บทฟื้นฟูวิชาการ

มะเร็งลำไส้ใหญ่: พยาธิกำเนิดในระดับเซลล์และโมเลกุล

นฤมล วิเศษโอภาส*

Wisedopas N. Colorectal cancer: Cellular and molecular pathogenesis. Chula Med J 1997 Dec; 41(12): 927-43

After lung and breast cancer, colorectal cancer accounts for the most common cause of death from malignancy in the westernized countries. In Thailand, new cases are also diagnosed each year. There have been considerable advances in understanding the molecular correlations of this disease and of the complex interaction of inherited and acquired genomic changes.

Tumorigenesis has long been thought to be a multistep process; however, it has recently become possible to identify the molecular events by simplification of molecular biological techniques that emphasize the initiation and progression of human tumors.

Colorectal tumors have proven to be a powerful system in which to search for and study the genetic alterations involved in the development of a common human neoplasm. The principle is well established that colorectal neoplasms arise and process through accumulation of an increasing number of lesions in a variety of genes; oncogenes (K-ras) and tumor suppressor genes (APC, DCC, and p53). It is now clear that loss or malfunction of specific genes is often responsible for particular stages in the progression of the adenoma- adenocarcinoma sequence.

In this review, the model for the genetic basis of colorectal neoplasia put forward by Fearon and Vogelstein is included. It underlies the role of APC, p53, DCC genes and K-ras proto-oncogene that a series of mutations occur in the progression from normal cells to colorectal cancer. This model has had great influence on molecular oncology. New mutations in colorectal tumors are continually being discovered due to the pathogenesis of different types of colorectal cancer by different genetic pathways.

Key words : *Adenoma-adenocarcinoma sequence, Genetic model.*

Reprint request : Wisedopas N. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 12, 1997.

*ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งลำไส้ใหญ่นับเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประเทศทางซีกโลกตะวันตก สำหรับประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้นทุกๆ ปีเช่นกัน ซึ่งความรู้เกี่ยวกับกลไกและสาเหตุการเกิดโรคนี้กำลังมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง อย่างไรก็ตาม นักวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่ที่ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในระดับโมเลกุลเชื่อว่าตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดเป็นเนื้องอกขึ้น เกิดจากยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์หรือที่เรียกว่ายีนก่อมะเร็ง (oncogenes) และยีนต้านมะเร็ง(tumor suppressor genes) โดยการเปลี่ยนแปลงนั้นเกิดเป็นขั้นตอนหลายขั้นตอน(multistep process)[1-3] เริ่มต้นจากการเปลี่ยนแปลงขั้นต้น (initiation) แล้วมีการเจริญต่อเนื่องจนเกินกว่าการเจริญเติบโตอย่างปกติของเซลล์ เกิดเป็นเนื้องอกในที่สุด[4-5]

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษากลไกการเกิดมะเร็งในระดับโมเลกุลกันอย่างมากมาย ซึ่งเนื้องอกของลำไส้ใหญ่นับเป็นระบบที่จะเป็นตัวอย่างที่ดีและน่าสนใจที่จะนำมาใช้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงในระดับยีน ผลการศึกษาข้อมูลทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นจำนวนมากเกิดขึ้นจากเนื้องอกชนิดอดีโนมา (adenoma, benign tumor)[6] โดยเริ่มเปลี่ยนแปลงจากก้อนอดีโนมาขนาดเล็ก จนกลายเป็นก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ซึ่งสามารถแพร่กระจายไปยังที่ไกลๆ ได้ การเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นตอนนี้ทำให้เราสามารถนำมาศึกษาวิเคราะห์ได้ รวมทั้งอาจจะใช้เป็นแบบอย่างเพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดเนื้องอกในระบบอื่นๆ ของร่างกายมนุษย์ด้วย นอกจากนี้พบว่ายังมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องด้วย อาทิ เช่น พันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม เป็นต้น

ผลจากการศึกษามะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งโดยทางตรงและทางอ้อม พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของยีนหลายชนิดด้วยกัน รวมทั้งยีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้อง 3 ชนิด ได้แก่ ยีน APC (Adenomatous Polyposis Coli) ยีน DCC (Deleted Colorectal Carcinoma) และ ยีน p53 ซึ่งยีน p53 นี้เป็นยีนต้านมะเร็งที่พบว่ามีความผิดปกติได้มากกว่า 50%[6,7] ในโรคมะเร็งเกือบทุกชนิด จากการค้นพบนี้ทำให้เกิดความรู้ใหม่ๆ ที่จะช่วยให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดมะเร็งของลำไส้ใหญ่มากขึ้น ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ถ้านำความรู้ที่ได้เหล่านี้ไปประยุกต์ใช้ในการรักษา(ตารางที่ 1)

ยีนที่เกี่ยวข้องในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

1. ยีนต้านมะเร็ง (Tumor suppressor gene)

APC Gene

ยีน APC (Adenomatous Polyposis Coli) ค้นพบในปี ค.ศ.1991โดย Groden J และคณะ[8] จากการศึกษาในคนไข้ Familial Adenomatous Polyposis (FAP) พบว่ามีความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant โดยมีการขาดหายไป (deletion) ของแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 5 (chromosomal band 5q21)[9-10] ผู้ป่วยจะมี adenomatous polyp เกิดขึ้นเป็นจำนวนมากในลำไส้ใหญ่ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งได้ในเวลาต่อมา[8] ยีน APC ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) 2843 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ300 kD (รูปที่ 1)[9-10] โดยโปรตีนนี้จะพบได้ในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆของร่างกายมนุษย์[9]

ในเยื่อบุลำไส้ใหญ่จะพบผลิตผลจาก ยีน APC นี้ภายในซัยโตพลาสซึมและจะพบมากในเซลล์ที่บริเวณส่วนบนของ crypts โดยสันนิษฐานว่าจะเกี่ยวข้องกับ cell maturation

ในคนไข้กลุ่ม FAP ยีนจะเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ชนิด point mutation ขึ้นที่ยีน APC และเปลี่ยนแปลงไปตามลำดับจนยีนต้านมะเร็งเปลี่ยนสภาพจาก heterozygote เรียกว่ามีการสูญเสียความเป็น

heterozygote (loss of heterozygosity) เกิดขึ้น จากการศึกษาทดลองของ Okamoto และคณะ[11] ด้วยวิธี restriction fragment length polymorphism (RFLP) พบว่า loss of heterozygosity เกิดขึ้นทั้งในกลุ่มคนไข้มะเร็งที่เกิดในผู้ป่วย FAP และมะเร็งที่เกิดในประชากรทั่วไป (sporadic cancers) ประมาณ 36% เท่าๆ กัน[11]

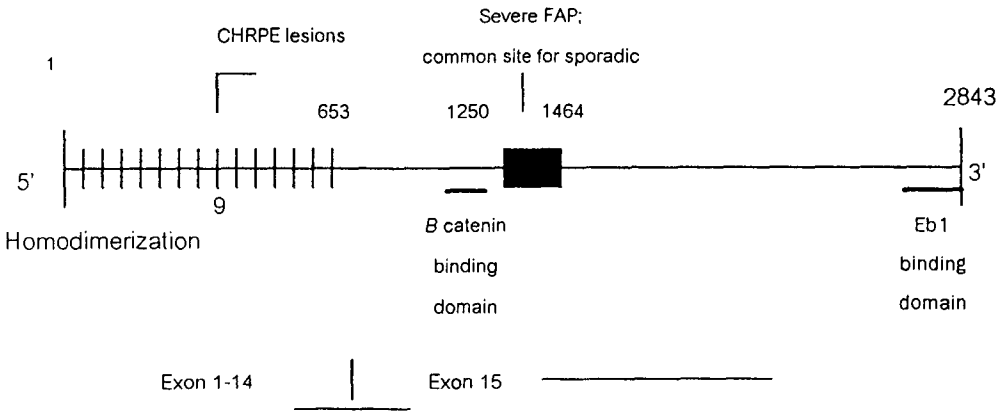

Figure 1. Map of the APC gene.

