ โดยโปรตีนบางชนิดของไวรัส HPV จะไปทำลายยีนต้านมะเร็งในมนุษย์ เช่น ยีน *TP53* ซึ่งเป็นยีนต้านมะเร็งที่มีบทบาทสำคัญต่อการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายภายในเซลล์ และมีบทบาทต่อการชักนำการฆ่าตัวตายของเซลล์เมื่อเซลล์ไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้ (Tommasino *et al*., 2003) ดังนั้น ไวรัส HPV จึงส่งผลให้คนที่ติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ มีความสามารถในการต้านต่อการเป็นมะเร็งลดน้อยลง จนมีการพัฒนากลายเป็นมะเร็งปากมดลูกในที่สุด มะเร็งปากมดลูกสามารถตรวจพบด้วยการทำแปปสเมียร์ (Pap smear) ซึ่งปัจจุบันสามารถตรวจดูได้ทั้งพยาธิสภาพของเซลล์และตรวจการติดเชื้อ HPV โดยตรง เนื่องจากการติดเชื้อไวรัส HPV เป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับ 1 ของการเกิดมะเร็งปากมดลูก และอาจจะเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของเซลล์ได้ (Whiteside *et al*., 2008) ดังนั้น จึงใช้การตรวจเชื้อ HPV เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองสำหรับผู้ที่มีภาวะเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ (Saslow *et al*., 2012)

มะเร็งหู คอ จมูก

มะเร็งชนิดนี้มีสาเหตุหนึ่งมาจากการติดเชื้อไวรัส HPV เช่นเดียวกัน โดยสายพันธุ์เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดนี้ ได้แก่ สายพันธุ์ 6, 7, 11, 16 และ 32 โดยมะเร็งหู คอ จมูก ที่มักจะมีการติดเชื้อไวรัส HPV มากที่สุดนั้น ได้แก่ มะเร็งในช่องปากซึ่งจะติดเชื้อไวรัส HPV สายพันธุ์ 16 (D'Souza *et al*., 2007; Marur *et al*. 2010) ซึ่งการติดเชื้อไวรัส HPV ในช่องปากนั้น สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการร่วมเพศแบบออรัลเซ็กซ์ (oral sex) (D'Souza *et*

al., 2007; Guihard *et al*., 2012) อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อไวรัส HPV ไม่ได้เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งในช่องปาก ยังมีอีกหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งชนิดนี้ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ (Goon *et al*., 2009; Lescaille *et al*., 2011) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าบุหรี่และแอลกอฮอล์สามารถส่งเสริมการแพร่กระจายของไวรัส HPV (Klozar *et al*., 2010; Bell *et al*., 2011) ทำให้สามารถก่อให้เกิดการพัฒนาของมะเร็งในช่องปากได้ดียิ่งขึ้นอีกด้วย

มะเร็งตับ

ไวรัสที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี และซี (hepatitis B virus; HBV และ hepatitis C virus; HCV) (Miki *et al*., 2012) การติดเชื้อไวรัสทั้ง 2 ชนิดนี้ เป็นการติดต่อกันทางเลือดหรือจากทางสารคัดหลั่ง (เช่นเดียวกับการติดเชื้อ HIV) โดยไม่สามารถติดต่อได้เพียงการสัมผัสหรือจากการรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่ม ไวรัสตับอักเสบบีและซีนี้ ก่อให้เป็นโรคตับชนิดทั้งแบบเฉียบพลัน (acute) และเรื้อรัง (chronic) ซึ่งในชนิดเรื้อรังสามารถกลายสภาพเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับในที่สุด (Tan, 2011) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่ยังเด็ก มีความเสี่ยงที่จะทำให้บุคคลนั้นมีโอกาสที่จะเป็นโรคตับชนิดเรื้อรัง และกลายเป็นตับแข็งหรือมะเร็งตับได้มากกว่าการติดเชื้อไวรัสนี้ในผู้ใหญ่ ที่จะมีความสามารถในการกำจัดไวรัสชนิดนี้ได้ภายในระยะเวลา 6 เดือน (Minami and Okanoue, 2007) การติดเชื้อแบบเรื้อรังนั้น ไวรัสตับอักเสบบีจะทำลายเซลล์ตับอย่างต่อเนื่อง ทำให้เซลล์ตับเกิดการอักเสบและมีการซ่อมแซมของเซลล์ตับอยู่ตลอดเวลา เซลล์ที่ถูกสร้างขึ้นมาทดแทนนั้นจะเป็นเซลล์ที่มีลักษณะที่แข็งกว่าเซลล์ปกติ เมื่อเวลาผ่านไปจะเกิดเป็นพังผืดขึ้นจนทำให้กลายเป็นตับแข็งและไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาปล่อยไว้ให้เซลล์ตับถูกไวรัสทำลายไปเรื่อยๆ อาจจะทำให้ดีเอ็นเอภายในเซลล์นั้นมีการเปลี่ยนแปลง และส่งผลต่อการเกิดมะเร็งตับในที่สุด นอกจากนี้ไวรัสตับอักเสบบียังมีผลต่อโครโมโซมโดยตรง เช่น จีโนมของไวรัสสามารถแทรกเข้าไปยังโครโมโซมของมนุษย์ ทำให้เกิดความไม่เสถียรของจีโนม (genomic instability) นำไปสู่การกลายในรูปแบบต่างๆ เช่น เกิดการขาดหาย (deletion) การเพิ่มซ้ำ (duplication) หรือการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนระหว่างโครโมโซม 2 คู่ (translocation) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดเป็นมะเร็งตับได้เช่นเดียวกัน (Hsieh *et al*., 2011; Tan, 2011)

มะเร็งโพรงหลังจมูก

เป็นมะเร็งที่พบมากทางตอนใต้ของจีนรวมถึงคนไทยเชื้อสายจีนด้วย จากการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ Ebstein barr virus (EBV) กับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยพบคนไข้มะเร็งโพรงหลังจมูกประมาณ 90% ติดเชื้อไวรัส EBV (Kung *et al*., 2011) ดังนั้นจึงสามารถใช้การตรวจหาการติดเชื้อไวรัส EBV เป็นเครื่องหมายโมเลกุล (molecular marker) ได้เป็นอย่างดี เพื่อประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัย ซึ่งในปัจจุบันสามารถตรวจหาดีเอ็นเอของไวรัส ต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกนี้ได้จากการเจาะเลือด (Mutirangura, 2001) ซึ่งทำให้ง่ายต่อการรักษาและตรวจวินิจฉัย การที่ EBV สามารถทำให้เป็นมะเร็งนั้น เกิดจากโปรตีนของ EBV ซึ่งมีอยู่มากกว่า 60 ชนิด ทำให้การแบ่งเซลล์ผิดปกติ หรือทำให้เซลล์นั้นมีคุณสมบัติหลบเลี่ยงการฆ่าตัวตายของเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น โปรตีน LMP1 (latent membrane protein 1) ซึ่งสามารถไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับวัฏจักรเซลล์ (cell cycle progression) การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell

proliferation) โปรแกรมการตายของเซลล์ รวมไปถึงการเคลื่อนย้ายตัวของเซลล์ (migration) เช่น โปรตีน epidermal growth factor receptor ซึ่งเป็นตัวรับ growth factor ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวผิดปกติ หรือ metalloproteinase-9 (MMP-9) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยชั้นของเซลล์ส่วนที่เรียกว่า basement membrane ทำให้เซลล์สามารถเคลื่อนย้ายไปยังบริเวณอื่นได้ (Wakisaka and Pagano, 2003) ซึ่งเป็นคุณสมบัติข้อหนึ่งของเซลล์มะเร็ง คือสามารถเคลื่อนย้ายและบุกรุกไปยังเซลล์ต่างๆ ข้างเคียง (invasion) หรือไปยังอวัยวะที่ไกลจากอวัยวะต้นกำเนิดเซลล์มะเร็งได้ (metastasis) นอกจากนี้ LMP1 ยังสามารถยับยั้งการสร้าง $p16^{INK4a}$ ซึ่งเป็นยีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับวัฏจักรของเซลล์อีกด้วย (Yang *et al*., 2000) ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวที่มากผิดปกติ ซึ่งสามารถกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด

การถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์

มะเร็งสามารถถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์ ซึ่งเป็นการกลายในเซลล์สืบพันธุ์ (germ line cell mutation) โดยพบประมาณ 10% ของผู้ป่วยมะเร็ง ส่วนใหญ่การเกิดมะเร็งมักจะเป็นการเกิดขึ้นเฉพาะบุคคล โดยเกิดการกลายในเซลล์ร่างกายทั่วไป (somatic cell mutation) เนื่องมาจากการสัมผัสต่อปัจจัยเสี่ยงดังที่ได้กล่าวมาแล้ว การพิจารณาว่ามะเร็งนั้นเกิดจากการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์หรือไม่ สามารถสังเกตได้จากหลายประการ ได้แก่ สังเกตว่ามีสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งจำนวนกี่คน และเป็นมะเร็งชนิดใด พบบ่อยหรือไม่ อายุของคนที่เป็นมะเร็งในขณะที่ตรวจพบ หรือบุคคลที่เป็นมะเร็งนั้นเป็นมะเร็งมากกว่า 1 ชนิดหรือไม่ เป็นต้น เช่น ถ้าในครอบครัวมีประวัติสตรีที่เป็นทั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่มากกว่าหนึ่งคน ควรจะตระหนักว่าสาเหตุของการเป็นมะเร็งนั้น น่าจะเกิดจากความผิดปกติของยีนที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เช่น การกลายของยีน *BRCA1* (breast cancer type 1 susceptibility) และ *BRCA2* (breast cancer type 2 suscepti bility) ซึ่งเป็นยีนที่สำคัญในการทำให้เกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่สามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้ (Joo *et al*., 2011; Wang *et al*., 2011) ซึ่งทั้ง 2 ยีนไม่ได้มีผลเฉพาะในผู้หญิงเท่านั้น หากแต่ยังสามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชายได้ด้วย (Besic *et al*., 2008) ดังนั้น ถ้าคนในครอบครัวมีประวัติพบว่าผู้ชายเป็นมะเร็งเต้านม ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยมาก แต่ก็ควรตั้งข้อสงสัยไว้ว่าในครอบครัวอาจจะมียีนที่ผิดปกติที่สามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์และก่อให้เป็นมะเร็งได้ นอกจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่แล้ว การกลายของยีนทั้ง 2 ยังสามารถทำให้เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้ด้วย เช่น มะเร็งปากมดลูก (Spandidos *et al*., 2000) มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งในช่องท้อง (Johannsson *et al*., 1999) ปัจจุบันสามารถตรวจเลือดเพื่อดูการกลายของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* สำหรับใช้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่มาจากการถ่ายทอดความผิดปกติของยีนนี้ได้ เนื่องจากเป็นการกลายของเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อหรือแม่ จึงทำให้เซลล์ทุกเซลล์ของลูกมีการกลายของยีนนี้ด้วย นอกจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่แล้ว ยังพบว่ามะเร็งลำไส้ก็สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ (Dionigi *et al*., 2007) โดยการกลายของยีน *APC* (adenomatous polyposis coli) (Jass, 2006) ซึ่งเป็นยีนที่มีบทบาทในการควบคุมการแบ่งเซลล์ การยึดเกาะกันของเซลล์ภายในเนื้อเยื่อต่างๆ รวมถึงควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ อีกด้วย (Senda *et al.,* 2007) การกลายของยีนนี้เป็นสาเหตุของการเกิด FAP (familial adenomatous polyposis) ซึ่งยังไม่จัดว่าเป็นเซลล์มะเร็ง แต่ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีจะทำ

ให้มีโอกาสกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้เกือบ 100% (Half *et al.*, 2009) อย่างไรก็ดี ไม่จำเป็นเสมอไปว่าผู้ที่ตรวจพบการกลายของยีนเหล่านี้จะต้องเป็นมะเร็ง เพียงแต่จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้มากกว่าคนที่ไม่มีการกลายเท่านั้น ดังนั้น การดูแลสุขภาพให้แข็งแรงและหลีกเลี่ยงต่อการสัมผัสต่อปัจจัยก่อมะเร็งจะทำให้ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้

สาเหตุอื่น ๆ

ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็ง เช่น รังสี ซึ่งจะทำให้เกิดการไม่เสถียรของจีโนม และดีเอ็นเอฉีกขาด (Mondello *et al.*, 2010) ทำให้เกิดการกลายทั้งในระดับโครโมโซมและในระดับยีน หรือแม้แต่ความอ้วนที่มีงานวิจัยออกมาว่าผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐาน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม ลำไส้ ตับไต กระเพาะอาหาร ตับอ่อน ถุงน้ำดี (Calle and Kaaks, 2004; Renehan *et al.*, 2008; Paz-Filho *et al.*, 2011; Haakinson *et al.*, 2012) เป็นต้น มีการศึกษาพบสารที่หลั่งออกมามากเกินปกติในคนอ้วนเช่น adipokine ซึ่งเป็น cytokine ชนิดหนึ่ง ถูกสร้างและหลั่งจาก adipose tissue ซึ่งสารนี้จะไปกระตุ้นวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (cell signaling) เช่น PIP3, MAPK และ STAT3 เป็นต้น (Chen, 2011) ซึ่งวิถีเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ และเป็นวิถีที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ

ดีเอ็นเอกับการเกิดมะเร็ง

จากสาเหตุของการเกิดมะเร็งข้างต้นจะเห็นว่า ทุกสาเหตุส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ทั้งสิ้น ซึ่งจะทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วจนไม่สามารถควบคุมได้ ท้ายที่สุดเซลล์มะเร็งจะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ที่ไกลจากจุดเริ่มต้นของเซลล์มะเร็งเดิม ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เซลล์ผิดปกติเกิดจากความผิดปกติของดีเอ็นเอหรือยีน ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของโปรตีนบางกลุ่มที่ส่งผลต่อการเจริญที่ผิดปกติของเซลล์เหล่านี้ ดังนั้นจึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษายีนที่ก่อให้เกิดมะเร็งต่างๆ เหล่านี้ เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งได้สำเร็จ

ยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็ง

เนื่องจากการทำงานของเซลล์เป็นกระบวนการที่ซับซ้อน ยีนที่ควบคุมให้เซลล์ทำงานเป็นปกติมีจำนวนมากและมีหน้าที่ที่หลากหลาย ดังนั้น ยีนที่เกิดความผิดปกติแล้วเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งจึงมีความหลากหลายตามไปด้วย โดยสามารถแบ่งยีนเหล่านี้ได้เป็น 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

***ยีนก่อมะเร็ง* (oncogene)**

ยีนก่อมะเร็งเป็นยีนที่ตามปกติแล้วทำหน้าที่ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ หรือยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ ไม่ได้ก่อให้เกิดมะเร็งแต่อย่างใด ซึ่งจะเรียกยีนที่ทำหน้าที่ตามปกตินี้ว่า proto-oncogene แต่เมื่อใดก็ตามที่ยีนในกลุ่มนี้เกิดการกลาย จะทำให้กลายเป็นยีนที่สามารถก่อมะเร็ง (oncogene) ได้ โดยการส่งเสริมให้เซลล์นั้นมีวัฏจักรเซลล์ที่ผิดปกติไป ส่งผลให้เซลล์นั้นมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วโดยไม่สามารถควบคุมได้ ตัวอย่างของยีนในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง คือ ยีน *EGFR* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างตัวรับ (receptor) สารที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์ ที่มีชื่อว่า epidermal growth factor (EGF) โดยที่ EGF จะไปทำให้เซลล์มีการเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตได้ EGF สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ โดยจับกับตัวรับ คือ EGFR (Seshacharyulu *et al.*, 2012) ถ้ามี EGFR ในปริมาณที่เหมาะสม จะทำให้เซลล์นั้นมีการเจริญที่ปกติ แต่เมื่อใดที่เซลล์มีการสร้าง EGFR มากเกิน

ปกติ จะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วผิดปกติไป ซึ่งส่งผลให้เซลล์นั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด (Bhargava *et al.*, 2005) ยังมียีนในกลุ่มนี้อีกมากมายที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งได้ (Table 1) คุณสมบัติที่สำคัญอย่างหนึ่งของยีนก่อมะเร็งคือการกลายของยีนก่อมะเร็งเพียง 1 แอลลีลสามารถทำให้เซลล์นั้นมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติและมีศักยภาพที่จะเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งได้ จึงกล่าวได้ว่ายีนก่อมะเร็งมีลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเด่น

***ยีนต้านมะเร็ง* (tumor suppressor gene)**

ในภาวะปกติของเซลล์ต้องมียีนในกลุ่มนี้แสดงออกอยู่ เนื่องจากยีนในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ไม่ให้มีการเจริญเติบโตมากหรือเร็วเกินควร นอกจากนี้ ยังควบคุมการฆ่าตัวตายของเซล์เมื่อเซลล์สิ้นอายุขัยหรือมีความผิดปกติของดีเอ็นเอหรือโครโมโซม ซึ่งไม่สามารถซ่อมแซมได้แล้ว ยีนในกลุ่มนี้เป็นยีนที่มีการถ่ายทอดในลักษณะยีนด้อย กล่าวคือต้องพบการกลายหรือความผิดปกติของยีนทั้ง 2 แอลลีล จึงจะทำให้เซลล์นั้นมีความผิดปกติและมีศักยภาพที่จะกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างที่สำคัญของยีนในกลุ่มนี้ คือ ยีน *TP53* เนื่องจากยีนนี้ทำหน้าที่สร้างโปรตีน P53 ที่มีหน้าที่ 2 ประการ คือ 1) ตรวจเช็คความเสียหายของดีเอ็นเอ เมื่อตรวจพบจะสั่งหยุดวัฏจักรเซลล์ และส่งสัญญาณให้มีการซ่อมแซมดีเอ็นเอจนกว่าซ่อมเสร็จ จึงจะส่งสัญญาณให้วัฏจักรของเซลล์ดำเนินต่อ 2) ชักนำการเกิดการฆ่าตัวตายของเซลล์ ในกรณีที่ดีเอ็นเอเสียหายมากจนไม่สามารถซ่อมแซมได้ ซึ่งหน้าที่ทั้ง 2 นี้เป็นหน้าที่ที่มีความสำคัญต่อการต้านการเกิดมะเร็ง ถ้ายีนนี้เกิดความผิดปกติไปจะทำให้โปรตีน P53 ผิดปกติและทำหน้าที่ผิดปกติไปด้วย ส่งผลให้เซลล์สะสมความผิดปกตินี้ไว้จนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง มะเร็งที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมส่วนมากมักจะเกิดจากความผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง ยกตัวอย่างเช่น มะเร็งเต้านมที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง *BRCA1* และ *BRCA2* เป็นส่วนใหญ่ (Shulman, 2010) ยังมียีนในกลุ่มนี้อีกมากที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งได้ ซึ่งกล่าวไว้ใน Table 1

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA mismatch repair gene)

ในกระบวนการแบ่งเซลล์จะต้องมีการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและก่อให้เกิดความผิดพลาดขึ้นได้ ทำให้มีการกลายเกิดขึ้นในวัฏจักรของเซลล์ ซึ่งสามารถเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ตามปกติแล้วเซลล์จะมีโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซมความผิดปกตินั้น ซึ่งโปรตีนในกลุ่มนี้ จะถูกจัดเป็นโปรตีนที่ใช้ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ซึ่งถูกสร้างมาจากยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอนี้เอง ถ้ายีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอเหล่านี้สามารถทำงานได้ตามปกติ เซลล์ที่มีดีเอ็นเอเสียหายจะถูกซ่อมแซมได้ไม่มีปัญหาใดๆ แต่ถ้ายีนซ่อมแซมเกิดความผิดปกติเสียเอง จะส่งผลให้ยีนนั้นขาดความสามารถในการซ่อมแซมความเสียหายของยีนอื่น และถ้ายีนที่เสียหายนั้นๆ เป็นยีนก่อมะเร็งหรือยีนต้านมะเร็งจะส่งผลให้เซลล์นั้นมีความสามารถที่จะเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด อย่างไรก็ดี การถ่ายทอดของยีนในกลุ่มนี้เป็นการถ่ายทอดแบบยีนด้อยเช่นเดียวกับยีนต้านมะเร็ง ในบางครั้งจึงจัดยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอนี้เป็นหนึ่งในยีนต้านมะเร็ง

Table 1 Cancer genes and their functions.

