

สรีรวิทยาของมะเร็ง: ทศนมิติมุมมองผ่านศตวรรษที่ 21

วิยะดา ปัญจรัก^{1,2}

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

¹กลุ่มวิจัยโรคมะเร็งแบบองค์รวม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²มหาวิทยาลัยขอนแก่น, กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม

Physiology of Cancer: Prospective Aspects Beyond the 21st Century

Wiyada Punjaruk^{1,2}

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

¹Comprehensive cancer research group (CCRG), Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

มะเร็งเป็นโรคที่มีความรุนแรงและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญทั่วโลก กระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) เป็นกระบวนการที่มีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง ทำให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic alteration) ในระดับเซลล์ จนกระทั่งเซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งเซลล์ปกติจะมีกระบวนการควบคุมการเจริญเติบโต เพื่อควบคุมให้ปริมาณเซลล์มีสัดส่วนที่ปกติ โดยควบคุมผ่านกระบวนการเจริญเติบโต (proliferation) การพัฒนาให้มีความจำเพาะของเซลล์ (differentiation) และการเข้าสู่ชราหรือการเข้าสู่ความตายของเซลล์ (senescence and apoptosis) ซึ่งทั้งสามกระบวนการจะมีการควบคุมให้มีสัดส่วนของเซลล์ในแต่ละกระบวนการให้เหมาะสม แต่หากมีปัจจัยใดก็ตามทำให้กระบวนการทั้งสามมีความผิดปกติไปจะทำให้เซลล์นั้นกลายเป็นมะเร็ง ซึ่งทฤษฎีเกี่ยวกับการเกิดมะเร็งมี 2 ทฤษฎีคือ cancer stem cell model และ clonal evolution model ปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนถึงการมีอยู่ของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ซึ่งพบในมะเร็งหลายๆ ชนิด และเชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (tumor relapse) การแพร่กระจาย (distant metastasis) และทำให้เกิดการดื้อยา (multidrug resistance) ดังนั้นในการรักษาจึงมุ่งเน้นในการกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง มีการรักษาที่มุ่งเป้า (targeted therapy) มากขึ้น เพื่อจำเพาะในการกำจัดเฉพาะเซลล์มะเร็ง และให้มีผลกระทบต่อเซลล์ปกติน้อย ในยุคศตวรรษหน้านี้ แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งมีแนวโน้มเป็น personalized oncology เป็นลักษณะที่ต้องมีการวิเคราะห์พิจารณาการรักษาผู้ป่วยแต่ละคนให้ได้รับยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยรายนั้นๆ มากกว่าการรักษาด้วยยาชนิดเดียวกันแก่ผู้ป่วยทุกคนที่เป็นโรคเดียวกัน เนื่องจากมะเร็งแต่ละชนิดมีลักษณะการแปรผันทางด้านพันธุกรรมที่แตกต่างกัน มีสาเหตุการเกิดแตกต่างกัน ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเดียวกันมีความรุนแรงของ

Cancer is an aggressive disease and is the major cause of death worldwide. There are several factors involving in carcinogenesis and these factors cause cellular genetic alteration. Consequently, normal cells with genetic alteration transform to cancer cells. Normal cells have strict regulation of growth to preserve appropriate proportion of cells. There are 3 processes influencing on the proportion of cells (proliferation, differentiation, senescence and apoptosis). If there is any factors disturbing these 3 processes causing abnormal growth, cancer is occurred. There are 2 theories proposed to explain carcinogenesis (cancer stem cell model and clonal evolution model). Presently, many evidence support the existence of cancer stem cells discovered in many types of cancer. Cancer stem cells are believed to cause tumor relapse, distant metastasis and multidrug resistance. Hence, cancer therapy focuses on targeting cancer stem cell population with targeted therapy to specifically get rid of only cancer cells and have less toxic effects to normal cells. In the next century, the trend of cancer treatment is personalised oncology, which evaluates the characteristics of individual cancer patients to receive the most appropriate drugs with less toxicity rather than one drug for all patients who have similar malignant disease. Due to the fact that each cancer type has variation of genetic alteration and patients have different causes of carcinogenesis. Consequently, patients with similar cancer type have different levels of disease aggressiveness and different levels of drug response. Prognostic biomarkers and

โรคที่แตกต่างกันและตอบสนองต่อยาไม่เหมือนกันในการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งแบบ personalized medicine จะใช้ prognostic biomarkers และ genetic test เข้ามาช่วยในการดูแลรักษาผู้ป่วย

genetic test are used to indicate appropriate treatment for cancer patients with personalised medicine.

สรินครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 175-183. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (2): 175-183.

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่มีความรุนแรง สามารถแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ ได้และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญทั่วโลก¹ ในช่วงที่ผ่านมา พบว่า อัตราการเกิดมะเร็งพบมากในวัยผู้สูงอายุ ปัจจุบันมนุษย์มีอายุยืนยาวมากขึ้น ทำให้มีโอกาสมากขึ้นในการสัมผัสสารก่อมะเร็งต่างๆ (carcinogens) และมีการสะสมการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม (acquired genetic mutation) ในระยะเวลานานมากพอจนทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งในช่วงชีวิตที่มนุษย์มีอายุยืนยาวขึ้น² แต่ปัจจุบันพบว่า แนวโน้มอัตราการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เริ่มพบมากขึ้นในคนอายุน้อยลง³ ขณะนี้ยังไม่มีกรอบอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดปรากฏการณ์นี้ เพียงแต่คาดว่า น่าจะเกิดจากการสัมผัสสารก่อมะเร็งต่างๆ มากขึ้นในชีวิตประจำวัน มีการใช้ชีวิตที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากขึ้น บริโภคอาหารที่มีการปรับแต่งทางพันธุกรรมหรือผ่านกระบวนการต่างๆ มากมาย เป็นต้น^{4,5} มีการประมาณการณ์อย่างคร่าวๆ เกี่ยวกับสาเหตุของมะเร็งต่างๆ ว่า ร้อยละ 5 เกิดจากการติดเชื้อไวรัสบางชนิด ร้อยละ 5 เกิดจากการได้รับรังสี อีก ร้อยละ 90 เกิดจากสารเคมีต่างๆ โดยร้อยละ 30 ของสาเหตุที่เกิดจากสารเคมี คือ สาร tobacco ที่พบในบุหรี่ ส่วนที่เหลือเป็นสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับอาหารลักษณะการใช้ชีวิตประจำวันและสิ่งแวดล้อม⁶ ปัจจุบันมีการลงทะเบียนสารเคมีมากกว่า 6 ล้าน ชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง จากการรายงานผลของทั้ง 3 หน่วยงาน คือ the International Agency of Research on Cancer (IARC), the United States Environmental Protection Agency (EPA) และ the United States National Toxicology Program's Report on Carcinogens (RoC) พบว่า มีสารเคมีมากกว่า 100 ชนิด ที่เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ นอกจากสารก่อมะเร็งแล้วยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย แล้วทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์ที่ก่อให้เกิดมะเร็งขึ้น ซึ่งจะต้องเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับกลไกที่ทำให้เกิดการกระตุ้น (activate) จินมะเร็ง (oncogene) และเกี่ยวกับการยับยั้ง (inactivate) จินต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) แล้วส่งผลให้เกิดการเสียสมดุลของภาวะธำรงดุลในการควบคุมปริมาณเซลล์ การเข้าสู่วัยชราของเซลล์ และการตายของเซลล์เกิดขึ้น ส่งผลให้มีการเจริญเติบโตของเซลล์ผิดปกติกลายเป็นมะเร็ง^{7,8} ปัจจุบันมีการศึกษาพบปัจจัยและกลไกต่างๆ มากมายที่เกี่ยวข้องในกระบวนการก่อมะเร็ง