Miyoshi และคณะ[12] ได้ทำการศึกษาคนไข้ที่มีเนื้องอกลำไส้เกิดขึ้นโดยไม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic cancers) พบว่ายีน APC ก็มีส่วนสำคัญในการเกิดเป็นก้อนเนื้องอกเช่นกัน โดยผลการศึกษาผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในกลุ่ม FAP (unrelated FAP) จำนวน 79 ราย พบมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นในยีน APC ถึง 67% โดยเกิดที่ codon 1281 และ 1554 ใกล้เคียงกับที่พบในคนไข้ FAP สรุปได้ว่ามีการกลายพันธุ์ที่คล้ายคลึงกันเกิดขึ้นทั้งในกลุ่มของมะเร็งที่เกิดขึ้นโดยไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม และมะเร็งที่เกิดจากคนไข้กลุ่ม FAP แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในเนื้อเยื่อที่อยู่บริเวณรอบๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเป็นการกลายพันธุ์ชนิด somatic mutation ดังนั้นการกลายพันธุ์จะเกิดขึ้นในเซลล์เดียวและมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นจนเกิดเป็น polyp ขึ้นโดยวิธี clonal expasion

นอกจากนี้จากการศึกษาคุณสมบัติของโปรตีนที่เกิดจากยีนAPCที่เกิดการกลายพันธุ์ในคนไข้กลุ่มFAP พบว่ามีลักษณะเป็น truncated gene product ซึ่งคุณสมบัตินี้ช่วยให้แพทย์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจหาผู้ที่มีแนวโน้มจะเกิดเป็น FAP โดยวิธี truncated protein assay.[13]

Powell และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนAPCในกลุ่มคนไข้sporadic colorectal tumors จำนวน 41 ราย ซึ่งมีขนาด ระยะ และความรุนแรงของการเกิดมะเร็งต่างกัน ผลการศึกษาพบว่าการกลายพันธุ์นี้เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นของการเกิดเนื้องอก และไม่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับขั้นตอนการเกิดเป็นมะเร็งในภายหลังเนื่องจากพบการกลายพันธุ์ของยีนAPC นี้ในกลุ่มของคนไข้ที่มีเนื้องอกชนิดอดีโนมาที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. และอัตราการเกิดการกลายพันธุ์นั้นไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มเนื้องอกชนิดอดีโนมาและมะเร็ง

หน้าที่ของยีน APC นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาของ Rubinfeld และ Su[15-16] พบว่าโปรตีนซึ่งเป็นผลิตผลของยีนนี้ มีส่วนเกี่ยวข้องกับสาร catenin ที่พบอยู่ในซัยโตพลาสซึมของเซลล์ จึงคาดว่าโปรตีนชนิดนี้อาจมีส่วนเกี่ยวข้องในแง่ของ cell-cell interaction จนถึง adherens junctions โดยมีการตั้งสมมติฐานว่าเกิดการรวมตัวกันของโปรตีนAPCและสาร

Catenin เป็น APC-Catenin complex ซึ่งจะควบคุมเกี่ยวกับ contact inhibition ของเซลล์ ถ้ามีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นโปรตีน APC ที่ได้จะทำให้เกิดการเจริญเติบโตที่ไม่สามารถควบคุมได้

DCC Gene

ยีน DCC (deleted in colorectal carcinoma) ค้นพบโดย Fearon และคณะ ในปี 1990[16] พบอยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 18(18q) ซึ่งการขาดหายไป (deletion) ของยีนนี้ส่วนใหญ่จะพบในกลุ่มคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่ (73%) และพบเพียง 11% ในกลุ่มคนไข้เนื้องอกอดีโนมา[17] ยีน DCC ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 180 kD ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 1447 ตัว พบในเนื้อเยื่อทั่วไป พบมากที่สมองและเยื่อบุลำไส้ ลักษณะโครงสร้างของผลผลิตจากยีนนี้จะเหมือนกับ cell adhesion molecule ดังนั้นจึงคาดว่าจะมีหน้าที่ในการควบคุมเกี่ยวกับcell-cell adhesion และ cell matrix interactions ซึ่งมีความสำคัญในแง่ของการป้องกันการเจริญเติบโต (tumor growth) การแทรกแซงและทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasion) รวมทั้งการกระจายของก้อนเนื้องอก (metastasis)

จากการศึกษาในกลุ่มคนไข้ sporadic colorectal cancers พบว่ายีนนี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องในแง่ของความสามารถในการแพร่กระจายของมะเร็ง และการขาดหายไปของ allele ในโครโมโซม 18q จะพบเพียงแค่ข้างใดข้างหนึ่งเท่านั้น พบถึง 71%[17,18] และโอกาสที่จะเกิดเป็น homozygous deletion พบน้อยมาก ไม่พบมีรายงานว่ามีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นใน allele ที่เหลือ[19]

ในกลุ่มคนไข้ที่มีเนื้องอกอดีโนมา ผลการศึกษาของ Vogelstein และคณะ[18] พบว่า 50% เกิด allelic loss กับก้อนเนื้องอกอดีโนมาที่มีขนาดใหญ่ ถ้าเป็นก้อนขนาดเล็กจะพบน้อยมาก ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการขาดหายไปของยีน DCC นี้ จะพบได้ในก้อนเนื้องอกอดีโนมา โดยเกิดตามหลังจากเกิด loss of heterozygous (LOH) ของยีน APC และการกลายพันธุ์ (mutation) ของ k-ras gene นอกจากนี้ในก้อนเนื้องอกอดีโนมาขนาดใหญ่มักเกิดการขาดหายไปของโครโมโซม 18q ก่อนการขาดหายไปของโครโมโซม 17p ซึ่งเป็นตำแหน่งของยีนต้านมะเร็งอีกชนิดหนึ่ง คือ ยีน p53 นั่นเอง

p53 Gene

ที่เรียกว่าp53เนื่องมาจากโปรตีนที่ผลิตจากยีนนี้จะเคลื่อนที่ในเจลเทียบเท่ากับโปรตีนอื่นๆ ที่มีขนาด 53 kD พบว่าเป็นยีนที่มีความสำคัญที่สุดในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ยีน p53 นี้พบอยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 17 และมักเกิดการขาดหายไปได้บ่อยในเนื้องอกของลำไส้ใหญ่[18,19] ยีน p53 ที่ปกติ เรียกว่า wild-type p53 (wt-p53) ทำหน้าที่สร้างโปรตีน p53 ซึ่งมี half life ประมาณ 5-20 นาที แต่เมื่อโปรตีน p53 ที่ผิดปกติถูกสร้างขึ้นจะมีอายุยาวนานกว่าเดิม (half life ประมาณ 4-20 ชั่วโมง) โปรตีนนี้ประกอบด้วย 5 domains สำคัญ (รูปที่ 2)[20] domains ที่ II- V เป็นบริเวณที่พบบ่อยว่าเกิดความผิดปกติที่สำคัญและเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง ยีนนี้อาจนับเป็นหนึ่งใน transcription factors เนื่องจากสามารถไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนตัวอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการเจริญเติบโต[37] ดังนั้นถ้ายับยั้งไม่ให้ p53 ทำหน้าที่ได้ก็ไม่สามารถควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ได้เช่นกัน