Type of cancer gene	Cancer genes	Function	Examples
Oncogene	*HER-2*	Growth factor receptor	Breast cancer
	c-MYC	Transcription factor	Colorectal cancer, Cervical cancer
	RAS	Intracellular signaling	Colorectal cancer, Lung cancer
	VEGF	Promote angiogenesis	Colorectal cancer stage IV
Tumor suppressor gene	*APC*	Scaffold protein	Colorectal cancer
	RB	Regulate cell division	Retinoblastoma
	CDKN2A	Regulate cell division	Multiple melanoma
	VHL	Regulate cell division and angiogenesis	Renal cancer
DNA mismatch repair gene	*ATM*	DNA repair	Leukemia
	BRCA1/BRCA2	DNA repair	Breast cancer
	MLH1	DNA repair	Colorectal cancer
	XPA	DNA repair	Lung cancer

ความผิดปกติของยีนที่ก่อให้เกิดมะเร็ง

การกลาย

การกลายที่ก่อให้เกิดมะเร็งมีทั้งในระดับโครโมโซมและระดับยีน การกลายในระดับโครโมโซมที่มักพบในมะเร็ง ได้แก่

1) การเพิ่มซ้ำ (duplication) คือ การเพิ่มซ้ำชิ้นส่วนบางบริเวณของโครโมโซม ซึ่งอาจทำให้ยีนที่เป็นยีนก่อมะเร็งเพิ่มซ้ำขึ้นด้วย เช่น การเพิ่มซ้ำของโครโมโซมคู่ที่ 12 ที่บริเวณ 12q13-14 โครโมโซมในบริเวณนี้มียีนสำหรับสร้างโปรตีน MDM2 ซึ่งจะไปจับกับโปรตีน P53 ซึ่งเป็นโปรตีนที่สำคัญในการต้านมะเร็ง เมื่อยีน *MDM2* มีการเพิ่มซ้ำจะทำให้มีโปรตีนที่จะสามารถไปจับกับ P53 เป็นจำนวนมาก ทำให้ P53 มีจำนวนเหลือไม่มากภายในเซลล์ สุดท้ายทำให้เซลล์นั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็ง (Florenes *et al.,* 1994)

2) การขาดหาย (deletion) คือ การขาดหายไปบางส่วนของโครโมโซม ซึ่งอาจทำให้เซลล์มียีนต้านมะเร็งหรือยีนในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอขาดหายไปด้วย เช่น การขาดหายของโครโมโซมคู่ที่ 13 ที่บริเวณ 13q12 ซึ่งบริเวณนี้มียีน *BRCA2* อยู่ ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้วว่ายีน

BRCA2 เป็นยีนที่ทำหน้าที่สำคัญในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ดังนั้นถ้าเกิดการขาดหายไปย่อมจะทำให้เซลล์มีความสามารถที่จะกลายเป็นมะเร็งได้ในที่สุด (Hay and Clarke, *2005;* O'Donovan and Livingston, 2010)

3) การจัดเรียงตัวใหม่ (rearrangement) คือ การจัดเรียงตัวใหม่ของชิ้นส่วนบนโครโมโซม เช่น การ translocation ซึ่งอาจทำให้ได้ยีนที่ทำหน้าที่ใหม่ โดยไปกระตุ้นให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์ได้ ตัวอย่างการกลายในลักษณะนี้ ได้แก่ การเกิด translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 กลายเป็นโครโมโซมใหม่ที่เรียกว่า Philadelphia chromosome การกลายในรูปแบบนี้พบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myeogenous leukemia (CML) (Sudoyo and Hardi, 2011) ซึ่งจะพบยีนรูปแบบใหม่ที่มีการเชื่อมต่อกันระหว่าง 2 ยีน คือ ยีน *abl* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่ไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีนอื่นๆ โดยเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนนั้นๆ ที่บริเวณ tyrosine และยีน *bcr* ซึ่งทำหน้าที่เช่นเดียวกับ *abl* แต่เติมหมู่ฟอสเฟตที่ serine และ threonine ได้เป็นยีน *bcr-abl* โดยยีน *bcr-abl* จะไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ตลอดเวลา (Cross and Lyseng-Williamson, 2007) ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตที่มากเกินพอดีจนส่งผลให้เซลล์นั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

นอกจากการกลายในระดับโครโมโซมแล้ว การกลายในระดับยีนยังเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดมะเร็งอีกด้วย เช่น การกลายของยีน *EGFR* ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เป็นมะเร็งปอดแบบ non- small cell lung cancer บริเวณที่พบการกลายของยีนนี้ในมะเร็งปอด ได้แก่ บริเวณ exon 18-21 (Sriuranpong *et al*., 2006) ซึ่งมีความสำคัญต่อการรับการรักษาด้วยยาที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งจะได้กล่าวในหัวข้อถัดไป

เอพิเจเนติกส์ (epigenetics)

เอพิเจเนติกส์ คือ การเปลี่ยนแปลงปรับแต่งสารพันธุกรรมทั้งในระดับดีเอ็นเอและโครโมโซม โดยไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลิโอไทด์ (โชติกา, 2011) ซึ่งเอพิเจเนติกส์สามารถแบ่งได้เป็น

1. DNA methylation คือ การเติมหมู่เมทิลบนดีเอ็นเอ
2. Histone methylation คือ การเติมหมู่เมทิลที่โปรตีนฮีสโทนของโครโมโซม
3. Histone acetylation คือ การเติมหมู่อะเซทิลที่โปรตีนฮีสโทนของโครโมโซม

ภาวะดังกล่าวนี้ส่งผลให้การแสดงออกของยีนที่บริเวณนั้นลดลง หรือไม่มีการสร้างโปรตีนขึ้น มีการศึกษาที่ยืนยันว่า เอพิเจเนติกส์ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ (Hamilton, 2011; Martin-Subero, 2012; Mascolo *et al*., 2012; Menendez *et al*., 2012) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาเกี่ยวกับ DNA methylation กับการเกิดมะเร็ง (Gonzalez-Ramirez *et al*., 2011; Lu and Zhang, 2011; Goering *et al*., 2012) โดยการเกิด DNA methylation ของกลุ่มยีนต้านมะเร็ง และยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เป็นสาเหตุหลักสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็ง เนื่องจากในภาวะปกติยีนทั้ง 2 กลุ่มนี้ สามารถสร้างโปรตีนเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งภายในเซลล์ แต่เมื่อเกิดการเติมหมู่เมทิลขึ้นที่บริเวณยีนดังกล่าว จะทำให้ไม่มีการสร้างโปรตีนที่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งได้ ส่งผลให้เซลล์นั้นมีความสามารถที่จะเป็นมะเร็งได้ในที่สุด ตัวอย่างของยีนที่เกิด methylation แล้วส่งผลให้เซลล์สามารถกลายเป็นเซลล์มะเร็ง เช่น ยีน *p16* เป็นยีนที่อยู่ในกลุ่มยีนต้านมะเร็ง โดยทำหน้าที่ยับยั้งการจับกันของกลุ่มโปรตีนที่ผลักดันให้วัฏจักรของเซลล์เคลื่อนที่จากระยะ G1 ไป S ดังนั้น ยีนนี้จึงทำให้เซลล์หยุดอยู่ที่ระยะ G1 เมื่อเกิดความผิดปกติของ

