

# NEOPLASIA

พยาธิวิทยาของเนื้องอกและโรคมะเร็ง: กลไกพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล การแพร่กระจาย และลักษณะทางคลินิก  
(Complete Medical Illustrated Edition)

## SUBJECT DOMAIN

General Pathology / Oncology

## TARGET CURRICULUM

USMLE Step 1 / Medical Student

## CORE SCOPE

10 Deep Sections • 15 Authentic  
Micrographs & Figures

# Neoplasia: Hallmarks & Molecular Pathology

สรุปเจาะลึกเนื้อหาพยาธิวิทยาระดับโมเลกุล กลไกการเกิดเนื้องอกและโรคมะเร็ง พร้อมภาพจุลพยาธิวิทยาและไดอะแกรมกลไกของเนื้องอกจากตำรา Robbins 10th Edition ในรูปแบบ Fluid Editorial Textbook ที่อ่านสบายตาและต่อเนื่อง

**8 + 2**

Hallmarks of Cancer (8 แขนหลัก + 2 คุณลักษณะส่งเสริม)

**>50%**

TP53 Mutations in Human Cancers (Guardian of Genome)

**4 Steps**

Invasion Cascade (คล้ายตัว • ย่อย ECM • เกาะยึด • เคลื่อนที่)

**15 Figures**

Official Robbins 10th Edition Micrographs & Pathways

**SEC 01**

## Nomenclature, Classification & Fundamental Definitions

### นิยามของ Neoplasia และองค์ประกอบพื้นฐาน

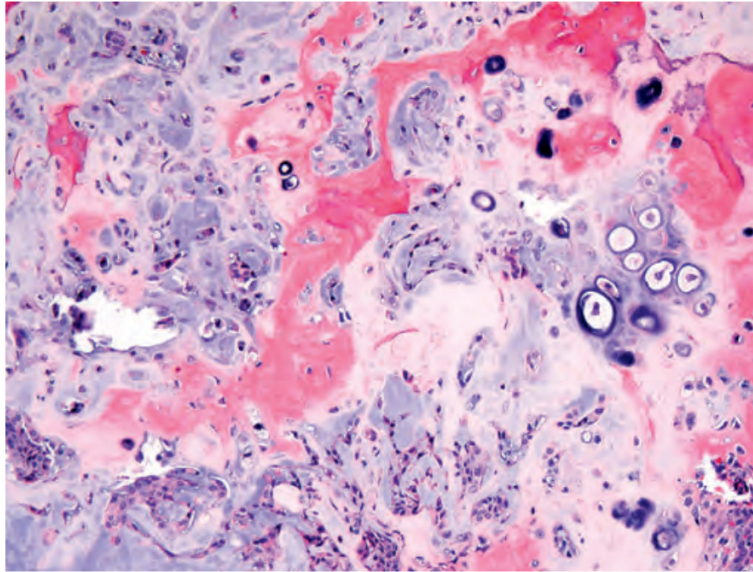
**Neoplasm (เนื้องอก):** ตามคำจำกัดความของ Sir Rupert Willis คือ "มวลเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ มีการเจริญเติบโตเกินขอบเขตปกติ ไม่ประสานสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อข้างเคียง และยังคงเติบโตต่อไปอย่างต่อเนื่องแม้สิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดจะหมดไปแล้ว" (Autonomous persistence of uncoordinated growth)

#### องค์ประกอบพื้นฐาน 2 ส่วนของเนื้องอกทุกชนิด:

- 1. Parenchyma:** เซลล์เนื้องอกที่แบ่งตัวผิดปกติ ซึ่งเป็นตัวกำหนดชื่อ พฤติกรรมทางชีววิทยา และคุณสมบัติของก้อน
- 2. Reactive Stroma:** เนื้อเยื่อเกี่ยวพันรองรับ หลอดเลือด และเซลล์ภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นเพื่อตอบสนอง parenchyma โดยหากเซลล์มะเร็งกระตุ้นให้เกิด stroma ที่มี collagen หนาแน่นแข็ง เรียกว่า **Desmoplasia** หรือ **Scirrhous response** (พบบ่อยใน Ductal adenocarcinoma of breast, Pancreatic cancer)

### หลักการตั้งชื่อเนื้องอกไม่ร้าย (Benign) และมะเร็ง (Malignant)

- เนื้องอกไม่ร้ายจากเซลล์มีเซนไคม์ (Mesenchymal Benign):** ใช้ชื่อเซลล์ต้นกำเนิด + คำลงท้าย "-oma" เช่น *Fibroma* (Fibrous), *Lipoma* (Fat), *Chondroma* (Cartilage), *Osteoma* (Bone), *Leiomyoma* (Smooth muscle), *Rhabdomyoma* (Skeletal muscle)
- เนื้องอกไม่ร้ายจากเยื่อบุผิว (Epithelial Benign):**
  - Adenoma:** เนื้องอกเยื่อบุผิวที่สร้างต่อม หรือมีต้นกำเนิดจากต่อม (e.g. Thyroid adenoma, Colonic adenoma)
  - Papilloma:** เนื้องอกเยื่อบุผิวที่เจริญเป็นติ่งคล้ายนิ้วมือ (finger-like / frond-like projections)
  - Cystadenoma:** เนื้องอกที่เป็นถุงน้ำกลวงขนาดใหญ่ (e.g. Ovarian cystadenoma)
  - Polyp:** ตั๊กเนื้อที่ยื่นนูนขึ้นมาจากผิวเยื่อเมือกเข้าสู่ช่องว่าง (e.g. Colonic polyp)
- มะเร็งจากเยื่อบุผิว (Carcinoma):** เกิดจาก ectoderm, mesoderm, หรือ endoderm ที่เป็น epithelium เช่น *Adenocarcinoma* (สร้างต่อม/ต่อม), *Squamous cell carcinoma* (สร้าง keratin / intercellular bridges), *Urothelial / Transitional cell carcinoma* (ทางเดินปัสสาวะ)
- มะเร็งจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Sarcoma):** เกิดจาก mesenchymal tissue เช่น *Osteosarcoma*, *Liposarcoma*, *Leiomyosarcoma*, *Rhabdomyosarcoma*, *Angiosarcoma*