การกลายพันธุ์ของยีน p53 พบเป็นส่วนใหญ่ของมะเร็งที่เกิดในคน เป็นส่วนสำคัญในกลไกการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีแล้วเกิดเป็นมะเร็ง[21]

นอกจากนี้ยังพบมีกลไกอื่นที่ทำให้โปรตีน p53 สูญเสียหน้าที่ไปเช่น ถูกจับโดยโปรตีนที่สร้างจากเชื้อไวรัสที่ก่อมะเร็ง อาทิ เช่น SV 40T antigen, human papilloma virus E6 protein, และ adenovirus E1 b

protein หรือจับกับโปรตีน mdm2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบสูงกว่าปกติในมะเร็งชนิด sarcomas

จากการศึกษาของ Vogelstein และคณะ [18,21] พบ LOH เกิดขึ้นที่โครโมโซมคู่ที่ 17 ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ถึง 75% แต่จะพบน้อยมากหรือแทบไม่พบเลยในกลุ่มคนไข้ที่มีเนื้องอกอดีโนมาก้อนเล็กๆ ทำให้พอที่จะสรุปได้ว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ p53 นั้น จะพบในช่วงท้ายของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของเนื้องอกลำไส้ใหญ่ และเมื่อเปรียบเทียบกับ LOH ของโครโมโซมคู่ที่ 18 ที่เกิดในก้อนอดีโนมาที่มีขนาดใหญ่กว่าก็ยังพบได้ในปริมาณที่น้อยกว่า แสดงว่าความผิดปกติของ p53 มักเกิดขึ้นตามหลังการผิดปกติของ DCC gene อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการศึกษาว่าการเกิด missence mutation ใน p53 allele หนึ่งร่วมกับการเกิด LOH ของอีก allele หนึ่งก็มีส่วนในการทำให้เกิดมะเร็งในก้อน polyp ขึ้นได้[22,23] โดยการที่เกิด LOH ที่โครโมโซมคู่ที่ 17 แล้วเกิดการกลายพันธุ์ของ p53 ทำให้เกิด clonal expansion ของเซลล์ภายในก้อน polyp ซึ่งเมื่อมาถึงจุดนี้จะกลายเป็นเซลล์ที่มีศักยภาพที่จะกลายเป็นมะเร็ง

จากการศึกษาของ Boland และคณะ[22] โดยวิธี microdissection โดยการนำเนื้อเยื่อจากส่วนต่างๆ ของก้อน polyp มาศึกษา พบว่าการเกิด LOH ของโครโมโซมคู่ที่ 17 นั้นจะเกิดตรงบริเวณรอยต่อระหว่างบริเวณของเนื้องอกแบบธรรมดาและบริเวณที่เป็นมะเร็งภายในก้อน polyp (คือบริเวณที่พบเป็น high-grade dysplasia) โดยไม่พบว่ามีการเกิด LOH ขึ้นที่บริเวณอื่นๆ นอกจากนี้เรายังใช้ความผิดปกติของโปรตีน p53 ที่พบเป็น prognostic survival value ในคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วย กล่าวคือถ้าพบความผิดปกติแบบที่กล่าวมาจะทำให้อัตรารอดชีวิตภายใน 5 ปีของคนไข้ลดลง[24]

โปรตีน p53 มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ ทางด้านยับยั้งโดยเมื่อ DNA ผิดปกติ โปรตีน p53 จะถูกกระตุ้นและจะทำให้เกิดการ transcription ของยีนอื่นๆ หลายชนิด รวมถึงยีน *WAF1/CIP1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีนขนาดโมเลกุล 21 kD ซึ่งจะไปยับยั้งสาร cyclin-dependent kinase 2 จะทำให้เซลล์หยุดการเจริญเติบโตอยู่ใน G1-phase ของวัฏจักรของเซลล์และป้องกันไม่ให้มีการแบ่งตัวของ DNA ที่ผิดปกติ[25-27]

นอกจากนี้ p53 ยังทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการหยุดการสร้างและซ่อมแซม DNA และโปรตีน p53 ยังมีหน้าที่สำคัญในเรื่องของการกำหนดการตายของเซลล์ (programmed cell death) หรือที่เรียกว่า apoptosis เมื่อ DNA เสียหายเกินกว่าที่จะซ่อมแซม[25,28,29] ถ้าเกิดการผ่าเหล่าของยีน p53 จะไม่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตามมา

หน้าที่ต่างๆ มากมายของ p53 ที่กล่าวมาแล้วนั้น เช่น ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ ซ่อมแซม และสร้างเสริม DNA รวมทั้งเป็นตัวที่กำหนดการตายของเซลล์ ทำให้พอที่จะสรุปได้ว่า p53 โดยปกติแล้วมีหน้าที่ตรวจสอบความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นกับ DNA ของเซลล์ร่างกายมนุษย์ (guardian of the genome) ซึ่งถ้าพบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นโปรตีนนี้จะหยุดการทำงานของเซลล์ไว้ที่ระยะ G1 ของวัฏจักรของเซลล์เพื่อให้เกิดการแก้ไขหรือซ่อมแซมความผิดปกติที่เกิดขึ้น ก่อนที่เซลล์จะผ่านระยะต่างๆของวัฏจักรเพื่อแบ่งตัว ถ้าหากไม่สามารถที่จะแก้ไขความผิดปกตินั้นได้ ก็จะกระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่กำหนดการตายของเซลล์ เพื่อให้เซลล์ที่ปกติสามารถแบ่งตัวและเจริญเติบโตต่อไปได้ ถ้าพบมีความผิดปกติเกิดขึ้นกับยีน p53 จะทำให้หน้าที่ของโปรตีน p53 เกิดผิดปกติไปหรือไม่ทำงาน เป็นผลให้ความผิดปกติในระดับยีนอื่นๆ เพิ่มมากขึ้น และเมื่อเซลล์ที่ผิดปกติเหล่านี้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

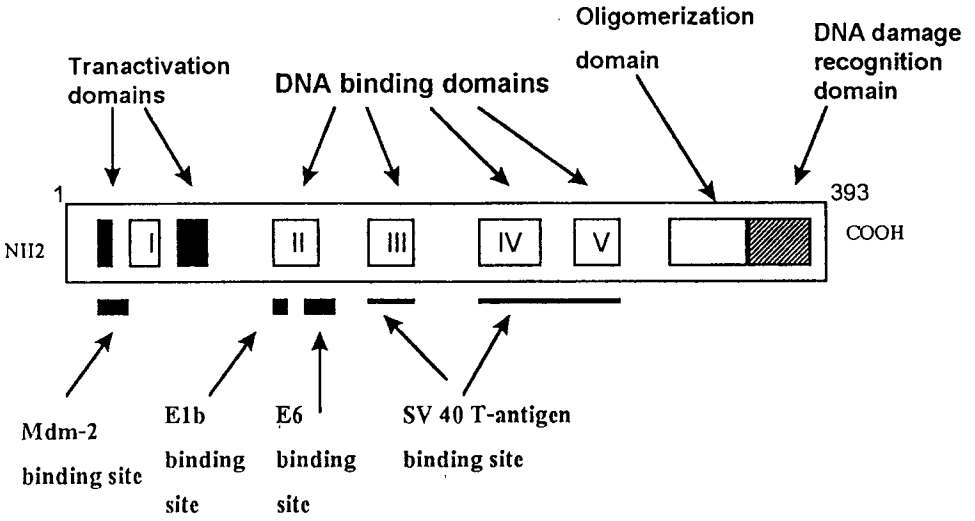

Figure 2. Linearized map of the *p53* protein. The protein has two tranactivation domains near the amino terminus, oligomerization and DNA binding domains that overlap at the carboxy terminus, and five evolutionarily domains(I-V) that are important in sequence-specific DNA binding.