ยีน *p16* ก็จะส่งผลให้วัฏจักรเซลล์ดำเนินต่อไปไม่มีที่สิ้นสุด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็ง การเกิด methylation ของยีน *p16* สามารถก่อให้เกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งตับ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งปากมดลูก (Mirchev *et al*., 2010; Zhao *et al*., 2010; Huang *et al*., 2011; Zang *et al*., 2011) อีกตัวอย่างหนึ่งของยีนที่เกิด methylation แล้วทำให้เกิดมะเร็ง คือ ยีน *ATM* ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอเมื่อเกิดการฉีกขาด โดยโปรตีนที่สร้างขึ้นจากยีนนี้ จะชักนำให้โปรตีนที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอโดยตรง มาซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ฉีกขาดนั้น ดังนั้นยีน *ATM* จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาเสถียรภาพของจีโนมไว้ ถ้าเซลล์ไม่มียีน *ATM* หรือยีน *ATM* เกิดความผิดปกติไป ย่อมจะส่งผลให้เซลล์นั้นมีความผิดปกติไปด้วย โดยการเกิด methylation ของยีน *ATM* สามารถก่อให้เกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งหู คอ จมูก มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด (Bolt *et al*., 2005; Safar *et al*., 2007; Brennan *et al*., 2012) โดยทั่วไปการสูญเสียหน้าที่การทำงานของยีนต้านมะเร็ง มักจะเกิดจากการขาดหายในบริเวณใดบริเวณหนึ่งของโครโมโซมเพียง 1 แอลลีล หรือที่เรียกว่าเกิด loss of heterozygosity (LOH) ควบคู่กับการเกิด methylation ที่บริเวณโพรโมเตอร์ของยีนต้านมะเร็ง ทำให้ในเซลล์นั้นไม่มีโปรตีนต้านมะเร็งอยู่เลย (Ji *et al*., 2005)

ถ้าตรวจพบการกลายของยีนแล้วจะเป็นมะเร็งทันทีหรือไม่

ก่อนอื่นต้องทำความเข้าใจก่อนว่าการเป็นมะเร็งนั้นไม่ได้เกิดขึ้นได้โดยง่าย การเป็นมะเร็งส่วนใหญ่ต้องอาศัยระยะเวลาพอควร จะเห็นได้ว่ามะเร็งมักเกิดในผู้สูงอายุ เนื่องจากเซลล์ต้องมีการสะสมความผิดปกติของดีเอ็นเอ การเกิดมะเร็งไม่ได้เกิดจากความผิดปกติของยีนเพียงยีนเดียว แต่เป็นการสะสมความผิดปกติของยีนภายในเซลล์เป็นระยะเวลานาน และสะสมยีนผิดปกติมากมาย จนถึงเวลาหนึ่งเซลล์ที่สะสมความผิดปกตินั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด ยกตัวอย่างการเกิดมะเร็งลำไส้ในช่วงต้นของการเกิดมะเร็งจากเซลล์ปกติเริ่มมีการกลายของยีน *APC* ซึ่งเป็นยีนสำคัญในการเกิดมะเร็งลำไส้ แต่การกลายของยีน *APC* เพียงยีนเดียว ไม่สามารถทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ทันที ต้องมีการกลายของยีนอีกหลายยีน แต่ในการกลายของแต่ละยีนนั้นส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์อย่างค่อยเป็นค่อยไป จากเซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวผิดปกติ จากนั้นเซลล์เริ่มเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเรื่อยๆ จนกลายสภาพเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด อีกตัวอย่างหนึ่งที่เห็นได้ชัดเจนคือการเกิดมะเร็งเต้านมที่พบในประวัติครอบครัว เนื่องมาจากตรวจพบการกลายของยีน *BRCA1* แม้จะตรวจพบการกลายของยีน *BRCA1* ก็ยังไม่อาจกล่าวได้ว่า บุคคลผู้นั้นจะเป็นมะเร็งเต้านม 100% บอกได้เพียงแต่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากการที่เซลล์เต้านมจะกลายสภาพเป็นเซลล์มะเร็งนั้น ไม่ได้ขึ้นอยู่กับการกลายของ *BRCA1* เพียงยีนเดียว ยังมีอีกหลายยีนที่เกี่ยวข้องได้แก่ *BECN1*, *CCND1*, *PTEN* และ *UVRAG* (Wu *et al*., 2011) เมื่อตรวจพบการกลายของยีน *BRCA1* แพทย์จะแนะนำให้ควบคุมอาหาร เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หลีกเลี่ยงความอ้วน และหมั่นออกกำลังกายสม่ำเสมอ (Edlich *et al*., 2005) เพื่อลดความเสี่ยงที่จะไปมีผลต่อการกลายของยีนที่เกี่ยวข้องในการพัฒนาการเกิดมะเร็งเต้านมนั่นเอง

การกลายของยีนกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง

มีหลายวิธีที่ใช้ในการรักษามะเร็งไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสี เคมีบำบัด และการผ่าตัด เป็นต้น

ซึ่งวิธีเหล่านี้ต่างก็มีข้อจำกัด ข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันออกไป เช่น การฉายรังสีไปยังเนื้อเยื่อของเนื้องอกหรืออวัยวะใดๆ ก็ตามซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่มีชีวิต รังสีจะทำให้เกิดการตายการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและสรีระวิทยา รวมทั้งเกิดการทำลายดีเอ็นเอของเซลล์เนื้องอกโดยตรง แต่การฉายรังสีจะไม่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น ซึ่งรังสีจะไปทำลายเซลล์ปกติด้วย ดังนั้น จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงขึ้น เช่น เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสี ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลียและมีภูมิคุ้มกันที่ต่ำลง นอกจากนี้ การฉายรังสีไม่ได้ประสบความสำเร็จในทุกราย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น สภาพร่างกายของคนไข้ ลักษณะของมะเร็ง เช่น ความไวต่อรังสี ลักษณะของเซลล์ ระยะของโรค ตำแหน่งที่เป็นมะเร็ง ปัจจุบันพบทางเลือกใหม่ของการรักษามะเร็ง โดยอาศัยความรู้ทางด้านพันธุศาสตร์ นั่นคือการรักษาด้วยยาที่มีเป้าหมาย ที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งโดยตรง โดยการศึกษาการกลายของยีนที่ก่อให้เกิดมะเร็ง นับเป็นพื้นฐานต่อการพัฒนาการรักษานี้ ซึ่งประสบความสำเร็จและสามารถผลิตยารักษาที่รักษามะเร็งชนิดต่างๆ ได้ เช่น ยาที่มีชื่อสามัญว่า Gelfitinib สำหรับรักษาโรคมะเร็งปอด (D'Incecco and Cappuzzo, 2011) ที่มีเป้าหมายอยู่ที่เซลล์มะเร็ง ที่มีการกลายของยีน *EGFR* ที่บริเวณเอ็กซอนที่ 19 และ 21 (Yamamoto *et al*., 2009) ซึ่งถ้าเกิดการกลายบริเวณอื่นของยีนหรือเป็นมะเร็งปอดอันเนื่องจากสาเหตุอื่น ยาชนิดนี้จะใช้ไม่ได้ผล เนื่องจากคุณสมบัติของยาที่เป็นตัวยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตของโปรตีนตัวหนึ่ง ที่ทำหน้าที่เป็น receptor ของ epidermal growth factor ให้กับโปรตีนอีกตัวหนึ่ง ซึ่งเมื่อถูกเติมหมู่ฟอสเฟตที่บริเวณกรดอะมิโน tyrosine แล้ว จะทำงานเพิ่มมากขึ้น และส่งผลให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว การกลายของยีน *EGFR* ที่บริเวณเอ็กซอนที่ 19 และ 21 นี้จะส่งผลให้ receptor ทำงานโดยการเติมหมู่ฟอสเฟตตลอดเวลา โดยไม่จำเป็นต้องมี epidermal growth factor มาจับที่ receptor นี้ Gelfitinib จะสามารถไปยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ผิดปกติของ receptor นี้ได้ โดยไม่ไปทำลายเซลล์ปกติเซลล์อื่นๆ ดังนั้นการเลือกใช้ Gelfitinib จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษามะเร็งปอดในปัจจุบัน (Santarpia *et al*., 2011) อีกตัวอย่างหนึ่งคือ ยาที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myelogenous leukemia (CML) ซึ่งมีสาเหตุมาจาก Philadelphia chromosome (Esan *et al*., 2012) ยาชนิดนี้มีชื่อสามัญว่า Imatinib โดยมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับ Gelfitinib ซึ่งมีเป้าหมายอยู่ที่เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Andolina *et al*., 2012; Saussele and Pfirrmann, 2012) ในการรักษาแพทย์จะเจาะเลือดคนไข้ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อพบว่าคนไข้เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML และมีสาเหตุเกิดจาก Philadelphia chromosome แพทย์จะเลือกยา Imatinib ในการรักษาซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งถูกกำจัดไป ส่งผลให้คนไข้มีอาการที่ดีขึ้นตามลำดับ