**Figure 7.2: Mixed Tumor of the Parotid Gland (Pleomorphic Adenoma)**

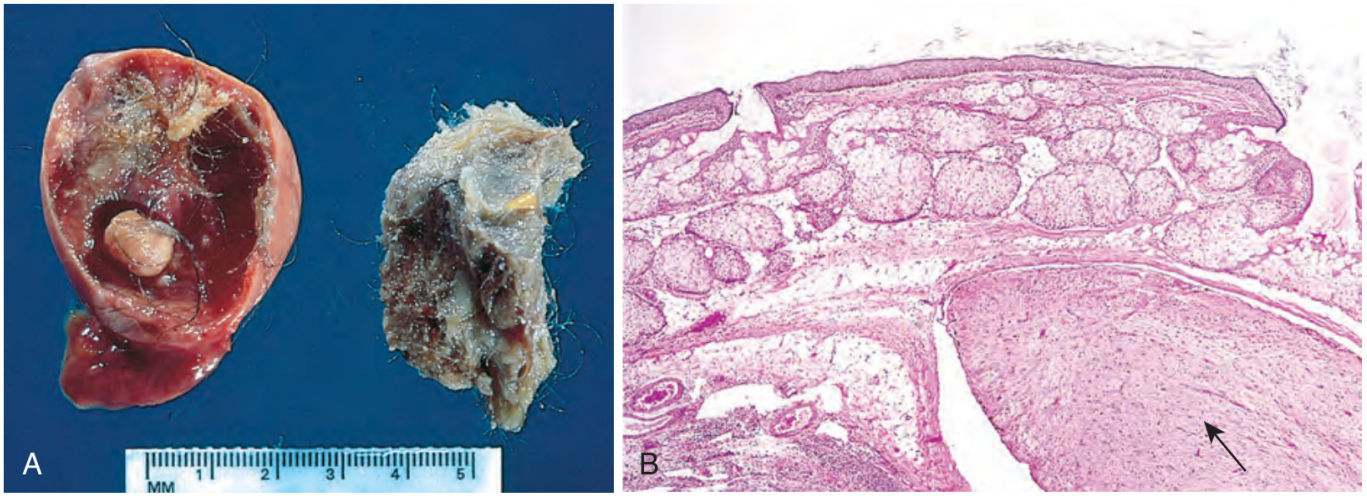
ภาพชิ้นเนื้อต่อมน้ำลายแสดงกลุ่มเซลล์เยื่อบุผิว (Epithelial nests) เรียงตัวตามกลางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดเมือกใส (Myxoid / Chondroid stroma) ซึ่งเกิดจาก divergent differentiation ของเซลล์โคลนต้นกำเนิดเดียวกัน

**⚠ USMLE High-Yield Traps: ข้อควรระวังที่ลงท้ายด้วย "-oma" แต่เป็น "Malignant" เสมอ!**

- **Melanoma:** มะเร็งเซลล์สร้างเม็ดสี Malignant Melanoma (ห้ามตอบ benign)
- **Lymphoma:** มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Hodgkin & Non-Hodgkin Lymphoma)
- **Seminoma:** มะเร็งลูกอัณฑะจาก Germ cell
- **Hepatoma:** Hepatocellular Carcinoma (HCC)
- **Mesothelioma:** มะเร็งเยื่อหุ้มปอดสัมพันธ์กับ Asbestos
- **Multiple Myeloma:** มะเร็งพลาสมาเซลล์ในไขกระดูก

**🔍 Mixed Tumors, Teratoma, Hamartoma และ Choristoma**

| ประเภทรอยโรค       | คำจำกัดความและลักษณะทางพยาธิวิทยา                                                                                                                 | ตัวอย่างรอยโรคสำคัญทางคลินิก                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mixed Tumor</b> | เนื้องอกที่เซลล์เริ่มต้นมาจาก single germ layer เดียวกันแต่เกิด divergent differentiation กลายเป็น 2 องค์ประกอบ (Epithelial + Mesenchymal stroma) | <b>Pleomorphic Adenoma</b> ของต่อมน้ำลายพาราไติด (Parotid gland), Fibroadenoma ของเต้านม                                     |
| <b>Teratoma</b>    | เนื้องอกที่เกิดจาก Totipotent germ cells ซึ่งสามารถเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อจาก <b>3 Germ layers</b> (Ectoderm, Mesoderm, Endoderm)                   | <b>Mature Teratoma (Dermoid cyst)</b> ของรังไข่ (พบผม ไขมัน กระดูก), Immature teratoma (มี neuroepithelium เสี่ยง malignant) |
| <b>Hamartoma</b>   | <b>ไม่ใช่เนื้องอกจริง (Non-neoplastic)</b> แต่เป็นมวลเนื้อเยื่อปกติที่จัดเรียงตัวผิดปกติอยู่เยื้องในตำแหน่งที่เป็นอวัยวะปกติของมันเอง             | <b>Pulmonary Hamartoma</b> (พบก้อน cartilage, bronchial clefts, fat ปะปนกันในปอด)                                            |
| <b>Choristoma</b>  | <b>ไม่ใช่เนื้องอกจริง (Non-neoplastic)</b> แต่เป็นเนื้อเยื่อปกติที่ไปเจริญผิดที่ทางกายวิภาค (Heterotopic / Ectopic rest)                          | <b>Ectopic Pancreatic tissue</b> ในชั้นใต้เยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร หรือ Meckel diverticulum                                 |