2. ยีนก่อมะเร็ง (Oncogene)

ยีนนี้จะทำงานตรงข้ามกับยีนกดมะเร็ง โดยทำหน้าที่ในลักษณะของ transdominant fashion นั่นคือ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของ allele อันใดอันหนึ่งเกิดขึ้น เช่นเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ก็สามารถเกิดความผิดปกติขึ้นกับเซลล์ได้โดยไม่ต้องคำนึงถึง allele ปกติที่มีอยู่ ยีนก่อมะเร็งนี้จะสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ signal transduction หรือการควบคุมการแสดงออกของเซลล์ ถ้าเกิดการกลายพันธุ์หรือการเปลี่ยนแปลงของยีนเกิดขึ้นจะทำให้ส่งเสริมการทำงานของยีนก่อมะเร็งได้ โดยจะทำให้เกิดการเจริญเติบโตที่ไม่สามารถควบคุมได้และกระตุ้นให้เซลล์ทำงานมากกว่าปกติ เซลล์จะเพิ่มจำนวนอย่างไร้การควบคุมเกิด clonal expansion ของเซลล์นั้นๆ ขึ้น

K- ras Proto- oncogene

ยีน K-ras หรือ Kirsten-ras-2 เป็นยีนที่อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 12 (12p12.1) และเป็นสมาชิก1 ใน3 ของยีนในตระกูล *ras oncogenes* (โดยยีนอีก 2 ตัว ชื่อ H-ras และ N-ras) ซึ่งยีนทั้งหมดนี้จะผลิตโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากันคือ21 Kd (รูป 3)แต่จะพบอยู่บนโครโมโซมที่ต่างกัน[52]

โปรตีนที่ยีน K-ras สร้างขึ้นมีหลายโดเมนที่เกี่ยวข้องกับการรวมตัวกับ GTP/GDP เช่นmembrane attachment domain ที่ปลายด้าน carboxy มี effector domain ซึ่งคาดว่ามีส่วนเกี่ยวข้องในการทำปฏิกิริยากับเซลล์เป้าหมาย

ส่วนของ membrane attachment domain ของโปรตีน k-ras จะช่วยทำให้โปรตีนยึดติดกับผนังด้านในของเซลล์[52] ถ้าโปรตีนนี้อยู่ในสถานะที่ไม่ถูกกระตุ้นจะรวมอยู่กับ GDP แต่เมื่อถูกกระตุ้นแล้ว (เช่น receptor activation) จะถูกแทนที่ด้วย GTP แล้ว K-ras จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างพร้อมที่จะทำงานโดยทำปฏิกิริยากับ effector molecules โดยผ่าน effector domain ทำให้เกิดมี growth response เมื่อมีการทำปฏิกิริยากันระหว่าง K-ras และเซลล์เป้าหมายแล้ว K-ras จะถูก deactivated ทันทีด้วยขบวนการ intrinsic hydrolysis ของ GTP ไปเป็น GDP แล้วทำให้ K-ras กลับไปสู่ inactive GDP-bound state[52]

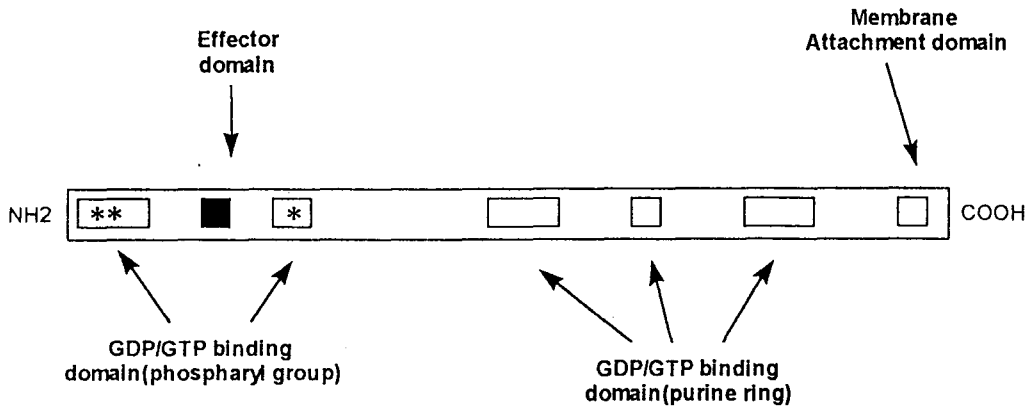

Figure 3. Linearized map of the *K-ras* protein. The protein has several domains involved in binding GDP/GTP, a membrane attachment domain at the carboxy terminus that allows adherence to the inner surface of the cell membrane, and an effector domain to interact with its cellular target.

ถ้ายีน K-ras เกิดการกลายพันธุ์จะสร้างโปรตีนซึ่งรบกวนขบวนการ signal transduction โดยเมื่อถูกกระตุ้นให้เข้าสู่ภาวะ active แล้วจะทำให้เกิด signal transduction อย่างต่อเนื่อง เซลล์จึงเกิดการเพิ่มจำนวนและมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จนควบคุมไม่ได้ เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน K-ras จะไปยับยั้ง intrinsic GTPase activity ของ K-ras ทำให้อยู่ในระยะพร้อมที่จะทำงานตลอดเวลา หรือมีการชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างคงอยู่ในสภาพที่พร้อมที่จะทำงาน

การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่ทำให้เกิดมะเร็งในมนุษย์มักจะพบที่ codon 12, 13, และ 61(*) ซึ่งจะเป็นตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับบริเวณของ GTP/GDP binding domains ของโปรตีน K-ras (รูปที่ 3) จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่เกิดในประชากรทั่วๆไปจะพบมีการกลายพันธุ์เกิดที่บริเวณ codon ที่ 12, 13, และ 61 ประมาณ 47% ส่วนในผู้ป่วยที่มีก้อนอดีโนมาขนาดใหญ่จะพบการกลายพันธุ์แบบนี้ได้ประมาณ 50%[23] การเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นที่ codon ที่ 12 บ่อยที่สุดโดยจะมีกรดอะมิโนชนิด glycine เข้าไปแทนที่กรดอะมิโนตัวอื่นๆ การกลายพันธุ์ของยีน K-ras จะพบในก้อนอดีโนมาขนาดใหญ่และมักเกิดหลังจากการเปลี่ยนแปลงของยีน APC ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของยีน APC นี้ก็พบน้อยกว่า 20% ในก้อนอดีโนมาขนาดเล็ก[13, 54] จากการศึกษานี้ทำให้พอที่จะสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นกับยีน APC ก่อน K-ras ในขบวนการเกิดเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ดังนั้นหน้าที่ของยีน K-ras นี้อาจนับเป็น growth facilitator ซึ่งจะทำให้ก้อนอดีโนมาที่มีขนาดเล็กเจริญเป็นก้อนขนาดใหญ่ และการกลายพันธุ์ของยีน K-ras นั้นไม่จำเป็นต้องก่อให้เกิดมะเร็งเสมอไป ส่วนกลไกการถ่ายทอดพันธุกรรมมาแต่กำเนิดนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

Table 1. Genes involved in colorectal tumorigenesis.