(carcinogenesis) ดังจะได้กล่าวไว้ในบทความนี้ รวมถึงทัศนมิติเกี่ยวกับมะเร็งผ่านศตวรรษที่ 21 ในแง่ของการรักษาที่มุ่งเป้ามากขึ้นเป็นลักษณะ personalized oncology

สรีรวิทยาของเซลล์ปกติ

ในร่างกายของมนุษย์ประกอบไปด้วยเซลล์ต่างๆ มากมาย หลายล้านเซลล์และเซลล์แต่ละชนิดมีหน้าที่ที่จำเพาะแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับว่าเซลล์นั้นไปประกอบเป็นเนื้อเยื่อชนิดใด และรวมเป็นอวัยวะใด เซลล์เหล่านั้นก็จะมีหน้าที่ที่จำเพาะแตกต่างกันออกไป หน้าที่ทางสรีรวิทยาของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelia) คือ การขนส่งไอออน (ions) สารอาหาร (nutrients) และของเหลวต่างๆ (fluid) ทั้งในทิศทางการดูดซึม (absorption) และการหลั่ง (secretion) ซึ่งเซลล์เยื่อบุผิวนี้นี้มักจะเป็นต้นกำเนิดของมะเร็งหลายๆ ชนิด เมื่อมีความผิดปกติเกี่ยวกับขนาดของเซลล์ โครงสร้างของเซลล์ ตลอดจนความผิดปกติทางพันธุกรรม หากมีความผิดปกติทางด้านพันธุกรรมสะสมมาก (accumulated mutation) จะทำให้เซลล์เหล่านั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด^{9,10}

เซลล์ปกติในร่างกายมนุษย์ จะมีกลไกในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ (normal growth regulation) การเปลี่ยนสภาพให้มีลักษณะจำเพาะของเซลล์ (differentiation) รวมถึงการควบคุมการแบ่งตัวเจริญเติบโตของเซลล์ (proliferation) การเข้าสู่วัยชรา (senescence) หรือการตายของเซลล์ (apoptosis) ให้มีสัดส่วนที่เหมาะสมไม่ให้เกิดความผิดปกติ เพื่อให้ปริมาณเซลล์ในร่างกายมนุษย์มีปริมาณที่ปกติ แต่หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมปริมาณของเซลล์ดังกล่าวไปข้างต้นแล้วจะทำให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้น โดยปกติแล้ว การเกิด proliferation มักจะเกิดในเนื้อเยื่อที่ต้องการทดแทนเซลล์ที่ตายไป โดยเชื่อว่าจะต้องมีเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) เป็นต้นกำเนิดในการแบ่งตัวแบบไม่สมมาตร (asymmetrical division) คือ แบ่งตัวแล้วได้ stem cells เหมือนเดิม และแบ่งตัวแล้วได้เซลล์บรรพบุรุษ (progenitor cells) ซึ่งมีความเป็น stem cells ลดลงแล้วมี differentiation จนได้เซลล์ที่มีลักษณะความจำเพาะมากที่สุดสำหรับการทำงานที่จำเพาะในแต่ละเนื้อเยื่อ โดยเซลล์เหล่านี้จะไม่มีคุณสมบัติของ stem cells และไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้อีก¹¹ อย่างไรก็ตาม

ในการควบคุมปริมาณเซลล์ในร่างกายไม่ได้ขึ้นอยู่กับกระบวนการ proliferation ของเซลล์เพียงอย่างเดียว ยังขึ้นอยู่กับกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ด้วย ซึ่งเป็นการควบคุมปริมาณเซลล์ไม่ให้มีมากเกินไป ดังนั้น ทั้งกระบวนการ proliferation และ apoptosis จะต้องมีความสมดุลกันเพื่อรักษาปริมาณเซลล์ให้มีจำนวนปกติ