สรุป

มะเร็งเป็นความผิดปกติของเซลล์ที่เมื่อมองลึกลงไปจะพบว่า เกิดเนื่องมาจากยีนที่ผิดปกติไป แต่การเกิดมะเร็งไม่ได้มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีนใดยีนหนึ่งเพียงยีนเดียว เซลล์จะต้องมีการสะสมความผิดปกติของยีนต่างๆ ที่สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ยีนก่อมะเร็ง ยีนต้านมะเร็ง และยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอภายในเซลล์ ความผิดปกตินั้นอาจเกิดได้ทั้งรูปแบบการกลายลักษณะต่างๆ หรือการเกิดเอพิเจเนติกส์ ซึ่งในปัจจุบันพบว่าเอพิเจเนติกส์ การเกิด DNA methylation เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็ง สาเหตุของการเกิดมะเร็งอาจเกิดจากการกลายในเซลล์ร่างกายทั่วไป หรืออาจเป็นการ

ถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยเซลล์มีการจำลองดีเอ็นเอที่ผิดปกติในวัฏจักรของเซลล์ หรืออาจเกิดจากการสัมผัสต่อปัจจัยเสี่ยงภายนอก เช่น สารก่อมะเร็ง รังสี เชื้อไวรัส และมีผลกระทบต่อดีเอ็นเอหรือโครโมโซมภายในเซลล์ ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสต่อสารก่อมะเร็งเหล่านี้ ในปัจจุบันได้มีการนำความรู้ทางพันธุศาสตร์มาใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็ง ยกตัวอย่างเช่นการตรวจหาการกลายของยีน *BRCA1* ในมะเร็งเต้านม การกลายของยีน *APC* ในมะเร็งลำไส้ ซึ่งมักจะเป็นการกลายในเซลล์สืบพันธุ์ ทำให้พบประวัติการเกิดมะเร็งซ้ำๆ กับบุคคลในครอบครัวเดียวกัน ข้อดีของการตรวจพบการกลายของยีนเหล่านี้ คือสามารถป้องกันการเป็นมะเร็งได้ในคนที่ยังไม่ได้เป็น แต่พบว่ามีการกลายเกิดขึ้น โดยการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ใช้ชีวิตโดยความไม่ประมาท ซึ่งจะสามารถช่วยให้หลุดพ้นจากการเป็นมะเร็งได้ ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์มีความพยายามที่จะหาเครื่องหมายโมเลกุล เพื่อตรวจหาความผิดปกติของเซลล์ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ทั้งนี้ถ้าสามารถตรวจพบความผิดปกติของยีนหรือดีเอ็นเอที่เป็นเครื่องหมายโมเลกุลนี้ จะช่วยให้แพทย์สามารถตรวจวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วและเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการรักษา นอกจากนี้ความรู้ทางพันธศาสตร์ยังได้พัฒนาอย่างต่อเนื่อง จนในปัจจุบันสามารถผลิตยาเพื่อรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งเต้านม ได้โดยเลือกใช้ยาที่เหมาะสมต่อสาเหตุของการเกิดมะเร็ง ซึ่งจะช่วยให้คนไข้ในกลุ่มนี้มีโอกาสหายจากการเป็นมะเร็ง โดยไม่ต้องทรมานต่อการรักษาด้วยการฉายแสง หรือเคมีบำบัดอีกต่อไป ซึ่งจากตัวอย่างที่ยกมานั้นทำให้เห็นประโยชน์ของการศึกษาทางด้านพันธุศาสตร์ในทางการแพทย์ ซึ่งนักวิทยาศาสตร์กำลังคิดค้นหายาตัวใหม่ๆ ในการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ รวมถึงการรักษาด้วยยีนบำบัด ซึ่งถ้าการศึกษาวิจัยเป็นผลสำเร็จมะเร็งจะไม่ใช่โรคร้ายที่น่ากลัวอีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

โชติกา หยกทองวัฒนา 2554. เอพิเจเนติก-การควบคุมเหนือลำดับดีเอ็นเอ. *Thai J Genet* 4: 71-84.

Andolina, J.R., Neudorf S.M. and Corey, S.J. 2012. How I treat childhood CML. *Blood* 119: 1821–1830.

Bell, M.C., Schmidt-Grimminger, D., Jacobsen, C., Chauhan, S.C., Maher D.M. and Buchwald D.S. 2011. Risk factors for HPV infection among American Indian and White women in the Northern Plains. *Gynecol Oncol* 121: 532–536.

Besic, N., Cernivc, B., de Grève, J., Lokar, K., Krajc, M., Novakovic, S., Zgajnar, J. and Teugels, E 2008. BRCA2 gene mutations in Slovenian male breast cancer patients. *Genet Test* 12: 203–209.

Bhargava, R., Gerald, W.L., Li, A.R., Pan, Q., Lal, P., Ladanyi, M. and Chen, B. 2005. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. *Mod Pathol* 18: 1027–1033.

Bingham, S. 1997. Meat, starch and non-starch polysaccharides, are epidemiological and experimental findings consistent with acquired genetic alterations in sporadic colorectal cancer? *Cancer Lett* 114: 25–34.

Bolt, J., Vo, Q. N., Kim, W.J., McWhorter, A,J., Thomson, J., Hagensee M.E., Friedlander, P., Brown, K.D., and Gilbert, J. 2005. The ATM/p53 pathway is commonly targeted for inactivation in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) by multiple molecular mechanisms. *Oral Oncol* 41: 1013–1020.

Brennan, Garcias-Closas, K.M., Orr, N., Fletcher, O., Jones, M., Ashworth, A., Swerdlow, A., Thorne, H., Riboli, E., Vineis, P., Dorronsoro M., Clavel-Chapelon, F., Panico, S., Onland-Moret, N.C., Tricho poulos D., Kaaks, R., Khaw K.T., Brown R., and Flanagan, J.M. 2012. Intragenic ATM methylation in peripheral blood DNA as a biomarker of breast cancer risk. *Cancer Res* 72: 2304–2313.