Gene	Type	Chromosome	Cellular Location	Function
APC	Tumor suppressor	5q21- q22	Cytoplasm	Growth signal inhibition
DCC	Tumor suppressor	18q21	Cell membrane	Cell- cell adhesion, cell
P53	Tumor suppressor	17p13.1	Nucleus	Growth inhibition, cell
K-ras	Proto-oncogene	12p12.1	Cell membrane/ cytoplasm	Intracellular signal tranduction

Multistep Carcinogenesis in The Colon:

Histologic progression

การเปลี่ยนแปลงเริ่มต้นของการเกิดเนื้องอกในลำไส้คือการเกิดเป็นก้อน polyp โดยนิยาม colorectal polyp คือก้อนเนื้อที่ยื่นขึ้นมาเหนือจากระดับของเยื่อบุผิวลำไส้ตามปกติ ก้อนที่พบจะมีลักษณะและขนาดต่างๆ กันเมื่อดูจากกล้องที่ส่องตรวจด้านในของลำไส้หรือจากการเอกซเรย์ (colonoscopy or barium enema) ความสำคัญทางคลีนิกขึ้นอยู่กับลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งแบ่งได้ 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ (ตารางที่ 2)

Neoplastic polyp

Non- neoplastic polyp

Submucosal polyp

● *neoplastic polyp:* แบ่งย่อยเป็น familial (inherited) หรือ sporadic จะรวมทั้งก้อนเนื้องอกอดีโนมาและก้อนมะเร็ง โดยลักษณะสำคัญที่จะดูว่าเป็นก้อนมะเร็งหรือไม่จะดูจากลักษณะทางพยาธิวิทยา ในแง่ของการศึกษาระดับโมเลกุลพบว่าพันธุกรรมมีส่วนสำคัญในการพัฒนาเปลี่ยนแปลงเป็นก้อนเนื้องอกทั้งในกลุ่มที่เกิดขึ้นเองหรือกลุ่มที่เกิดขึ้นโดยถ่ายทอดผ่านทางพันธุกรรม

กลุ่ม inherited colorectal neoplastic syndromes ประกอบด้วย

* familial adenomatous polyposis (FAP) ซึ่งพบน้อยกว่า 1% ของมะเร็งลำไส้ทั้งหมด

* hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) พบมากกว่าถึง 6%[56]

ทั้งสองกลุ่มนี้เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant โดยรูปแบบการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งในผู้ป่วย FAP นั้นเชื่อว่าเป็นไปตามสมมติฐาน adenoma-adenocarcinoma sequence ซึ่งจะพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม inherited FAP จะเกิดมี adenoma เป็นจำนวนมากในลำไส้ตั้งแต่ช่วงอายุประมาณ 20 ปี โดยเมื่อเวลาผ่านไปอาจจะกลายเป็น invasive adenocarcinoma ตามมาภายหลังได้

นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดขึ้นเองนั้น จากการศึกษาทั้งในแง่ของระบาดวิทยา ทางคลีนิก ทางจุลพยาธิวิทยา และการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล พบว่ามะเร็งลำไส้กลุ่มที่เกิดขึ้นเองจำนวนไม่น้อยเปลี่ยนแปลงมาจาก benign adenoma รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงจาก adenoma เป็น adenocarcinoma ใน

กลุ่มของผู้ป่วย HNPCC

● *non-neoplastic polyp:* โดยนิยามแล้วกลุ่มนี้ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นมะเร็งได้ ซึ่งจะรวมทั้ง hyperplastic polyp, inflammatory pseudopolyp, และกลุ่มของ hamartomatous polyp โดย hyperplastic polyps เป็นกลุ่มของ nonneoplastic polyps ที่พบได้บ่อยโดยไม่ปรากฏอาการ

● *submucosal polyp:* พบไม่บ่อยและความสามารถในการกลายเป็นมะเร็งขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อในส่วนประกอบของก้อน เช่นพวก lymphoid nodules, lipomas, leiomyomas, และ carcinoid tumors

Histogenesis

ตามปกติแล้วเยื่อบุผิวลำไส้จะผลัดเปลี่ยนใหม่ทุกๆ 6 วันโดยประมาณ เซลล์บริเวณ 1/3 ด้านล่างของ crypts ที่เป็นกลุ่มเซลล์พวก anchored stem cells ซึ่งเห็นเป็นบริเวณที่มีการแบ่งตัว (mitoses) มาก จะเกิดการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์แล้วเคลื่อนตัวขึ้นสู่ด้านบนจนเมื่อเติบโตเต็มที่ (maturation) ก็จะหยุดการแบ่งตัว ในที่สุดจะตายและหลุดลอกลงไปใน lumen ของลำไส้

ในก้อนอดีโนมานั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงให้เห็นชัดเจน โดยพบว่ายังมีการแบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง และไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (differentiation) เกิดขึ้น จึงเห็นเป็นส่วนของกลุ่มเซลล์ที่เพิ่มจำนวนมากขึ้นอยู่รอบๆ ส่วนของ crypts ทำให้พื้นที่ผิวเพิ่มมากขึ้น เมื่อการแบ่งตัวของเซลล์อย่างต่อเนื่องจึงเกิดการฝังตัวลงและเกิดการแตกแขนงสลับกับ crypt elements ที่ปกติคือพบเป็น gland ที่แตกแขนง ลักษณะเช่นนี้จะทำให้เห็นเป็นลักษณะที่เรียกว่า tubular adenomas เมื่อก้อน polyp โตขึ้นอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ mesenchyme ด้านล่างเพิ่มขึ้นด้วยทำให้ส่วน glandular elements มีลักษณะคล้ายนิ้วมือยื่นขึ้นมา เรียก polyp ชนิดนี้ว่า villous adenomas หรืออาจพบร่วมกันทั้งสองแบบ (tubulovillous)

Table 2. Classification of colonic polyps.[57]

Neoplastic	Nonneoplastic	Submucosal Tumors
Premalignant (adenoma)	Hyperplastic	Lymphoid
Tubular	Inflammatory	Lipoma
Tubulovillous	Pseudopolyp	Carcinoid
Villous	Colitis cystica profunda	Metastatic lesions
Malignant (carcinoma)	Hamartoma	Leiomyoma
Malignant polyp	Juvenile	Hemangioma
(carcinoma in situ)	Peutz-Jeghers	Fibroma
Invasive carcinoma	Mucosal	Pneumatosis cystoides
	Other	intestinalis
		Other

ก้อนอดีโนมาเป็นก้อนเนื้องอกชนิดธรรมดา แม้ว่าจากการศึกษาจะพบว่าสามารถเกิดมะเร็งขึ้นที่ก้อนนี้ได้ อย่างไรก็ตามการเกิดมะเร็งก็ไม่ได้พบในก้อนอดีโนมาทั้งหมดซึ่งกลไกที่แท้จริงรวมทั้งสถิติในการเกิดมะเร็งนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด Bussey และคณะ[54] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยกลุ่ม Familial Polyposis Coli (FAP) ซึ่งเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบว่าผู้ป่วยโรคนี้จะมีก้อน polyp จำนวนนับพันขึ้นที่บริเวณลำไส้ใหญ่ การถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของยีน APC นั้นเป็นมาตั้งแต่กำเนิด ทำให้พอที่จะสรุปได้ว่าอย่างน้อยต้องใช้เวลานานมากกว่า 20 ปี จึงกลายเป็นมะเร็งเกิดขึ้นในก้อนอดีโนมา