ในการแบ่งตัวของเซลล์ เซลล์จะเข้าสู่วัฏจักรการแบ่งตัวของเซลล์ (cell cycle) ประกอบไปด้วย phases ต่างๆ ดังนี้ G_1 , S, G_2 และ M phase ในระยะที่มีการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) จะพบในระยะ S (synthesis) phase ส่วนการอัดแน่นของโครโมโซมและการแบ่งเซลล์ (cell division หรือ cytokinesis) จะพบในระยะ M phase (mitosis) ซึ่ง S และ M phase จะถูกคั่นด้วย G_1 phase เป็นระยะที่มีการเจริญเติบโตของเซลล์ ซึ่งการเคลื่อนของเซลล์จากระยะ M เข้าสู่ระยะ S เป็นจุดที่มีกลไกการควบคุมอย่างเข้มงวด (critical control point) ส่วนระยะที่คั่นระหว่าง S กับ M phase คือ G_2 phase เป็นอีกระยะที่มีความสำคัญในการควบคุมคุณภาพของดีเอ็นเอ มีการอ่านตรวจสอบรหัส (proofreading) ของดีเอ็นเอ ซึ่งจะต้องมีความถูกต้องก่อนที่จะผ่านเข้าไปยังระยะที่มีการแบ่งตัวต่อไป คือ M phase ส่วนระยะ G_0 เป็นระยะพักของเซลล์ (quiescence) ซึ่งเซลล์จะออกจาก cell cycle เนื่องจากเซลล์ไม่มีสัญญาณกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth-promotion signals หรือ prodifferentiation signals) โดยระยะ G_1 , G_2 และ S เรียกระยะทั้ง 3 นี้ว่า ระยะ interphase ซึ่งใช้เวลาเกือบทั้งหมดของ cell cycle ส่วนระยะ M คือ mitosis ซึ่งจะใช้เวลาเพียง 1-24 ชั่วโมงของ cell cycle เท่านั้นเอง ซึ่งระยะ mitosis ประกอบไปด้วย prophase, metaphase, anaphase และ telophase โดยระยะ prophase ซึ่งเป็นระยะเริ่มต้นของ mitosis โครโมโซมจะมีการอัดแน่นเป็นแท่งและมีการสร้าง bipolar mitotic spindle ส่วนระยะ metaphase เป็นระยะที่แท่งโครโมโซมมาเรียงกันอยู่ตรงกลางเซลล์พร้อมที่จะถูกดึงแยกกันออกไป เมื่อ sister chromatids ถูกดึงแยกออกจากกันไปยังฝั่งตรงข้าม จะเข้าสู่ระยะ anaphase ต่อมาจะมีการสร้างเยื่อหุ้มนิวเคลียสล้อมรอบโครโมโซมแล้ว จะเริ่มมีการคลายตัวของโครโมโซมระยะนี้เรียกว่า telophase ต่อมาเมื่อเซลล์เข้าสู่ระยะ cytokinesis จะเป็นระยะที่มีการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์มาล้อมรอบเกิดเป็น 2 daughter cells ซึ่งจะมีลักษณะเหมือนกันทุกประการ^{12, 13} (รูปที่ 1)

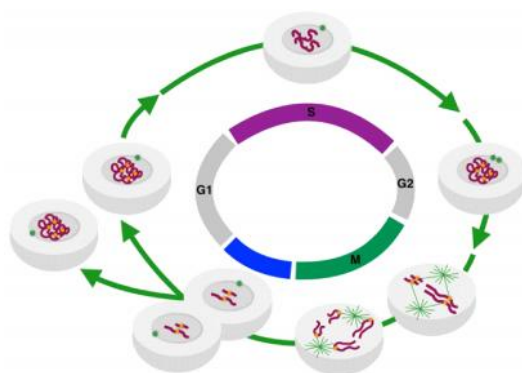
ในการควบคุม cell cycle สามารถแบ่งออกได้เป็นการควบคุมเพื่อให้ cell cycle ดำเนินไปตามลำดับและการควบคุมจากภายนอก (extracellular signals) ที่จะกระตุ้นหรือยับยั้ง cell cycle¹⁵⁻¹⁷ (รูปที่ 2)

1. Cyclin and cyclin dependent kinases (CDKs)

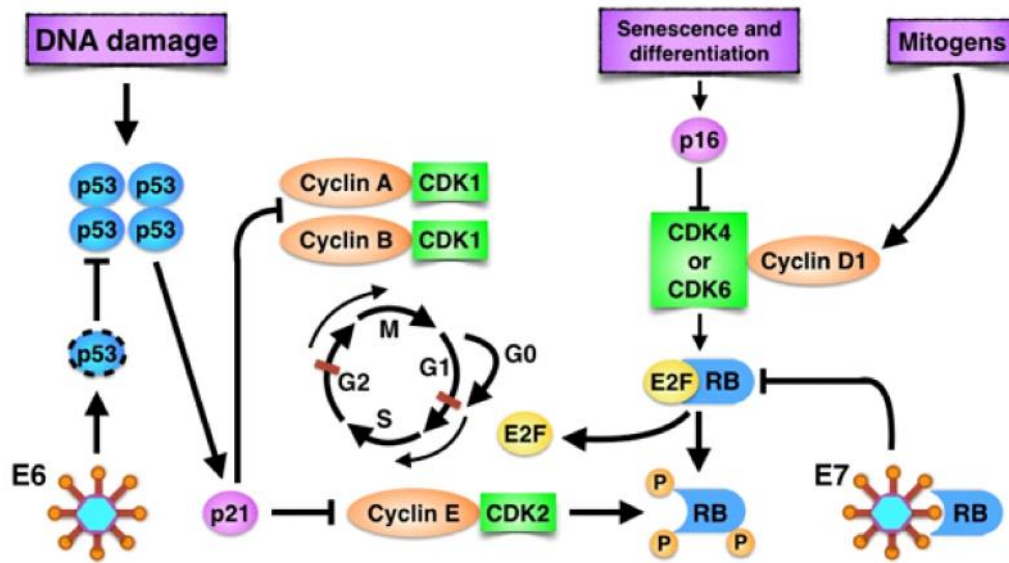
เหตุการณ์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นได้อย่างเป็นปกติในแต่ละรอบของ cell cycle นั้น ขึ้นอยู่กับการทำงานของโปรตีนจำเพาะ (specific protein) ซึ่งจะต้องถูกสร้างและกระตุ้นให้ถูกเวลา โดย CDKs จะทำหน้าที่ในการเปิดหรือปิดการทำงานของ specific proteins ให้ถูกต้องเหมาะสมตามเวลาโดยการ phosphorylation การเข้าสู่ระยะต่างๆ ของ cell cycle จะถูกควบคุมโดยโปรตีน cyclins ทำงานร่วมกับ CDKs ซึ่งมีการจับกันอย่างจำเพาะเกิดเป็น cyclin-CDKs complex ที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละระยะของ cell cycle (รูปที่ 3) ทำหน้าที่ในการควบคุมการดำเนินเข้าสู่ระยะต่างๆ ของเซลล์ cyclin D เป็นตัวแรกที่ถูกสร้างขึ้นมาแล้วจับกับ CDKs 4/6 ทำหน้าที่ควบคุมการดำเนินของเซลล์ในระยะ G_1 ซึ่ง cyclin D มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแสดงออก (expression) ของ cyclin E ซึ่งจับกับ CDKs 2 ทำหน้าที่ในการควบคุมให้เซลล์เปลี่ยนผ่านจากระยะ G_1 ไปสู่ระยะ S ส่วน cyclin A จับกับ CDKs 2 มีบทบาทสำคัญในการทำให้เซลล์ผ่านระยะ S และ cyclin A และ B ที่จับกับ CDKs 1 ทำหน้าที่ในการควบคุมให้เซลล์ผ่านระยะ G_2 เพื่อให้เข้าสู่ระยะ M ต่อไป