**Figure 7.3: Mature Cystic Teratoma of the Ovary (Dermoid Cyst)**

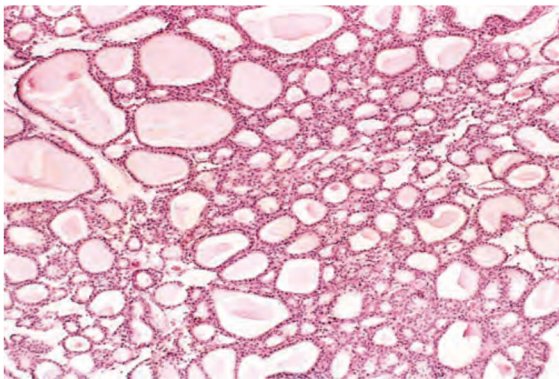
(A) ลักษณะมหัพยาธิวิทยา (Gross) เมื่อผ่าท่อน้ำรังไข่พบเส้นผม ฟัน ไขมัน และสารขี้ผึ้ง (Sebum) (B) จุลพยาธิวิทยาแสดงเนื้อเยื่อครบทั้ง 3 Germ Layers ได้แก่ ผิวหนัง รูขุมขน (Ectoderm), กระดูกอ่อน (Mesoderm), และต่อมเยื่อพืดทางเดินอาหาร (Endoderm)

## SEC 02

## Characteristics of Benign vs. Malignant Neoplasms

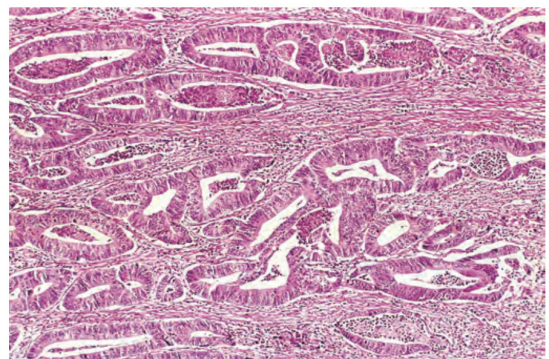
### ตารางเปรียบเทียบลักษณะหลัก 4 ประการระหว่าง Benign และ Malignant

| คุณลักษณะ (Feature)                       | เนื้องอกไม่ร้าย (Benign Neoplasm)                                                                    | มะเร็ง (Malignant Neoplasm)                                                                             |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Differentiation &amp; Anaplasia</b> | <b>Well-differentiated:</b> รูปร่างโครงสร้างเซลล์และหน้าที่คล้ายคลึงกับเนื้อเยื่อต้นกำเนิดมาก        | มีตั้งแต่ Well, Moderate, Poorly differentiated จนถึง <b>Anaplastic (ขาดการเจริญแยกชนิดโดยสิ้นเชิง)</b> |
| <b>2. Rate of Growth</b>                  | โตช้า (Slow), สม่ำเสมอ, อาจคงที่หรือฝ่อตัวลงได้ขึ้นกับฮอร์โมน                                        | โตเร็ว (Rapid), ขึ้นแปรตามสัดส่วนการแบ่งตัว (growth fraction) และมีเซลล์ตาย (necrosis)                  |
| <b>3. Local Invasion</b>                  | <b>ไม่รุกราน:</b> ขอบเขตเรียบชัด มีเยื่อหุ้ม (Encapsulated) หรือ cleavable plane ผ่าตัดลอกออกได้ง่าย | <b>รุกราน (Infiltrative):</b> ขอบเขตไม่ชัด แทรกซึมทำลายเนื้อเยื่อข้างเคียง ไม่มี capsule แท้จริง        |
| <b>4. Metastasis</b>                      | <b>ไม่มีทางแพร่กระจาย (Absent):</b> ไม่ลุกลามไปยังอวัยวะไกล                                          | <b>แพร่กระจายได้ (Present):</b> เป็นข้อบ่งชี้เด็ดขาดและเป็นคุณสมบัติจำเพาะของมะเร็ง                     |



**Figure 7.5: Benign Thyroid Adenoma**

เนื้องอกไม่ร้ายของต่อมไทรอยด์ เซลล์มีขนาดสม่ำเสมอสร้าง Thyroid follicles ปกติ มีแคปซูลหุ้มชัดเจน



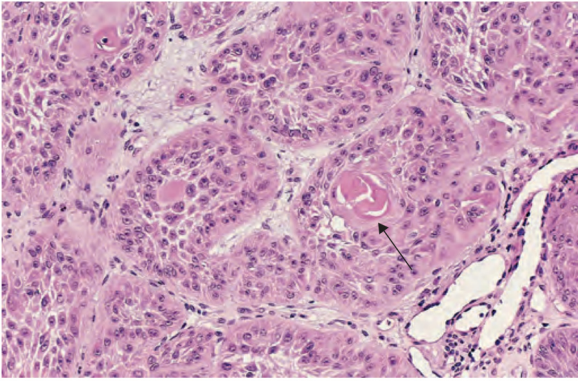
**Figure 7.8: Invasive Colonic Adenocarcinoma**

มะเร็งลำไส้ใหญ่สร้างท่อน้ำลายผิดปกติ รุกรานแทรกซึมผ่านกล้ามเนื้อ พร้อมปฏิกิริยา Desmoplasia หนาแน่น

### ลักษณะทางเซลล์วิทยาของ Anaplasia และ Dysplasia

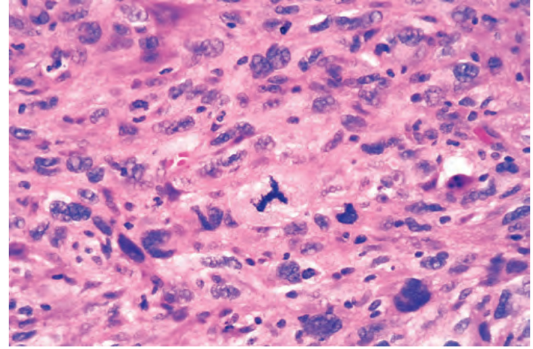
#### ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ของ Anaplasia (Hallmarks of Undifferentiated Malignancy):