Peterson และคณะ[55] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยกลุ่ม FAP พบว่าค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยที่พบมีก้อนอดีโนมาเกิดขึ้นครั้งแรกคือประมาณอายุ 16 ปี ขณะที่กลุ่มที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งพบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปี ระหว่างที่ก้อนอดีโนมาโตขึ้นจะพบมีบริเวณที่พร้อมจะกลายเป็นมะเร็งเกิดขึ้นในก้อน polyp นั้นแล้ว[43, 44] เมื่อมีมะเร็งเกิดขึ้นจะมีการเจริญเติบโตจนบดบังส่วนของก้อนอดีโนมา จนแทนที่ก้อน polyp ในที่สุด โดยไม่มีการหยุดยั้งการเจริญ และอาจพบมีการแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ (invasion) รวมทั้งชั้นที่อยู่ด้านล่างลึกลงไปของผนังลำไส้ หรือกระจายไปยังอวัยวะอื่นทั่วร่างกายที่อยู่ไกลออกไป (metastasis) โดยแพร่กระจายผ่านทางหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง พยาธิกำเนิดเริ่มต้นจากเยื่อบุผิวลำไส้เปลี่ยนแปลงมาเป็นก้อนอดีโนมา และก้อนนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้นจนกลายเป็นมะเร็งในที่สุดโดยขบวนการ clonal expansion ซึ่งแต่ละกลุ่มของเซลล์ (clone) จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับยีนเกิดการเจริญเติบโตอย่างไร้การควบคุม ขาดคุณสมบัติของ cell-to-cell adherence มีการผลิตเอ็นซัมย์ที่จะย่อย basement membrane ออกมา เพิ่มคุณสมบัติของการเคลื่อนที่ของเซลล์ จนในที่สุดสามารถเจริญเติบโตในที่ไกลๆ ออกไปได้ (metastasis)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมพบลักษณะที่น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้องอกภายในลำไส้ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าพวก adenomatous polyp นั่นคือ **aberrant crypt foci (ACF)** จากที่กล่าวมาแล้วว่าเยื่อบุลำไส้ปกตินั้นเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนจะพบอยู่ที่บริเวณ 1/3 ด้านล่างของ crypts ซึ่งไม่มีขอบเขตกำหนดที่ชัดเจน คำว่า "Aberrant crypts" เริ่มใช้ในผลการศึกษาหนูทดลองที่ได้รับสารก่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาทดลองเปรียบเทียบในคนก็จะพบลักษณะเช่นเดียวกันโดยศึกษาด้วยการใช้ monoclonal antibody ต่อ DNA polymerase ที่พบอยู่ในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (proliferating cells- PCNA) และยืนยันได้ว่าเซลล์นั้นเกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นจนกลายเป็น adenomatous epithelial cells[58]

Takahashi และ Iwama[59] ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นแบบสามมิติพบว่าเริ่มแรก crypts จะขยายขนาดขึ้น ต่อมาเซลล์ที่แบ่งตัวจะเคลื่อนขึ้นสู่ด้านบนของเยื่อบุผิวของก้อนเนื้องอกทำให้ crypt wall ยืดยาวออกไป ดังนั้นลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจะพบบริเวณที่ crypts นั้นขยายใหญ่และเพิ่มจำนวนมากขึ้น ซึ่งมักจะมีลักษณะของ dysplasia ร่วมอยู่ภายในก้อนเนื้องอกนั้นด้วย คาดว่า aberrant crypts นี้จะเป็นจุดเริ่มต้นในการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นลักษณะของ adenoma บางครั้งอาจจะเรียกเป็น "microadenoma"[60,61]

Progression to Adenoma

จากที่กล่าวมาแล้วว่ามีการศึกษามากมายถึงความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงจากก้อนอดีโนมาเป็นมะเร็ง[23, 62-65] อย่างไรก็ตามพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งเกิดขึ้นโดยสถิติพบน้อยกว่า 10%

โดยประมาณในช่วงอายุขัย Muto และคณะ[66] พบว่าความสามารถในการเกิดเป็นมะเร็งของก้อนอดีโนมานั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายชนิดเช่น ขนาดของก้อน ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และความรุนแรงของการเจริญเติบโตผิดปกติของเยื่อบุผิวลำไส้ (degree of epithelial atypia) (ตารางที่ 3)

	Size		
Histologic Type	**< 1 cm.**	**1-2 cm.**	**> 2 cm.**
Tubular adenoma	1.0%(1382)	10.2%(392)	34.7%(101)
Intermediate type	3.9%(76)	7.4%(149)	45.8%(155)
Villous adenoma	9.5%(21)	10.3%(39)	52.9%(174)

Clonality

เยื่อบุผิวลำไส้ตามปกติเกิดขึ้นมาจากเซลล์อ่อนหลายชนิด (multiple stem cells) จึงพบเป็นลักษณะของ polyclonal ซึ่งจะต่างกับที่พบในคนไข้กลุ่มมะเร็งชนิด familial และ sporadic ที่เกิดขึ้นมาจากการแบ่งตัวของเซลล์เดี่ยวและพบเป็น monoclonal จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงจากก้อนอดีโนมาเป็นมะเร็งในคนไข้กลุ่ม HNPCC โดยวิธี molecular fingerprinting ของก้อนเนื้องอกแต่ละชนิดนั้น พบว่ามี clonal orgin ร่วมกัน คือจะพบทั้งในส่วนประกอบของก้อนอดีโนมาและมะเร็ง[63]

Model for colorectal genetic progression: Multistep carcinogenesis

Volgelstein และคณะ[23, 68] ได้รวบรวมผลการศึกษามากมายเกี่ยวกับกลไกการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์และโมเลกุลที่เกิดขึ้น โดยให้ความสนใจและตรวจสอบหาบริเวณที่เกิด allelic loss รวมทั้งเสนอรูปแบบจำลองของการเปลี่ยนจากก้อนอดีโนมาไปเป็นมะเร็งอย่างเป็นลำดับขั้นจนเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง รวมทั้งยังใช้เป็นแม่แบบในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในมะเร็งชนิดอื่นด้วย