2. Cell cycle regulation (G_1 , G_2 and Mitotic checkpoint)

G_1 checkpoint เป็นการตรวจสอบความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damage) เพื่อป้องกันไม่ให้ดีเอ็นเอที่เสียหายเกิดการถ่ายแบบ (replication) ในระยะ G_1 จะมีซับสเตรต (substrate) ที่สำคัญคือ โปรตีน Retinoblastoma (RB protein) ซึ่งเป็นตัวควบคุมการผ่านของเซลล์จากระยะ G_1 เข้าสู่ระยะ S โดย RB protein ทำหน้าที่ในการควบคุม



รูปที่ 1 Cell cycle วัฏจักรของเซลล์ ประกอบไปด้วย ระยะ G_1 เป็นระยะที่เซลล์เตรียมพร้อมที่จะเข้าสู่การสังเคราะห์ดีเอ็นเอ ระยะ S เป็นระยะที่เกิดการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ระยะ G_2 เป็นระยะที่เซลล์เตรียมพร้อมจะเข้าสู่การแบ่งตัว ส่วนระยะ M เป็นระยะที่เซลล์มีการแบ่งตัว (ตัดแปลง)¹⁴



รูปที่ 2 The pattern of cyclin-cdk activity during the cell cycle and the cell cycle checkpoints (G1, G2 and M) (ดัดแปลง)¹⁸

การทำงานของ transcription factor E2F และ histone deacetylases (HDACs) ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของจีน เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับระยะ S ซึ่งการจับเป็น trimeric complex ของ RB protein กับ HDAC และ E2F ทำหน้าที่ในการถอดรหัส (transcription) ทำให้ cell cycle ดำเนินไปได้ โดยจะเกี่ยวข้องในการควบคุมจีน cyclin E, cyclin A และ CDK 2 สำหรับ G2 checkpoint ทำหน้าที่ในการยับยั้งการเข้าสู่ระยะ M ในเซลล์ที่มีความเสียหายของดีเอ็นเอจากระยะที่ผ่านมาหรือเซลล์ที่ผ่านระยะ S อย่างไม่สมบูรณ์ โดย checkpoint kinase ที่สำคัญในระยนี้คือ Cdc25 tyrosine phosphatase ทำหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของ CDK โดย Cdc25s ชนิด B และ C เป็นสิ่งสำคัญสำหรับการดำเนินของเซลล์จากระยะ G2 เข้าสู่ระยะ M เมื่อมีการกระตุ้น G2 checkpoint เกิดขึ้นจะทำให้มีการยับยั้งของ Cdc25s โดย Chk 1/2 ส่วน mitotic checkpoint (M checkpoint) เป็นการตรวจเช็คในระย M ถึงการแบ่งแยกโครโมโซมที่ถูกต้องในช่วงการเกิด mitosis ซึ่งจะต้องได้โครโมโซม 2 ชุดที่มีลักษณะเหมือนกัน หากมีการแบ่งแยกโครโมโซมไม่สมบูรณ์ในระย anaphase จะทำให้เกิดการยับยั้ง anaphase-promoting complex ซึ่งเกี่ยวข้องกับ checkpoint protein หลายตัว

3. Cdk inhibitors ตัวยับยั้งที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของ cyclin-cdk คือ p16^{ink4a} (INK) family (p16^{ink4a}, p15^{ink4b}, p18^{ink4c} และ p19^{ink4d}) และ p21 (Cip/Kip) family (p21^{cip1}, p27^{kip1} และ p57^{kip2}) โดยที่ INK protein จะจับกับ CDK 4/6 ทำให้เกิดการรบกวนการจับของ CDK 4/6 กับ

cyclin D ส่วนตัวยับยั้ง p21 เข้าจับกับทั้ง cyclin ตัวหลัก คือ cyclin E และ CDKs ที่เกี่ยวข้อง คือ CDK 2 ทำให้เกิดการขัดขวางการจับที่บริเวณ ATP (ATP-binding site) ทำให้ยับยั้งการทำงานของ kinase

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของเซลล์มะเร็ง

คุณลักษณะเด่นของเซลล์มะเร็ง (Hallmarks) คือ 1. สามารถรักษาสัญญาณการเจริญเติบโตไว้ตลอด (sustaining proliferative signaling) 2. สามารถหลบเลี่ยงการยับยั้งการเจริญเติบโต (evading growth suppressors) 3. สามารถต้านทานการเกิดเซลล์ตาย (resisting cell apoptosis) 4. สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ที่เป็นอมตะ (enabling replicative immortality) 5. สามารถกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดใหม่ (inducing angiogenesis) 6. สามารถลุกลามและกระจายไปอวัยวะอื่นๆ (activating invasion and metastasis) 7. กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (tumor-promoting inflammation) 8. มีความไม่มั่นคงและการกลายพันธุ์ทางด้านจีโนม (genome instability and mutation) ปัจจุบันมีการเพิ่มคุณลักษณะเด่นของเซลล์มะเร็งเข้าไปอีก 2 ประการ คือ 1. การกำหนดโปรแกรมใหม่สำหรับเมแทบอลิซึมของพลังงานภายในเซลล์ (reprogramming energy metabolism) 2. การหลีกเลี่ยงการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกัน (evading immune destruction)¹⁹ ดังนั้น หากเซลล์ใดมีคุณสมบัติดัง 10 ประการที่กล่าวมาแล้วนั้น จัดว่าเป็นเซลล์มะเร็ง (รูปที่ 3)