Calle, E.E. and Kaaks, R. 2004. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579–591.

Chan, D. S., Lau, R., Aune D., Vieira R., Greenwood, D.C., Kampman, E. and Norat, T. 2011. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 6: e20456.

Chen, J. 2011. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. *Obes Rev* 12: 1063–1070.

Chuang, S.C., La Vecchia, C. and Boffetta, P. 2009. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 286: 9–14.

Cross, S.A. and Lyseng-Williamson, K.A. 2007. Imatinib: in relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs* 67: 2645–2654.

Culp, S.J., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G. Goldstein, L.S. and Beland, F.A. 1998. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[α]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 19: 117–124.

D'Incecco, A. and Cappuzzo, F. 2011. Gefitinib for non-small-cell lung cancer treatment. *Expert Opin Drug Saf* 10: 987–996.

D'Souza, G., Kreimer, A.R., Viscidi R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch W.M., Westra, W.H., and Gillison, M.L. 2007. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944–1956.

Dionigi, G., Bianchi, V., Rovera, F., Boni, L., Annoni, M., Castano, P., Villa, F. and Dionigi, R. 2007. Genetic alteration in hereditary colorectal cancer. *Surg Oncol* 16 Suppl 1: S11–5.

Eaton, D.L. and Gallagher, E.P. 1994. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34: 135–172.

Edlich, R.F., Winters, K. L.and Lin, K.Y. 2005. Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants* 15: 533–545.

Esan, O.A., J. Senft, R. and Wenger, S.L. 2012. Patterns of BCR/ABL Gene rearrangements in chronic myeloid leukemia with complex t(9;22) using fluorescence in situ hybridization (FISH). *J Assoc Genet Technol* 38: 5–7.

Eskenazi, B., Bradman, A. and Castorina, R. 1999. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect* 3: 409–419.

Florenes, V.A., Maelandsmo, G.M., Forus, A., Andreassen, A., Myklebost, O. and Fodstad, O. 1994. MDM2 gene amplification and transcript levels in human sarcomas: relationship to TP53 gene status. *J Natl Cancer Inst* 86: 1297–1302.

Gaylor, D.W., Culp, S.J., Goldstein, L.S. and Beland, F.A. 2000. Cancer risk estimation for mixtures of coal tars and benzo(α) pyrene. *Risk Anal* 20: 81–85.

Goering, W., Kloth, M. and Schulz, W.A. 2012. DNA methylation changes in prostate cancer. *Methods Mol Biol* 863: 47–66.

Goldman, R., Shields, P.G. 2003. Food mutagens. *J Nutr* 133: S965–973.

Gonzalez-Ramirez, I., Garcia-Cuellar C., Sánchez-Pérez, Y. and Granados-García, M. 2011. DNA methylation in oral squamous cell carcinoma: molecular mechanisms and clinical implications. *Oral Dis* 17: 771–778.

Goon, P.K., Stanley, M.A., Ebmeyer, J., Stein strässer, L. Upile, T., Jerjes, W., Bernal-Sprekelsen, M., Görner, M. and Sudhoff, H.H. 2009. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol* 1: 36.

Guihard, S., Jung, A.C. and Noel, G. 2012. High-risk human papilloma virus associated oropharynx squamous cells carcinomas: clinical, biological implications and therapeutical perspectives. *Cancer Radio ther* 16: 34–43.

Haakinson, D.J., Leeds, S.G., Dueck, A.C., Gray, R.J., Wasif, N., Stucky, C.C., North felt, D.W., Apsey, H.A. and Pockaj, B. 2012. The impact of obesity on breast cancer: a retrospective review. *Ann Surg Oncol* 19: 3012–3018.

Hakkak, R., Holley, A.W., Macleod S.L., Simpson, P.M., Fuchs, G.J., Jo, C.H., Kieber-Emmons, T. and Korourian, S. 2005. Obesity promotes 7,12-dimethylbenz(α) anthracene-induced mammary tumor development in female zucker rats. *Breast Cancer Res* 7: R627–633.

Half, E., Bercovich, D. and Rozen, P. 2009. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 4: 22.

Hamilton, J.P. 2011. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis* 29: 130–135.

Hay, T. and Clarke, A.R. 2005. DNA damage hypersensitivity in cells lacking BRCA2: a review of in vitro and in vivo data. *Biochem Soc Trans* 33: 715–717.

Hays, L.E., Zodrow, D.M., Yates, J.E., Deffebach, M.E., Jacoby, D.B., Olson, S.B., Pankow, J.F. and Bagby, G.C. 2008. Cigarette smoke induces genetic instability in airway epithelial cells by suppressing FANCD2 expression. *Br J Cancer* 98: 1653–1661.

Hsieh, Y.H., Hsu, J.L. and Huang, W. 2011. Genomic instability caused by hepatitis B virus: into the hepatoma inferno. *Front*

Biosci 17: 2586–2597.

Huang, L.W., Pan, H.S., Lin, Y.H., Seow, K.M., Chen, H.J. and Hwang, J.L. 2011. P16 methylation is an early event in cervical carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer* 21: 452–456.

Jakszyn, P. and Gonzalez, C.A. 2006. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 12: 4296–4303.

Jass, J.R. 2006. Colorectal cancer: a multi pathway disease. *Crit Rev Oncog* 12: 273–287.

Ji, L., Minna, J.D., and Roth, J.A. 2005. 3p21.3 tumor suppressor cluster: prospects for translational applications. *Future Oncol* 1: 79–92.

Johannsson, O., Loman, N., Möller, T., Krist offersson, U., Borg, A. and Olsson, H. 1999. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Eur J Cancer* 35: 1248–1257.

Joo, J.G., Ladi, S., Nagy, B.Z. and Langmár, Z. 2011. Management of hereditary ovarian cancer. *Orv Hetil* 152: 1596–1608.

Joosen, A.M., Kuhnle, G.G., Aspinall¸ S.M., Barrow, T.M., Lecommandeur, E., Azqueta, A., Collins, A.R. and Bingham, S.A. 2009. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis* 30: 1402–1407.

Klozar, J., Tachezy, R., Rotnáglová E., Koslabová E., Saláková M. and Hamsíková E 2010. Human papillomavirus in head and neck tumors: epidemiological, molecular and clinical aspects. *Wien Med Wochenschr* 160: 305–309.

Kung, C.P., Meckes Jr.D.G., and Raab-Traub, N. 2011. Epstein-Barr virus LMP1 activates EGFR, STAT3, and ERK through effects on PKCdelta. *J Virol* 85: 4399–4408.

Lee, B.M., Jang, J.J. and Kim, H.S. 1998. Benzo[a]pyrene diol-epoxide-I-DNA and oxidative DNA adducts associated with gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 125: 61–68.

Lee, B.M., Kwack, S.J. and Kim, H.S. 2005. Age-related changes in oxidative DNA damage and benzo(a)pyrene diolepoxide-I (BPDE-I)-DNA adduct levels in human stomach. *J Toxicol Environ Health* 68: 1599–1610.

Lescaille, G., Descroix, V. and Azérad, J. 2011. [Papillomavirus and head and neck cancer]. R*ev Stomatol Chir Maxillofac* 112: 160–163.