- **Pleomorphism:** เซลล์และนิวเคลียสมีขนาดและรูปร่างแตกต่างกันอย่างมากในก้อนเดียวกัน
- **Nuclear Abnormalities:**
  - **Hyperchromasia:** นิวเคลียสย้อมติดสีเข้มมากเนื่องจากมี DNA ปริมาณสูง
  - **High N:C Ratio:** สัดส่วนนิวเคลียสต่อไซโทพลาสซึมสูงถึง **1:1** (ปกติในเซลล์ทั่วไปอยู่ที่ 1:4 ถึง 1:6)
  - **Prominent Nucleoli:** นิวคลีโอลัสมีขนาดใหญ่เห็นเด่นชัดมาก (Macronucleoli)
- **Atypical Mitoses:** พบการแบ่งตัวแบบผิดปกติ เช่น *Tripolar, Tetrapolar, Multipolar spindles* (จำเพาะต่อมะเร็ง)
- **Loss of Polarity:** เซลล์สูญเสียทิศทางการจัดเรียงตัว โครงสร้างท่อหรือแผ่นเรียงตัวยุ่งเหยิง
- **Tumor Giant Cells:** เซลล์ยักษ์ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ผิดปกติเพียงอันเดียว หรือมีนิวเคลียสหลายอันกระจุกตัว



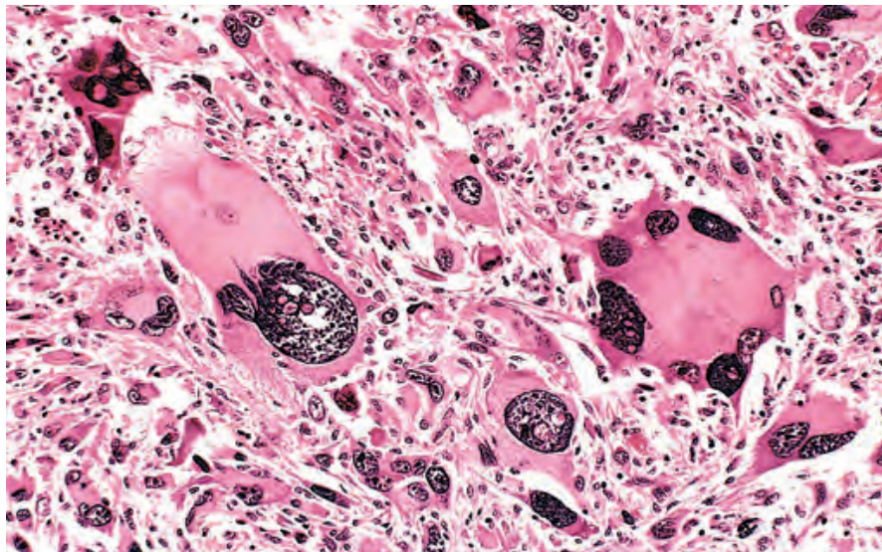
 **Figure 7.6: Well-Differentiated Squamous Cell Ca**

เซลล์มะเร็ง Squamous cell carcinoma ที่ยังแยกชนิดได้ดี พบการสร้างวงเคราติน หนวนกลม (Keratin Pearls) เด่นชัด



 **Figure 7.7: Anaplastic Malignant Tumor**

มะเร็ง Anaplastic ที่สูญเสียการแยกชนิด เซลล์มีขนาดผันแปรมาก (Pleomorphism) นิวเคลียสเข้มจัด และ N:C ratio สูงถึง 1:1

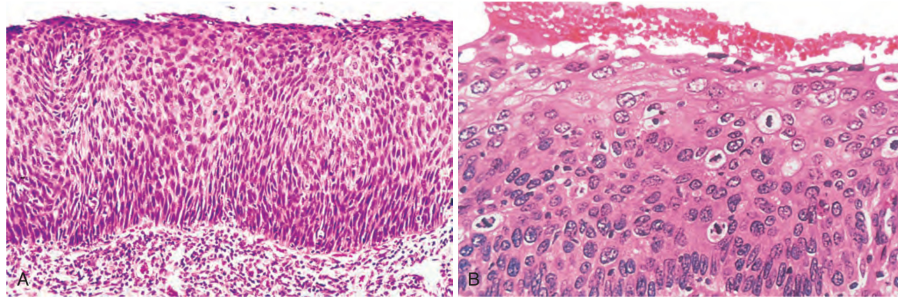


 **Figure 7.9: Pleomorphic Rhabdomyosarcoma & Atypical Mitotic Figures**

จุลพยาธิวิทยาของมะเร็งกล้ามเนื้อลาย พบเซลล์ยักษ์เนื้อออก (Tumor giant cells) และการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติอย่างรุนแรง เช่น Tripolar / Multipolar mitotic spindles ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของมะเร็ง

#### ความแตกต่างระหว่าง Dysplasia และ Carcinoma in Situ (CIS):

- **Dysplasia:** ภาวะที่เซลล์เยื่อบุผิวมีการเจริญเติบโตผิดปกติ มี cytological atypia และสูญเสียการจัดเรียงชั้น แต่ *ยังไม่ทะลุ Basement Membrane* (หากยังเป็น Mild-Moderate ยังมีโอกาสพัฒนาเป็นปกติได้เมื่อกำจัดสิ่งกระตุ้น)
- **Carcinoma in Situ (CIS):** ภาวะ Severe dysplasia ที่เซลล์ผิดปกติกระจายเต็มความหนาทุกชั้นของเยื่อบุผิว (Full-thickness atypia) โดยที่ **Basement Membrane ยังคงสมบูรณ์อยู่** ยังไม่มีการรุกรานเข้าสู่หลอดเลือดหรือต่อมน้ำเหลือง จึงยังไม่สามารถแพร่กระจายได้ (Cure rate เกือบ 100% หากผ่าตัดเอาออก)