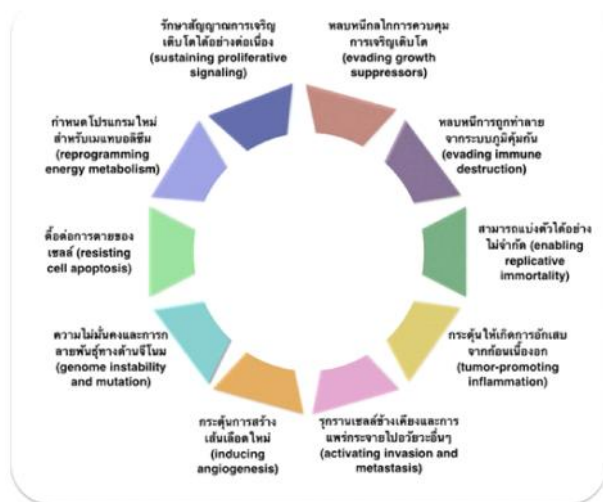
เซลล์มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากการที่เซลล์ปกติมีการเปลี่ยนแปลง (transformation) กลายเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็นมะเร็ง โดยมีคุณสมบัติพื้นฐาน คือ มีการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ (unregulated cell growth) มีการเบียดเบียนเซลล์ข้างเคียง (invasion of adjacent organs) และการกระจายไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป (metastasis to far organs) ซึ่งเซลล์พื้นฐานในร่างกายมนุษย์มีอยู่ 4 ประเภท คือ epithelial cells, muscle cells, nervous cells และ connective cells ซึ่งเมื่อเซลล์เหล่านี้มีความผิดปกติและกลายเป็นมะเร็ง จะทำให้เกิดเป็นมะเร็งชนิดที่แตกต่างกันออกไป และมีคุณลักษณะที่ต่างกันไป และส่งผลไปถึงวิธีการรักษาที่แตกต่างกันออกไปด้วย หากเซลล์มะเร็งมีต้นกำเนิดมาจาก epithelial cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่เรียงตัวกันอยู่ในช่องต่างๆ หรืออวัยวะที่เป็นท่อกลวง เมื่อเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง เรียกว่า carcinoma ส่วนเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจากต่อมต่างๆ (glandular cells) เรียกว่า adenocarcinoma และเซลล์มะเร็งที่เกิดจากเนื้อเยื่อที่พัฒนามาจากชั้น mesoderm เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก กระดูกอ่อน เป็นต้น เรียกว่า sarcoma^{20,21}

มะเร็งเชื่อว่าเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในระดับเซลล์ (genetic diseases at cellular levels) เนื่องจากสารก่อมะเร็ง (carcinogens) ทั้งหมด มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับดีเอ็นเอ (alterations of DNA) หรือ เกิดการกลายพันธุ์ (genetic mutation) ซึ่งความผิดปกติที่เกิดขึ้นมีตั้งแต่ระดับความผิดปกติที่เพียงหนึ่งจุด (point mutation) ของหนึ่งลำดับคู่เบส (single base pair) ไปจนถึงการเปลี่ยนแปลงระดับโครโมโซม (chromosomal alterations) เช่น deletions และ chromosomal translocations ซึ่งการกลายพันธุ์ที่จะเกิดขึ้น

ต้องใช้เวลาในการสะสมการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation accumulation) โดยมีกระบวนการเกิดหลายขั้นตอน (multi-step process)^{21,22} ในปัจจุบันพบว่า อัตราการเกิดมะเร็งเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากปัจจุบันคนมีอายุยืนยาวมากขึ้น ทำให้ดีเอ็นเอมีโอกาสเกิด mutation accumulation มากขึ้น เพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การผิดปกติในระดับพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งนั้น เกิดขึ้นในระดับเซลล์ร่างกาย (somatic cells) ซึ่งไม่อาจจะถ่ายทอดไปยังรุ่นลูกได้ แต่จะมีการถ่ายทอดให้กับเซลล์ที่แบ่งตัวเท่านั้น (daughter cells) การเกิด genetic mutation นั้นเกิดขึ้นเนื่องจากมีความผิดปกติของกลไกการตรวจสอบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (defense mechanism of DNA repair) ซึ่งหากกลไกการตรวจสอบผิดปกติ จะทำให้ดีเอ็นเอที่มีความผิดปกติสามารถเข้าสู่วงจรการแบ่งตัวของเซลล์ และถ่ายทอดความผิดปกติในระดับดีเอ็นเอต่อไปยัง daughter cells และเมื่อมีการเกิด genetic mutation สะสมเกิดขึ้นมากจนกระทั่งทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ (cell transformation)^{23,24}

มีกระบวนการที่สำคัญอยู่ 3 กระบวนการที่มีความเกี่ยวข้องกับปริมาณทั้งหมดของเซลล์ คือ กระบวนการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell proliferation) กระบวนการเข้าสู่ความตายของเซลล์ (programmed cell death) และกระบวนการเปลี่ยนเป็นเซลล์ที่มีความจำเพาะมากขึ้น (cell differentiation) ดังนั้น หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นในกระบวนการเหล่านี้ คือ cell proliferation, cell apoptosis และ cell differentiation จะส่งผลให้ปริมาณของเซลล์ผิดปกติไปทำให้กลายเป็นมะเร็ง ซึ่งปกติร่างกายจะมีกลไกในการควบคุมปริมาณของเซลล์ให้อยู่ในขนาดปกติ ซึ่งจีนปกติที่จะถูกกระตุ้นให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) จนกลายเป็นจีนก่อมะเร็ง (oncogene) ได้นั้น เรียกว่า proto-oncogenes ดังนั้น ในเซลล์ปกติทั่วไป จะมีจีนที่พร้อมจะถูกกระตุ้นให้กลายเป็น oncogene อยู่แล้ว^{25,26}

จีนในร่างกายมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) หากมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้น มีอยู่ 2 ชนิด คือ oncogenes และ tumor suppressor genes โดย oncogene จะเป็นจีนปกติที่มีการกลายพันธุ์แล้วทำให้จีนนี้สร้างผลิตภัณฑ์โปรตีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างก้อนมะเร็งได้ (tumor formation) เช่น oncogene บางชนิดสามารถสร้าง growth factors ได้ เช่น platelet-derived growth factor (PDGF) ซึ่งสามารถกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติได้ หรือ oncogene บางชนิดสามารถสร้าง growth factor receptor ที่มีความสามารถในการทำหน้าที่เอง โดยไม่ต้องการ growth factors ใดๆ มากระตุ้น ซึ่ง oncogene จะเป็นจีนที่เป็นจีนเด่น (dominant) ซึ่งหากมีการกลายพันธุ์ของจีนเกิดเป็น oncogene เพียง allele เดียวก็จะสามารถทำให้