Lu, F. and Zhang, H.T. 2011. DNA methylation and nonsmall cell lung cancer. *Anat Rec (Hoboken)* 294: 1787–1795.

Martin-Subero, J.I. 2012. How epigenomics brings phenotype into being. *Pediatr Endocrinol Rev 9 Suppl* 1: 506–510.

Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H. and Forastiere, A.A. 2010. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 11: 781–789.

Mascolo, M., Siano M., Ilardi, G., Russo, D., Merolla, F., De Rosa, G. and Staibano, S.

2012. Epigenetic disregulation in oral cancer. *Int J Mol Sci* 13: 2331–2353.

Menendez, P., Villarejo, P., Padilla, D., Menéndez, J.M. and Rodríguez Montes, J.A. 2012. Epigenetics and colorectal cancer. *Cir Esp* 90: 277–283.

Miki, D., Ochi, H., Hayes, C.N., Aikata, H. and Chayama, K. 2012. Hepatocellular carci noma: Towards personalized medicine. *Cancer Sci* 103: 846–850.

Minami, M. and Okanoue, T. 2007. Manage ment of HBV infection in Japan. *Hepatol Res* 37: S79–82.

Mirchev, M.B., Kahl, P., Friedrichs, N., Kotzev, I.A. and Buettner, R. 2010. DNA methylation in patients with colorectal cancer--correlation with some clinical and morphological features and with local tumour invasion. *Folia Med (Plovdiv)* 52: 22–30.

Mondello, C., Smirnova A., and Giulotto, E. 2010. Gene amplification, radiation sensitivity and DNA double-strand breaks. *Mutat Res* 704: 29–37.

Munoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K.V., Snijders, P.J. and Meijer, C.J. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518–527.

Mutirangura, A. 2001. Serum/plasma viral DNA: mechanisms and diagnostic applications to nasopharyngeal and cervical carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 945: 59–67.

O'Donovan, P.J. and Livingston D.M. 2010. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis* 31: 961–967.

Paz-Filho, G., Lim, E.L., Wong, M.L. and Licinio, J. 2011. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci* 16: 1634–1650.

Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F. and Zwahlen, M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371: 569–578.

Safar, A.M., Spencer H., Su, X., Cooney, C.A., Shwaiki, A. and Fan, C.Y. 2007. Promoter hypermethylation for molecular nodal staging in non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 131: 936–941.

Santarpia, M., Altavilla, G., Salazar, M.F., Magri, I., Pettineo, G., Benecchi, S. and Rosell, R. 2011. Tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer: finding patients who will be responsive. *Expert Rev Respir Med* 5: 413–424.

Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H.W., Killackey, M., Kulasingam, S.L. Cain, J., Garcia, F.A., Moriarty, A.T., Waxman, A.G., Wilbur, D.C., Wentzensen, N., Downs, L.S.Jr., Spitzer, M., Moscicki, A.B., Franco, E.L., Stoler, M.H., Schiffman, M., Castle, P.E. and Myers, E.R. 2012. American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology

screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 137: 516–542.

Saussele, S. and Pfirrmann M. 2012. Clinical trials in chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 7:109–115.

Senda, T., Iizuka-Kogo A., Onouchi, T. and Shimomura, A. 2007. Adenomatous poly posis coli (APC) plays multiple roles in the intestinal and colorectal epithelia. *Med Mol Morphol* 40: 68–81.

Seshacharyulu, P., Ponnusamy, M.P., Haridas, D., Jain, M., Ganti, A.K. and Batra, S.K. 2012. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 16: 15–31.

Shulman, LP. 2010. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA1, Lynch syndrom, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 37: 109–133.

Spandidos, D.A., Dokianakis D.N., Kallergi, G. and Aggelakis, E. 2000. Molecular basis of gynecological cancer. *Ann N Y Acad Sci* 900: 56–64.

Sriuranpong, V., Chantranuwat C., Huapai, N., Chalermchai, T., Leungtaweeboon, K., Lertsanguansinchai, P., Voravud, N. and Mutirangura, A. 2006. High frequency of mutation of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma in Thailand. *Cancer Lett* 239: 292–297.

Strohle, A., Maike W.,and Hahn, A. 2007. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm* 30: 25–32.

Sudoyo, A.W. and Hardi, F. 2011. Cytogenetics in solid tumors: lessons from the Philadelphia Chromosome. *Acta Med Indones* 43: 68–73.

Sutandyo, N. 2010. Nutritional carcinogenesis. *Acta Med Indones* 42: 36–42.

Tan, Y.J. 2011. Hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma. W*orld J Gastroenterol* 17: 4853–4857.

Tannenbaum, S.R., Wishnok J.S., and Leaf, C.D. 1991. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 53: 247S–250S.

Toden, S., Bird, A.R., Topping, D.L. and Conlon, M.A. 2007. High red meat diets induce greater numbers of colonic DNA double-strand breaks than white meat in rats: attenuation by high-amylose maize starch. *Carcinogenesis* 28: 2355–2362.

Tommasino, M., Accardi, R., Caldeira, S., Dong, W., Malanchi, I., Smet, A. and Zehbe, I. 2003. The role of TP53 in Cervical carcinogenesis. *Hum Mutat* 21: 307–312.

Wakisaka, N. and Pagano, J.S. 2003. Epstein-Barr virus induces invasion and metastasis factors. *Anticancer Res* 23: 2133–2138.

Wang, F., Fang, Q., Ge, Z., Yu, N., Xu, S. and Fan, X. 2011. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Mol Biol Rep* 39: 2109–2118.

Webster, L.R., McKenzie, G.H., and Moriarty, H.T. 2002. Organophosphate-based pesti cides and genetic damage implicated in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 133: 112–117.

Whiteside, M.A., Siegel E.M. and Unger, E.R. 2008. Human papillomavirus and molecular considerations for cancer risk. *Cancer* 113: 2981–2994.

Wild, C.P. and Turner, P.C. 2002. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis* 17: 471–481.

Wu, T., Li, Y., Gong, L., Lu, J.G., Du, X.L., Zhang, W.D., He, X.L. and Wang, J.Q. 2011. Multi-step process of human breast carcinogenesis: a role for BRCA1, BECN1, CCND1, PTEN and UVRAG. *Mol Med Report* 5: 305–312.

Yamamoto, H., Toyooka S. and Mitsudomi, T. 2009. Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 63: 315–321.

Yang, X., He, Z., Xin, B. and Cao, L. 2000. LMP1 of Epstein-Barr virus suppresses cellular senescence associated with the inhibition of p16INK4a expression. *Oncogene* 19: 2002–2013.

Zandonai, A.P., Sonobe, H.M. and Sawada, N.O. 2012. The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption. *Rev Esc Enferm USP* 46: 234–239.

Zang, J.J., Xie, F., Xu, J.F., Qin, Y.Y., Shen, R.X., Yang, J.M. and He, J. 2011. P16 gene hypermethylation and hepatocellular carci noma: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 17: 3043–3048.

Zhao, Y.F., Shen, S.P., Geng, H., Jiang, J.Y,. Guo, J.G. and Xie, L.P. 2010. Methylation and expression of gene p16INK4a and RB in breast carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 39: 377–381.