โดยสรุปว่าการเกิดเนื้องอกของลำไส้ใหญ่ เกิดจากขั้นตอนการสะสมการเปลี่ยนแปลงที่เกิดเพิ่มขึ้นในยีนหลายชนิด ไม่ใช่เกิดที่ยีนใดยีนหนึ่งเท่านั้น เริ่มต้นจากการที่เยื่อบุผิวลำไส้ปกติเริ่มเกิดเปลี่ยนแปลงเป็นก้อนอดีโนมานั้น มียีน APC ซึ่งนับว่าเป็นยีนตัวสำคัญหลักของการเปลี่ยนแปลงนี้ โดย allele ตัวที่หนึ่งของยีน APC เริ่มมีการกลายพันธุ์ตามมาด้วยการสูญเสียของ allele ตัวที่สอง (LOH) มีผลทำให้ขาดโปรตีน APC ที่ปกติที่ทำหน้าที่เป็น normal growth inhibitory signaling ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างไม่หยุดยั้งกลายเป็นก้อนอดีโนมา ซึ่งถ้าการกลายพันธุ์นี้ไปเริ่มต้นเกิดที่ยีน k- ras จะได้ clonal population ที่พัฒนาไปเป็น nonneoplastic lesion[69] ขั้นตอนต่อมาเซลล์ในก้อนอดีโนมาจะเกิดกลายพันธุ์ขึ้นอีกครั้งโดยจะเกิดในยีน k- ras ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น ก้อนอดีโนมามีขนาดใหญ่ขึ้น ระหว่างนี้จะพบมีการกลายพันธุ์อื่นๆ สะสมในรูปของ subclones เกิดขึ้นด้วยภายใน mutant APC/ K- ras clones อาทิ เช่นการกลายพันธุ์ในยีน DCC และ p 53 ต่อมาเมื่อมี LOH เกิดที่ p53 locus หรือ ที่ DCC locus จะมีการเปลี่ยนแปลงจากก้อนเนื้องอกธรรมดา (benign phenotype) ไปเป็นมะเร็ง (malignancy) ดังนั้นยีน p53 นับว่าเป็นตัวกลไกที่สำคัญอีกอันหนึ่งสำหรับ malignant transformation ซึ่งเหตุการณ์ที่เกิด LOH ต่างๆ นี้จะไม่ครอบคลุมลักษณะของ heterozygous mutation ในยีนต้านมะเร็ง

(tumor suppressor gene loci) ที่แฝงอยู่ได้ ก้อนเนื้องอกจึงเจริญมากขึ้น รวมทั้งยังแทรกแซงออกไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงและกระจายไปยังที่ไกลๆ ได้ (รูปที่ 4)

อย่างไรก็ตามแบบจำลองนี้นอกจากจะเป็นสมมติฐานเริ่มต้น ซึ่งค่อนข้างเป็นที่ยอมรับในการศึกษาการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระดับเซลล์และโมเลกุล ยังเป็นแบบจำลองที่จุดประกายความสนใจเพื่อทำการศึกษาค้นคว้าและทดลองเพิ่มเติมในคนไข้กลุ่มอื่นๆ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นในยีนอื่นหรือตำแหน่งที่ต่างออกไป เพื่อที่จะใช้อธิบายกลไกการเกิดเป็นมะเร็งในลำไส้ใหญ่หรือระบบอื่นๆ ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดผลดีในการป้องกัน การวินิจฉัย หรือการรักษาต่อไป

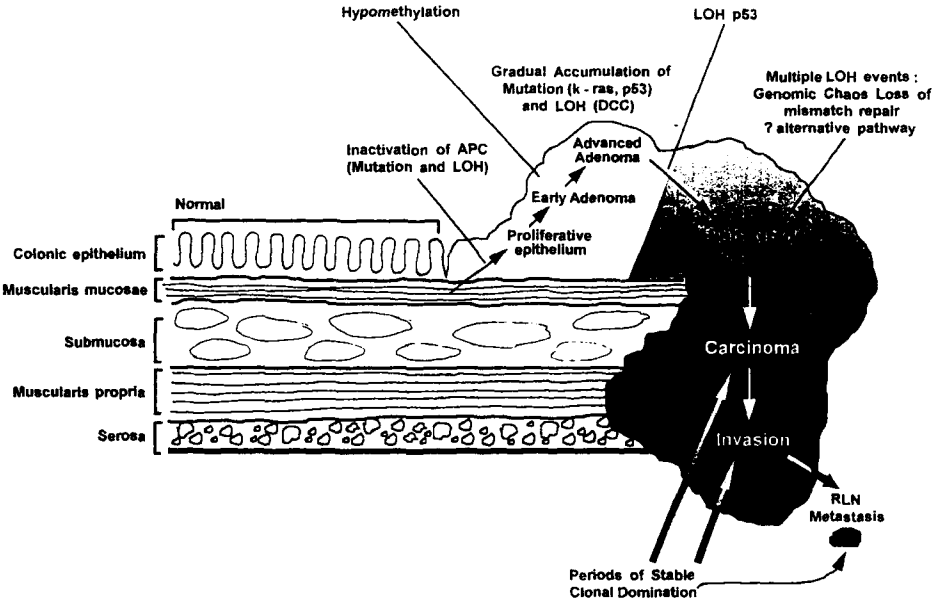

Figure 4. A model of genetic events in colorectal carcinogenesis.

อ้างอิง

1. Fenoglio- Presier CM, Lanz PE, Listron MB, David M, Rilke FO. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. New York: Raven Press, 1989: 383-790
2. Foulds L. The natural history of cancer. J Chronic Dis 1958; 8: 2-37
3. Nowell PC. Mechanisms of tumor progression. Cancer Res 1986 May; 46 (5): 2203-7
4. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. Science 1987 Jan 16; 235 (4786): 305-11
5. Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular basis of multistep carcinogenesis. Cancer Res 1989 Jul 15; 49 (14): 3713-21

6. Sugarbaker JP, Gunderson LL, Wittes RE. Colorectal cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practices of Oncology. 2nd ed. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1985: 800-3
7. Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function and dysfunction. Cell 1992 Aug 21; 70 (4): 523-6
8. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991 Aug 9; 66 (3): 589-600
9. Bodmer WF, Baitey GJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA. Localisation of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987 Aug 13-19; 328 (6131): 614-6
10. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, Ŏ Cornell P, Nakamura Y, Stauffer D. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. Science 1987 Dec 4 ; 238 (4832): 1411-3
11. Okamoto M, Sasaki M, Sugio K, Sato C, Iwama T, Ikeuchi T, Tonomura A, Sasazuki T. Loss of constitutional heterozygosity in colon carcinoma from patients with familial polyposis coli. Nature 1988 Jan 21; 331 (6153): 273-7
12. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, Mori T, Utsunomiya J, Baba S. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. Proc Natl Acad Sci USA 1992 May 15; 89 (16): 4452-6
13. Jayaraman J, Prives C. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by short single strands of DNA requires the p53 C-terminus. Cell 1995 Jun 30; 81(7): 1021-9
14. Knudson AG Jr. Mutation and Cancer statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971 Apr; 68 (4): 820-3
15. Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. Science (Washington DC) 1993 Dec 10; 262 (5140): 1734-7
16. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simon JW, Ruppert JM, Hamilton SR, Preisinger AC. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. Science 1990 Jan 5; 247 (4938): 49-58
17. Klinzer KW, Nilbert MC, Su L, Volgelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science, 1991 Aug 9; 253 (5020): 661-5
18. Joslyn G, Richardson DS, White R, , Alber T. Dimer formation by an N-terminal coiledcoil in the APC protein. Proc Natl Acad Sci USA 1993 Dec 1; 90 (23): 1109-13

19. Su LK, Johnson KA, Smith KJ, Hill DE, Volgelstein B, Kinzler KW. Association between wildtype and mutant APC gene products. Cancer Res 1993 Jun 15; 53 (12): 2728-31

20. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, Volgelstein B, Kinzler KW. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. Nature 1992 Sep 17; 359 (6392): 235-7

21. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Nishiho I, Horii Aichii S, Nakatsuru S. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. Hum Mol Genet 1992 Jul; 1 (4): 229-33

22. Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and anti-oncogenes. Cancer Res 1985 Apr; 45 (4): 1437-43

23. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, Hamilton SR, Preisinger AC, Nakamura Y, White R. Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989 Apr 14; 224 (4901): 207-11

24. Sasaki M, Okamoto M, Sato C, Sugio K, Soejima J, Iwana T, Ikeuchi T, Tanomura A, Miyaki M, Sasazuki T. Loss of constitutional heterozygosity in colorectal tumors from patients with familial polyposis coli and those with non polyposis colorectal carcinoma. Cancer Res 1989 Aug 15; 49 (16): 4402-6

25. Solomon E, Voss R, Hall V, Bodman WF, Jass JR, Jeffreys AJ, Lucibello FC, Patel I, Rider SH. Chromosome 5 allele loss in human colorectal carcinomas. Nature 1987 Aug 13-19;328 (6131): 616-9

26. Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumors. Science 1987 Oct 9;238 (4824):193-197

27. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preissinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988 Sep 1; 319 (9): 525-32

28. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, Hamilton SR, Preisinger AC, Nakamura Y, White R. Allelotype of colorectal tumors. Science 1989 Aug 14;244 (4901): 207-11

29. Herrera L, Kakati S, Gibas, Pietrzak E, Sandberg AA. Brief clinical report: Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. Am J Med Genet 1986 Nov; 25 (3): 473-6

30. Burt RW. Polyposis syndrome. In: Yamada DH, Alpress C, Owyang, Powell DW, Silverstein FE, eds. Textbook of Gastroenterology. Vol 2. Philadelphia: J.B. Lippincott , 1989: 1674-96

31. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Steven J. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991 Aug 9; 66 (3): 589-600

32. Smith KJ, Johnson KA, Bryan TM, Hill DE,

Markowitz S, Willson JK. The APC gene product in normal and tumor cells. Proc Natl Acad Sci USA 1993 Apr 1; 90 (7): 2846-50

33. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, and Polakis P. Association of the APC gene product with beta-catenin. Science 1993 Dec 10; 262 (5140): 1731-4
34. Cho KR, Oliner JD, Simons JW, Hedrick L, Feason ER, Preisinger AC. The DCC gene: Structural analysis and mutations in coloractal carcinomas. Genomics 1994 Feb; 19 (3): 525-31
35. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. P53 mutations in human cancers. Science (Washington DC) 1991 Jul 5; 253 (5015): 49-53
36. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumorsuppressor gene. Nature (Lond.) 1991 Jun 6; 351 (6326): 453-6
37. Harris CC. The p53 tumor suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology and cancer risk assessment. Science 1993 Dec 24; 262 (5142): 1980-1
38. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993 Dec 30; 329 (27): 1982-7
39. Carethers JM. The Cellular and Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer. Gsatroentero Clin of North Amer 1996 Dec; 25 (4): 737-54
40. Lee S, Elenbaas B, Levine A, Griffith J. p53 and its 14 kDa C-terminal domain recognize primary DNA damage in the form of insertion/deletion mismatches. Cell 1995 Jun 30; 81 (7): 1013-20
41. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 1994 Sep 15; 54 (18): 4855-78
42. Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function and dysfunction. Cell 1992 Aug 21; 70 (4): 523-6
43. Boland CR, Sato J, Appleman HD, Bresalier RS, Feinberg AP. Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic loss at tumor suppressor gene loci during colorectal cancer progression. Nat Med 1995 Sep; 1 (9): 902-9
44. Kikchi-Yanoshita R, Konichi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, Iino H, Fukayama M, Koike M. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. Cancer Res 1992 Jul 15; 52 (14): 3965-71
45. Ohue M, Tomita N, Monden T, Fujita M, Fukunaga M, Takami K, Yana I, Ohnishi T. A frequent alteration of p53 gene in carcinoma in adenoma of colon . Cancer Res 1995 Sep 1; 54 (17): 4798-804

46. Starzynska T, Bromley M, Ghosh A, Stern PL. Prognostic significant of p53 overexpression in gastric and colorectal cancinoma. Br J Cancer 1992 Sep ; 66 (3): 558-62

47. El-Deiry WS, Harper JW, O' Connor PM, Canman CE, Jackman J, Velculescu VE, Pietenpol JA, Burrell M. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. Cancer Res 1994 Mar 1; 54 (5):1169-74

48. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. Cell 1993 Nov 19; 75 (4): 817-25

49. Lin D, Shields MT, Ullrich SJ, Apell E, Mercer WE. Growth arrest induced by wild-type p53 protein blocks cells prior to or near the restriction point in late G1 phase. Proc Natl Acad Sci USA 1992 Oct 1; 89 (19): 9210-4

50. Smith ML, Chen IT, Zhan Q, Bae I, Chen CY, Gilmer TM, Kastan MB. Interaction of the p53-regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. Science 1994 Nov 25; 266 (5189): 1376-80

51. Lane DP. Cancer: A death in the life of p53. Nature 1993 Apr 29; 362 (6423): 786-787

52. Shaw P, Bovey R, Tardy S, Sahli R, Sordat B, Costa J. Induction of apoptosis by wild-type p53 in a human tumor-derived cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1992 May 15; 89 (10): 4495-9

53. Barbacid M. Ras genes. Ann Rev Biochem 1987; 56:779-827

54. Tsao J, Shibata D. Further evidence that one of the earliest alterations in colorectal carcinogenesis involves APC. Am J Pathol 1994 Sep; 145 (3): 531-4

55. Bussey HJR: Familial polyposis Coli. In: Family studies, Histopathology, Differential Diagnosis and Results of treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975

56. Peterson GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. Gastroenterology 1991 Jun; 100 (6): 1658-64

57. Lynch HT, Symrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 1993 May; 104 (5): 1535-49

58. Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 2 nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995

59. Johnston PG, O' Brien MJ, Dervan PA, Carney DN. Immunohistochemical analysis of cell kinetic parameters in colonic adenocarcinomas, adenomas, and normal mucosa. Hum Pathol 1989 Jul; 20 (7): 696-700

60. Takahashi T, Iwama N. Three-dimension microstructure of gastrointestinal tumors. Gland pattern and its diagnostic significance.

Pathol Annu 1985; 20 (1):419-37

61. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, O'Riodan MA, Pretlow TG, Jurcisek JA, Stellato TA. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. Cancer Res 1991 Mar 1; 51 (5): 1564-7
62. Ramirez RF, Culp CE, Jackman RJ, Dockerty MB. Villous tumors of the lower part of the large bowel. JAMA 1965 Nov 22; 194: 121-5
63. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. Int J Cancer 1986 Aug 15; 38 (2): 173-6
64. Jacoby RF, Marshall DJ, Kailas S, Schlack S, Harms B, Love R. Genetic instability associated with adenoma to carcinoma progression in hereditary non polyposis colon cancer. Gastroenterology 1995 Jul; 109 (1): 73-83
65. Lev R, Grover R. Precursor of human colon carcinoma: a serial section study of colectomy specimens. Cancer 1981 Apr 15; 47 (8): 2007-15
66. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med 1993 Dec 30; 329 (27): 1977-81
67. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975 Dec; 36 (6): 2251- 70
68. Luk G. Colonic polyps: benign and premalignant neoplasms of the colon. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. 2nd ed Philadelphia: JB Lippincott, 1995: 1911-43
69. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990 Jun 1; 61 (5): 759-67
70. Jen J, Powell SM, Papadopoulos N, Smith KJ, Hamilton SR, Volgelstein B, Kinzler KW. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. Cancer Res 1994 Nov 1; 54 (21): 5523-6