รูปที่ 3 Hallmarks of cancer (ดัดแปลง²⁹)

เกิดความผิดปกติได้^{7,8,27} ส่วน Tumor suppressor gene เป็นยีนที่มีการผลิตโปรตีนที่มีหน้าที่ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth) และยับยั้งการเกิดก้อนมะเร็ง หากมีการเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นในยีนนี้จะทำให้เซลล์มีการขาดการยับยั้งการเจริญเติบโตมีผลทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติไป การกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene มีลักษณะเป็นแบบ recessive หมายถึง หากมีการกลายพันธุ์ของยีนเกิดขึ้นเพียง allele เดียว แล้วอีก allele ปกติอยู่ allele ที่ปกติจะยังสามารถทำงานในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้น จะต้องเกิดการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene ในทั้ง 2 alleles จึงจะทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ทำให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้นมา (carcinogenesis) ดังนั้น ในคนที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งจะมี tumor suppressor mutation ที่ได้รับถ่ายทอดมาจากพ่อแม่แล้ว ในช่วงระยะเวลาของชีวิตเมื่อมีการกระตุ้นให้อีก allele เกิด mutation แล้วจะทำให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้นมา อย่างไรก็ตาม มีอีกทฤษฎีที่เรียกว่า haploinsufficiency ซึ่งหากมี mutation เพียง allele เดียวของ tumor suppressor gene เกิดขึ้นก็เพียงพอที่จะทำให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้นมาได้ ซึ่งจะพบในยีนที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) และการตอบสนองเมื่อดีเอ็นเอมีความเสียหาย (DNA-damage response)^{7,8,28}

Prospective aspects of cancer beyond the 21st century

การรักษามะเร็งในแบบดั้งเดิม (conventional therapy) คือ หลังจากรักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว มีการให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ซึ่งผลการตอบสนองต่อการรักษาแบบ conventional therapy ได้ผลไม่ดี ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาและได้รับผลกระทบจากการรักษาทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง เนื่องจาก conventional therapy การออกฤทธิ์ของยาไม่มีความจำเพาะต่อเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่เป็นเป้าหมายในการกำจัด แต่มีผลในการทำลายเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอยู่ตลอดเวลา (active proliferative cells) ดังนั้น เซลล์ปกติที่การแบ่งตัวอย่างต่อเนื่องจะถูกกำจัดไปด้วย^{30,31} ปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนมากมายถึงการมีอยู่ของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวช้า (quiescent cells)^{32,33} จึงทำให้เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งรอดชีวิตจากการรักษาด้วย conventional therapy แล้วก่อให้เกิดมะเร็งขึ้นมาใหม่หรือทำให้เกิดการดื้อยาตามมา ทำให้ผลจากการรักษามะเร็งแบบ conventional therapy ไม่ได้ผลดี ดังนั้น ปัจจุบันจึงมีการศึกษาค้นคว้าเพื่อพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งเพื่อที่จะกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ทำให้มีการรักษา

แบบมุ่งเป้ามากขึ้น (targeted therapies)³⁴ เพื่อมุ่งเป้าทำลายเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเท่านั้น โดยมีผลกระทบต่อเซลล์ปกติอื่นๆ น้อย เพื่อลดผลข้างเคียงหรือผลกระทบจากการรักษา อันจะทำให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดีและลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลงได้ เช่น การพัฒนายา trastuzumab ซึ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER2 overexpression³⁵ ในผู้ป่วย chronic myelogenous leukemia ที่มี *bcr/abl* และผู้ป่วย gastrointestinal stromal tumor ที่มี selective *c-KIT* oncogene activating mutation มีการใช้ยาที่จำเพาะ คือ imatinib เป็นต้น³⁶ ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาเกี่ยวกับ molecular biology ของมะเร็งให้เข้าใจอย่างลึกซึ้ง เพื่อเป็นพื้นฐานในการนำไปพัฒนาการรักษามะเร็งต่อไปในอนาคต

ในยุคศตวรรษที่ 21 นี้ มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับมะเร็งอย่างกว้างขวางและมีการพัฒนาการรักษามะเร็งอย่างมาก ดังนั้น ในการดูแลรักษามะเร็งจากนี้จะมีแนวโน้มเป็นแบบ personalized oncology มากขึ้น กล่าวคือ personalized oncology มีหลักการมาจากไม่ว่าจะเป็นมะเร็งที่เป็นก้อน (solid tumor) หรือมะเร็งเลือด (hematologic malignancy) มะเร็งแต่ละชนิดในผู้ป่วยแต่ละคนจะมีลักษณะที่เฉพาะแตกต่างกันออกไปในแง่ของสาเหตุการเกิดมะเร็งอัตราการก้าวหน้าของโรค ความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด ยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ดังนั้น ในการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังจากศตวรรษนี้ จะเป็นแบบ personalized medicine โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการพิจารณาการรักษาที่จำเพาะต่อผู้ป่วยรายนั้นๆ³⁷ ซึ่งหลักการในการรักษาแตกต่างจากการรักษาแบบ conventional therapy อย่างสิ้นเชิง เนื่องจากการรักษาแบบดั้งเดิมนั้นให้การรักษาโดยใช้ยาที่จำเพาะกับตัวโรคนั้นๆ แก่ผู้ป่วยทุกรายเหมือนกันหมด แต่ความรู้ในปัจจุบัน ทำให้ทราบว่ามะเร็งแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันออกไปในผู้ป่วยแต่ละคน จึงทำให้ผลการรักษาแบบวิธีดั้งเดิมไม่ได้ผลดีและยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาต่อผู้ป่วยด้วย การรักษามะเร็งแบบ personalized medicine จะต้องพิจารณาถึงลักษณะของตัวโรคในแต่ละคน (characteristics) และวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ เพื่อเป็นหลักฐานในการพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน มีปัจจัยสำคัญ 3 อย่างที่ทำให้มีการใช้ personalized medicine ในการดูแลรักษา ผู้ป่วยมะเร็ง คือ

1. การตรวจวิเคราะห์ทางพันธุศาสตร์ (genomic analysis) ความก้าวหน้าทางด้านนี้ ทำให้ทราบว่าในมะเร็งชนิดเดียวกันในผู้ป่วยแต่ละคนจะมีความแตกต่างแปรผันในการกลายพันธุ์หรือความผิดปกติทางพันธุกรรมแตกต่างกันออกไป เช่น ที่พบลักษณะความผิดปกติในระดับโมเลกุลที่แตกต่างกันออกไป