**Figure 7.10: Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 (Carcinoma In Situ)**

(A) เซลล์ผิดปกติและเซลล์แบ่งตัวกระจายเต็มความหนาทุกชั้นของเยื่อผิวปากมดลูก (Full-thickness dysplasia) สูญเสียการจัดเรียงชั้น (B) กำลังขยายสูงแสดงว่า Basement Membrane ยังคงสมบูรณ์อยู่ เซลล์มะเร็งยังไม่รุกรานทะลุลงสู่ Stroma

## ๕ วิธีการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง (Pathways of Metastatic Spread)

### 1. Seeding of Body Cavities & Surfaces (การหลุดลอกกระจายในช่องว่างร่างกาย):

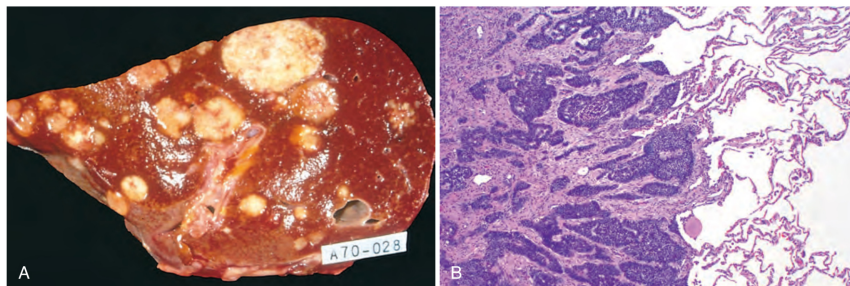
- เกิดขึ้นเมื่อเนื้องอกทะลุผ่านเยื่อผิวของอวัยวะเข้าสู่ช่องว่างเปิด เช่น *Peritoneal cavity, Pleural cavity, Pericardial, Subarachnoid space*
- ตัวอย่างคลาสสิก: **Ovarian Carcinoma** หลุดลอยไปเกาะกระจายทั่วช่องท้องและ omentum (Omental caking), **Pseudomyxoma Peritonei** จาก Mucinous carcinoma ของไส้ติ่งหรือรังไข่, **Krukenberg Tumor** (มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด Signet-ring cell แพร่กระจายข้ามช่องท้องไปยังรังไข่ทั้ง 2 ข้าง)

### 2. Lymphatic Spread (การแพร่กระจายทางระบบท่อน้ำเหลือง):

- เป็นวิถีทางหลักที่พบบ่อยที่สุดของ **Carcinoma** (มะเร็งเยื่อผิว) โดยเซลล์มะเร็งจะเข้าสู่ท่อน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงตามลำดับการไหลเวียน
- Sentinel Lymph Node (SLN):** ต่อน้ำเหลืองต่อมแรกสุดในระบบระบายน้ำเหลืองที่รับเซลล์มะเร็งจากก้อนปฐมภูมิ การทำ *Sentinel Node Biopsy* (ฉีดสี blue dye หรือ radiotracer) ในมะเร็งเต้านมและมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ช่วยบอกระยะและหลีกเลี่ยงการเอาต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดโดยไม่จำเป็น

### 3. Hematogenous Spread (การแพร่กระจายทางกระแสเลือด):

- เป็นวิถีทางหลักที่พบบ่อยของ **Sarcoma** (แต่ Carcinoma ก็สามารถกระจายทางนี้ได้ในระยะลุกลาม)
- เซลล์มะเร็งมักแทรกตัวเข้าทาง *หลอดเลือดดำ (Veins)* มากกว่าหลอดเลือดแดงเนื่องจากผนังบางกว่า
- อวัยวะที่พบบ่อยที่สุดในการรับการแพร่กระจายทางกระแสเลือดคือ **ตับ (Liver)** (รับเลือดจากระบบ Portal vein ของทางเดินอาหาร) และ **ปอด (Lungs)** (รับเลือดจากระบบ Cava)
- Batson Vertebral Venous Plexus:** โครงข่ายหลอดเลือดดำไร้ลิ้นตามแนวกระดูกสันหลัง อธิบายการแพร่กระจายของ **Prostate Cancer** ไปยังกระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar vertebrae) โดยตรง



**Figure 7.15: Gross & Microscopic Pathology of Distant Metastases**

(A) มหัพยาริวิทยาของตับที่พบก้อนมะเร็งแพร่กระจายมาหลายก้อน (Multiple metastatic nodules) ขอบเขตกลมและมีรอยนูนตรงกลาง (Central umbilication) (B) จุลยาริวิทยาของเนื้อปอดที่มีกลุ่มเซลล์มะเร็งกระจายตัวจุดกันหลอดเลือดและถุงลม

## ⚠ 4 ข้อยกเว้น Carcinomas ที่ชอบแพร่กระจายทาง "Hematogenous Route" ดังต่อไปนี้:

จำสูตรย่อ "Four Carcinomas Route Hematogenously":

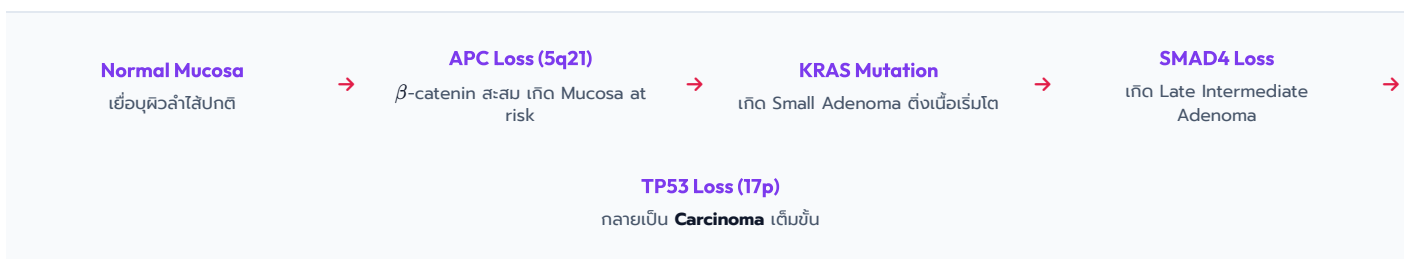
- 1. **Follicular Thyroid Carcinoma** (ต่างจาก Papillary ที่ไปทางน้ำเหลือง)
- 2. **Choriocarcinoma** (มะเร็งรก กระจายเข้าสู่กระแสเลือดเร็วมากไปปอด)
- 3. **Renal Cell Carcinoma (RCC)** (ชอบลุกลามเข้า Renal vein → IVC → Right Atrium)
- 4. **Hepatocellular Carcinoma (HCC)** (ลุกลามเข้า Portal vein และ Hepatic vein)

## หลักการพื้นฐานของการกลายพันธุ์และ Monoclonality

- 1. Nonlethal Genetic Damage:** การกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดมะเร็งต้องไม่ทำลายเซลล์จนตาย แต่ต้องคงอยู่และถ่ายทอดไปยังเซลล์รุ่นลูกหลานได้ (อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน สิ่งแวดล้อม รังสี สารเคมี หรือเชื้อไวรัส)
- 2. Monoclonal Origin:** มะเร็งเริ่มต้นขึ้นจากการขยายพันธุ์ของเซลล์ตั้งต้น (*Single Progenitor Clone*) เพียงเซลล์เดียวที่ได้รับการกลายพันธุ์ตัวแรก
- 3. Clonal Evolution & Heterogeneity:** ในระหว่างการแบ่งตัว เซลล์มะเร็งจะเกิดการกลายพันธุ์สะสมเพิ่มเติม (*Subclones*) ทำให้ประชากรเซลล์ในก้อนเดียวกันมีความหลากหลาย (*Heterogeneous*) ในด้านความไวต่อยา ความสามารถในการรุกราน และการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกัน
- 4. Driver vs. Passenger Mutations:**
  - Driver Mutations:** การกลายพันธุ์ที่ส่งผลโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเซลล์มะเร็ง (*Oncogenesis*) ขับเคลื่อน Hallmarks of cancer
  - Passenger Mutations:** การกลายพันธุ์ที่เป็นผลพลอยได้จากความไม่เสถียรของจีโนม (*Genomic instability*) ไม่ได้ขับเคลื่อนมะเร็งโดยตรง แต่สามารถสะสมจนกลายเป็นเป้าหมายของระบบภูมิคุ้มกัน (*Neoantigens*)

## กระบวนการเกิดมะเร็งแบบสะสมหลายขั้นตอน (Adenoma-Carcinoma Sequence)

แบบจำลองคลาสสิกของ Vogelstein ในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal Carcinoma) แสดงถึงการสะสมการกลายพันธุ์ตามลำดับ:



### กลุ่มยีนเป้าหมายหลัก 4 คลาสในการเกิดมะเร็ง (The 4 Gene Classes):

- Proto-oncogenes:** ยีนส่งเสริมการแบ่งตัว (Gain-of-function → กลายพันธุ์เพียง 1 allele ก็ก่อโรคได้ / Dominant)
- Tumor Suppressor Genes:** ยีนยับยั้งการเจริญเติบโต (Loss-of-function → ต้องสูญเสียทั้ง 2 alleles ตาม Knudson 2-hit / Recessive)
- Genes regulating Apoptosis:** ยีนควบคุมการตายแบบอะพอพโทซิส (เช่น การทำงานเกินของ *BCL-2* หรือการสูญเสีย *BAX*)
- DNA Repair Genes:** ยีนซ่อมแซมดีเอ็นเอ (Mutator phenotype ทำให้เกิด microsatellite instability และสะสมการกลายพันธุ์รวดเร็ว)

## The 8 Hallmarks of Cancer & 2 Enabling Characteristics

คุณลักษณะพื้นฐาน 8 ประการของเซลล์มะเร็งที่ทำให้เกิดความได้เปรียบในการเจริญเติบโต พร้อมด้วย 2 ปัจจัยเกื้อหนุนตามหลักการของ Hanahan & Weinberg:

- |                                                                                                                                              |                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>H1 Self-sufficiency in growth signals</b><br>ส่งสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวได้เองโดยไม่อาศัย growth factor ภายนอก (Oncogenes: RAS, MYC, EGFR) | <b>H2 Insensitivity to growth-inhibitory signals</b><br>ดื้อต่อสัญญาณยับยั้งการเจริญเติบโตจากภายนอก (Loss of RB, TP53, TGF- $\beta$ ) |
| <b>H3 Altered cellular metabolism (Warburg Effect)</b><br>เปลี่ยนวิถีพลังงานเป็น Aerobic glycolysis เพื่อสร้างสารมัธยฐานชีวโมเลกุล           | <b>H4 Evasion of apoptosis</b><br>หลบหนีการตายของเซลล์ผ่านการเพิ่ม BCL-2 หรือการสูญเสีย p53/BAX                                       |
| <b>H5 Limitless replicative potential</b><br>แบ่งตัวได้ไม่จำกัดและเป็นอมตะผ่านการทำงานใหม่ของ Telomerase (hTERT)                             | <b>H6 Sustained angiogenesis</b><br>สร้างหลอดเลือดใหม่หล่อเลี้ยงก้อนผ่านการหลั่ง VEGF, bFGF จากภาวะ Hypoxia                           |
| <b>H7 Tissue invasion and metastasis</b><br>รุกรานเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและแพร่กระจายข้ามอวัยวะ (สูญเสีย E-cadherin, หลั่ง MMPs)                | <b>H8 Evasion of immune surveillance</b><br>หลบเลี่ยงการทำลายของ T-cells ผ่าน PD-L1 overexpression และลด MHC-I                        |
| <b>E1 Genome instability &amp; mutation</b><br>ความไม่เสถียรของดีเอ็นเอจากการบกพร่องในระบบซ่อมแซม DNA (MMR, NER, BRCA)                       | <b>E2 Tumor-promoting inflammation</b><br>การอักเสบเรื้อรังที่หลั่งสารกระตุ้นการแบ่งตัวและสารก่อมะเร็ง                                |