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแต่ละคนส่งผลให้มะเร็งชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อยาชนิดเดียวกันแตกต่างกันออกไป หรือมี progression ของโรคแตกต่างกันออกไป ในผู้ป่วยแต่ละราย³⁸

2. การให้ยาจำเพาะแบบมุ่งเป้า (targeted drugs) มีการพัฒนายารักษามะเร็งเพื่อให้มีผลในการจำเพาะในการยับยั้งวิถีที่จำเพาะของมะเร็ง ทำให้ลดผลข้างเคียงจากการรักษา และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น³⁹

3. การวินิจฉัยโรคโดยการตรวจระดับโมเลกุล (molecular diagnosis) มีการพัฒนามากในเทคนิคการตรวจระดับโมเลกุลเพื่อการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจเกี่ยวกับจีน การตรวจการแสดงออกของจีน (gene expression) การตรวจโปรตีน การตรวจสารเมแทบอไลต์ต่างๆ (metabolites)⁴⁰ จากปัจจัยสำคัญสามอย่างนี้ทำให้มีการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งเป็นแบบ personalized medicine

การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งแบบ personalized oncology นั้น มีสิ่งเข้ามาช่วยในการพิจารณาเลือกยาที่เหมาะสมและให้ประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน ทำนายการตอบสนองหรือการดื้อยาของผู้ป่วย บอกถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อน บอกพยากรณ์โรค คือ predictive biomarkers และ genetic testing การใช้ predictive biomarkers สามารถตรวจได้จากเนื้อเยื่อ ซีรัม) ปัสสาวะ ภาพถ่ายรังสี ปัจจุบันมีการพัฒนามากเพื่อให้เกิดความแม่นยำในการตรวจมากที่สุดในการตรวจ predictive biomarkers จะให้ประโยชน์ในแง่ของการช่วยในการตัดสินใจ พิจารณาเลือกยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้เกิดการตอบสนองสูงสุด ใช้ในการพิจารณาขนาดของยา สามารถทำนายความเป็นพิษจากยา (toxicity)^{41,42} ซึ่งการใช้ predictive biomarkers ช่วยในการพิจารณาเกี่ยวกับการรักษาจะช่วยลดค่าใช้จ่ายโดยรวมในการดูแลรักษาผู้ป่วยลงและเพิ่มคุณภาพชีวิต

ของผู้ป่วยภายหลังการรักษา ตัวอย่างของ predictive biomarkers ที่พบในมะเร็งชนิดต่างๆ รวมถึงการรักษา (ตารางที่ 1)⁴² ส่วนการใช้ genetic testing เป็นการตรวจเพื่อที่เอื้อประโยชน์ในการเลือกยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วย โดยมีการใช้ประโยชน์จาก genetic testing ได้ 3 ทาง คือ

1. การวินิจฉัยในการตรวจวิเคราะห์ลำดับทางพันธุกรรม (genetic sequence) ที่จำเพาะเพื่อใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งแต่ละชนิด ซึ่งจะมีลำดับทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันออกไป

2. การพยากรณ์โรค (prognosis) มีการตรวจพิจารณาถึงความรุนแรงในการกลายพันธุ์วิเคราะห์ความไวในการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย อันจะทำให้สามารถทำนายพยากรณ์โรคในผู้ป่วยแต่ละรายได้

3. pharmacogenomics เป็นการตรวจความแปรผันทางด้านพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ทราบความจำเพาะของลำดับจีโนมที่แสดงออกในผู้ป่วยแต่ละคนอันจะบ่งชี้การรักษาต่อไป⁴³ ซึ่ง genetic testing มีความสำคัญและเข้ามามีบทบาทอย่างมากในการประเมินความเสี่ยงในโรคมะเร็ง การบ่งบอกพยากรณ์โรค และการเลือกการรักษาในปัจจุบันพบว่าจีโนมที่สำคัญที่ตรวจพบในมะเร็ง คือ *BRCA1*, *BRCA2* และ *TP53*⁴⁴ จีโนมเกี่ยวกับการซ่อมแซมที่ผิด (mismatched repair gene) เช่น *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* และ *PMS2*⁴⁵ นอกจากนี้ยังมีการตรวจวิเคราะห์การแสดงออกของจีนที่จำเพาะในมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็ง เต้านม พบว่าการแสดงออกที่สูงของ *ERBB2*⁴⁶ ส่วน *KRAS* gene mutation พบใน colorectal cancer เป็นต้น⁴⁷

ตารางที่ 1 แสดง predictive biomarkers⁴²

Predictive biomarker (receptor)	Malignancy	Type of therapy	Biological role of biomarker
ER (estrogen receptor)	Breast cancer	Hormone	Primary target
Her2 (ErbB)	Breast cancer	Trastuzumab	Primary target
Mutant <i>K-RAS</i>	Non small cell lung	Gefitinib, erlotinib	Downstream of primary target
Mutant <i>K-RAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3</i> , <i>PTEN</i>	Colorectal cancer	Cetuximab, panitumumab	Downstream of primary target
MGMT	Glioma	Alkylating agents	DNA repair
ERCC1	NSCLC	Platinum agents	DNA repair
CYD2D6 ^a	Breast cancer	Tamoxifen	Drug metabolism
TPMT	ALL	6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine	Drug metabolism
<i>UGT1A1</i> ^a	Colorectal cancer	Irinotecan	Drug metabolism