⚡ กลไกการส่งสัญญาณผ่าน Receptor Tyrosine Kinase และ RAS Pathway

ในเซลล์ปกติ Growth Factor (GF) จะจับกับ Receptor Tyrosine Kinase (RTK) บนผิวเซลล์ → เกิด Dimerization และ Autophosphorylation → ส่งต่อสัญญาณไปยังสารตัวกลางในไซโทพลาสซึม (RAS/MAPK pathway หรือ PI3K/AKT pathway) → กระตุ้น Transcription factors ในนิวเคลียส (MYC, FOS, JUN) → กระตุ้นการแสดงออกของ **Cyclin D** และ **CDK4/6** เพื่อเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ (Cell cycle)

**กลไกการกลายพันธุ์ของ RAS (Most Commonly Mutated Proto-oncogene in Human Tumors ~30%):**

- ปกติ RAS สลับระหว่างสถานะไม่ทำงาน (Inactive: จับกับ **GDP**) และสถานะทำงาน (Active: จับกับ **GTP**) โดยมีโปรตีน **GAP (GTPase-Activating Protein เช่น NF1)** คอยเร่งการย่อย GTP กลับเป็น GDP เพื่อปิดสวิตช์สัญญาณ
- การกลายพันธุ์แบบ Point mutation ใน **KRAS, HRAS, NRAS** (มักพบที่ codon 12, 13, 61) จะทำลายฤทธิ์ GTPase activity ของ RAS และขัดขวางการทำงานของ GAP ทำให้โปรตีน **RAS ติดค้างอยู่ในสถานะ active GTP-bound ตลอดเวลา** ส่งสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวอย่างต่อเนื่องโดยไม่อาศัย growth factor

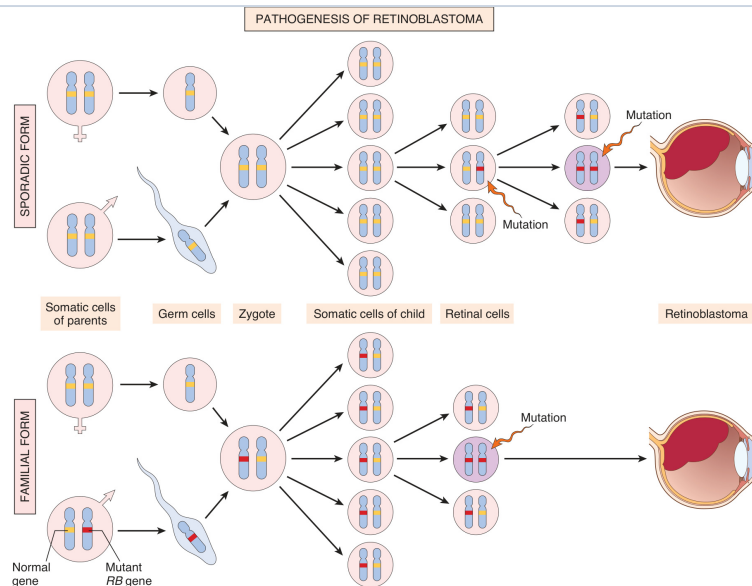
📋 สรุปยีน Oncogenes สำคัญ กลไกการกระตุ้น และโรคที่เกี่ยวข้อง

| Oncogene           | ประเภทของโปรตีน (Protein Class)        | กลไกการกระตุ้น (Mechanism)                     | มะเร็งที่เกี่ยวข้องและยาพุ่งเป้า (Targeted Therapy)                                           |
|--------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ERBB1 (EGFR)       | Receptor Tyrosine Kinase               | Point mutation                                 | <b>Lung Adenocarcinoma</b> (ตอบสนองต่อ EGFR TKIs: Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib)          |
| ERBB2 (HER2 / NEU) | Receptor Tyrosine Kinase               | Gene Amplification (Overexpression)            | <b>Breast Cancer</b> และ Gastric Adenocarcinoma (ตอบสนองต่อ Trastuzumab / Herceptin)          |
| ALK                | Receptor Tyrosine Kinase               | Chromosomal Inversion / Fusion (EML4-ALK)      | <b>Lung Adenocarcinoma</b> ในผู้ไม่สูบบุหรี่ (ตอบสนองต่อ Crizotinib, Alectinib)               |
| RET                | Receptor Tyrosine Kinase               | Point mutation (MEN2A/2B), Fusion (PTC)        | <b>Medullary Thyroid Carcinoma</b> , MEN 2A & 2B, Papillary Thyroid Carcinoma                 |
| KIT (CD117)        | Stem cell factor receptor (RTK)        | Point mutation                                 | <b>Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)</b> (ตอบสนองต่อ Imatinib / Gleevec)                  |
| KRAS               | GTP-binding signal transducer          | Point mutation (locked in GTP-bound state)     | <b>Pancreatic Adenocarcinoma (&gt;90%)</b> , Colorectal Ca (ดื้อต่อ anti-EGFR mAb), Lung Ca   |
| BRAF               | Serine/Threonine Kinase (RAS effector) | Point mutation ( <b>V600E</b> )                | <b>Melanoma</b> , Papillary Thyroid Ca, Hairy Cell Leukemia, Colon Ca (ยา: Vemurafenib)       |
| ABL                | Non-receptor Tyrosine Kinase           | Translocation <b>t(9;22)(q34;q11) BCR-ABL</b>  | <b>Chronic Myelogenous Leukemia (CML)</b> , B-ALL (Philadelphia chromosome → Imatinib)        |
| JAK2               | Non-receptor Tyrosine Kinase           | Point mutation ( <b>V617F</b> )                | <b>Polycythemia Vera</b> , Essential Thrombocythemia, Primary Myelofibrosis (ยา: Ruxolitinib) |
| c-MYC              | Nuclear Transcription Factor           | Translocation <b>t(8;14)(q24;q32)</b> กับ IgH  | <b>Burkitt Lymphoma</b> (Starry-sky appearance), กระตุ้นการแบ่งตัวแบบรวดเร็วมาก               |
| N-MYC (MYCN)       | Nuclear Transcription Factor           | Gene Amplification (Double minutes / HSR)      | <b>Neuroblastoma</b> ในเด็ก (เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคร้าย / Poor prognosis)                 |
| Cyclin D1 (CCND1)  | Cell Cycle G1/S Regulator              | Translocation <b>t(11;14)(q13;q32)</b> กับ IgH | <b>Mantle Cell Lymphoma</b> (กระตุ้น CDK4 ให้ phosphorylate RB เร่งผ่าน G1/S)                 |