สรุป

มะเร็งเป็นโรคที่มีความผิดปกติในระดับเซลล์และเกี่ยวข้องกับกลไกการกลายพันธุ์ ทำให้มีการเจริญเติบโตของเซลล์ผิดปกติไป และไม่มีการควบคุมมะเร็งเป็นโรคที่มีความซับซ้อน มีปัจจัยและกลไกมากมายที่เข้ามาเกี่ยวข้องในการเกิดความผิดปกติที่ทำให้เกิดเป็นมะเร็ง ปัจจุบันพบว่า เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นเซลล์ที่ทำให้มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ทำให้เกิดการแพร่กระจาย และทำให้เกิดการดื้อยา ในปัจจุบันแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยจึงเน้นไปในทาง **targeted therapy** ที่มุ่งเป้าจำเพาะในการกำจัดเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในศตวรรษที่ 21 แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งจะเป็นแบบ **personalized oncology** เป็นการรักษาผู้ป่วยที่จำเพาะในแต่ละราย พิจารณาการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยรายนั้นๆ เพื่อให้มีการตอบสนองต่อการรักษามากที่สุด ได้รับผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษ จากการรักษาน้อยที่สุด หวังผลในการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ยืนยาวขึ้น และมีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยเปลี่ยนจากแนวทางการรักษาแบบดั้งเดิมหยุดที่จะค้นหาที่รักษาโรคนั้นๆ ที่สามารถใช้กับผู้ป่วยทุกราย แต่เป็นการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายด้วยยาที่จำเพาะและเหมาะสมกับผู้ป่วยรายๆ ที่ได้จากการตรวจ โดยอาศัย **predictive biomarkers** และ **genetic testing**

เอกสารอ้างอิง

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11–30.
- Ashkenazi R, Gentry SN, Jackson TL. Pathways to Tumorigenesis—Modeling Mutation Acquisition in Stem Cells and Their Progeny. *Neoplasia* 2008; 10: 1170–82.
- Thakkar JP, McCarthy BJ, Villano JL. Age-specific cancer incidence rates increase through the oldest age groups. *Am J Med Sci* 2014; 348: 65–70.
- Weiderpass E. Lifestyle and cancer risk. *J Prev Med Public Health* 2010; 43: 459–71.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M, Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1784–93.
- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 2004; 14: 473–86.
- Lee EYHP, Muller WJ. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2010 Oct [cited Oct 28, 2014]; 2(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944361/>
- Lehman TA, Reddel R, Peifer AM, Spillare E, Kaighn ME, Weston A, et al. Oncogenes and tumor-suppressor genes. *Environ Health Perspect* 1991; 93: 133–4.
- Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Merritt V, Edgerton SM, Bell DA, et al. p53 gene mutations and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 4961–5.
- Chinnery PF, Samuels DC, Elson J, Turnbull DM. Accumulation of mitochondrial DNA mutations in ageing, cancer, and mitochondrial disease: is there a common mechanism? *Lancet* 2002; 360 (9342): 1323–5.
- D'Angelo RC, Wicha MS. Stem cells in normal development and cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 95: 113–58.
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 153–66.
- Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 352–64.
- Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. *Journal of Geriatric Oncology* 2014 ; 5: 89–105.
- mitosis [Internet]. *Encyclopedia Britannica*. [cited Oct 29, 2014]. Available from: <http://www.britannica.com/EBchecked/media/99691/One-cell-gives-rise-to-two-genetically-identical-daughter-cells>
- Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development* 2013; 140: 3079–93.
- King KL, Cidlowski JA. Cell cycle regulation and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 601–17.
- Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9–22.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–74.
- Beckmann MW, Niederacher D, Schnürrich HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med* 1997; 75: 429–39.
- Ohnishi S, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Hammam O, Murata M, et al. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 387014.
- Garnis C, Buys TPH, Lam WL. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. *Mol Cancer* 2004; 3: 9.

23. Devereux TR, Risinger JI, Barrett JC. Mutations and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. *IARC Sci Publ* 1999; (146): 19–42.
24. Pathak S, Nemeth MA, Multani AS, Thalmann GN, von Eschenbach AC, Chung LW. Can cancer cells transform normal host cells into malignant cells? *Br J Cancer* 1997; 76: 1134–8.
25. Vicente-Duenas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sánchez-García I. Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *EMBO J* 2013; 32: 1502–13.
26. Vermeulen L, de Sousa e Melo F, Richel DJ, Medema JP. The developing cancer stem-cell model: clinical challenges and opportunities. *Lancet Oncol* 2012; 13: e83–9.
27. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist* 2004; 9: 361–77.
28. Buchholz TA, Weil MM, Story MD, Strom EA, Brock WA, McNeese MD. Tumor suppressor genes and breast cancer. *Radiat Oncol Investig*. 1999; 7 (2): 55–65.
29. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2010; 11: 220–8.
30. Higashi D, Ishibashi Y, Tamura T, Nii K, Egawa Y, Koga M, et al. Clinical features of and chemotherapy for cancer of the small intestine. *Anticancer Res* 2010; 30: 3193–7.
31. Verhoef MJ, Rose MS, White M, Balneaves LG. Declining conventional cancer treatment and using complementary and alternative medicine: a problem or a challenge? *Curr Oncol* 2008; 15 (Suppl 2): s101–6.
32. Moore N, Lyle S. Quiescent, Slow-Cycling Stem Cell Populations in Cancer: A Review of the Evidence and Discussion of Significance. *Oncol* 2010; 2011: e396076.
33. Harmes DC, DiRenzo J. Cellular quiescence in mammary stem cells and breast tumor stem cells: got testable hypotheses? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009; 14: 19–27.
34. Tsuruo T, Naito M, Tomida A, Fujita N, Mashima T, Sakamoto H, et al. Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* 2003; 94: 15–21.
35. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
36. Ross JS. Cancer biomarkers, companion diagnostics and personalized oncology. *Biomark Med* 2011; 5: 277–9.
37. Tuxen IV, Jonson L, Santoni-Rugiu E, Hasselby JP, Nielsen FC, Lassen U. Personalized oncology: genomic screening in phase 1. *APMIS* 2014; 122: 723–33.
38. Bielecka ZF, Czarnecka AM, Szczylik C. Genomic Analysis as the First Step toward Personalized Treatment in Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2014; 4: 194.
39. Sechler M, Cizmiciu AD, Avsarala S, Van Scoyk M, Brzezinski C, Kelley N, et al. Non-small-cell lung cancer: molecular targeted therapy and personalized medicine - drug resistance, mechanisms, and strategies. *Pharmacogenomics Pers Med* 2013; 6: 25–36.
40. Gonzalez de Castro D, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 252–9.
41. Walgren RA, Meucci MA, McLeod HL. Pharmacogenomic discovery approaches: will the real genes please stand up? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7342–9.
42. Duffy MJ, O'Donovan N, Crown J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 151–9.
43. Hoggatt J. Personalized medicine—trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther* 2011; 15: 53–5.
44. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 562–94.
45. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 8–61.
46. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004; 291 (16): 1972–7.
47. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304: 1812–20.