## สมมติฐาน Knudson Two-Hit Hypothesis และยีน RB

**Knudson's Two-Hit Hypothesis:** การจะเกิดมะเร็งจากการสูญเสีย Tumor Suppressor Gene จำเป็นต้องมีการกลายพันธุ์ที่ทำให้ยับยั้งการทำงาน (Loss of function) ทั้ง **2 Alleles** ของยีนนั้น

- **Familial Retinoblastoma:** ผู้ป่วยได้รับการถ่ายทอดการกลายพันธุ์ allele ที่ 1 ทางพันธุกรรม (Germline 1st hit) ทำให้เซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมี 1 mutant allele → เมื่อเกิด Somatic mutation ซ้ำที่ allele ที่ 2 (2nd hit / Loss of Heterozygosity - LOH) ในเซลล์จอประสาทตาเพียงไม่กี่เซลล์ ก็จะเกิด **Bilateral & Multifocal Retinoblastoma** ตั้งแต่วัยเด็กเล็ก และมีความเสี่ยงสูงต่อ **Osteosarcoma** ในวัยรุ่น
- **Sporadic Retinoblastoma:** เกิดจากการที่เซลล์จอประสาทตาทิได้รับการกลายพันธุ์ทั้ง 2 hits แบบ somatic mutations ขึ้นเองในเซลล์เดียวกัน ทำให้มักเกิดเป็น **Unilateral & Unifocal** ในเด็กโต



**Figure 7.25: Pathogenesis of Retinoblastoma & Knudson's Two-Hit Model**

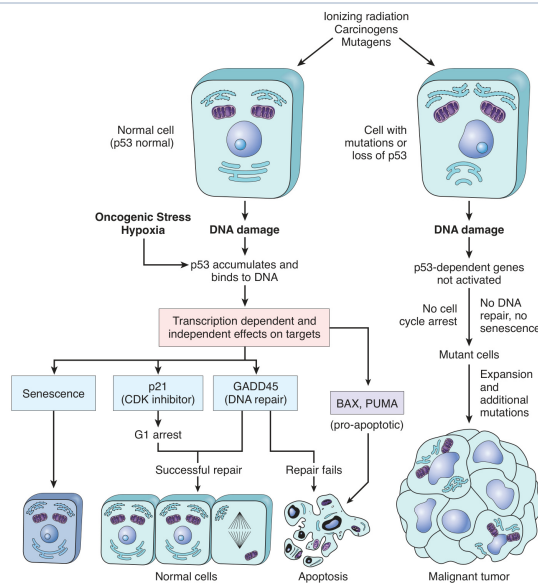
เปรียบเทียบการเกิดมะเร็งจอประสาทตา: แบบพันธุกรรม (Familial) ได้รับ 1st hit ทาง Germline ทำให้เซลล์ทุกเซลล์พร้อมกลายพันธุ์ → เกิดมะเร็ง 2 ข้างตั้งแต่วัยเด็ก เทียบกับแบบประปราย (Sporadic) ที่ต้องรอให้เกิด somatic mutations ครบทั้ง 2 hits ในเซลล์เดียวกัน

### RB Gene (13q14) – "Governor of the Cell Cycle":

- **Hypophosphorylated (Active) RB:** เกาะจับกับ **E2F transcription factor** ไว้แน่น ทำให้ E2F ไม่สามารถไปกระตุ้นการถอดรหัสของยีนที่จำเป็นสำหรับการจำลอง DNA ได้ เซลล์จึงหยุดอยู่ที่ **G1 Phase**
- **Hyperphosphorylated (Inactive) RB:** เมื่อได้รับสัญญาณ Growth factor คอมเพล็กซ์ **Cyclin D-CDK4/6** และ **Cyclin E-CDK2** จะเติมหมู่ฟอสเฟตให้ RB ทำให้ RB ปลดปล่อย E2F หลุดออกมาเป็นอิสระ → E2F เข้าไปกระตุ้นการสร้าง Cyclin A, DNA Polymerase และโปรตีนที่จำเป็นต่อการเข้าสู่ **S Phase**
- **Viral Inactivation:** โปรตีนก่อมะเร็ง **HPV E7 oncoprotein** สามารถเข้าไปจับกับ Hypophosphorylated RB และแย่ง E2F ออกมา ทำให้เซลล์เข้าสู่ S phase อย่างไม่สามารถควบคุมได้

## TP53 Gene (17p13.1) — "Guardian of the Genome"

**TP53** เป็นยีนที่มีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดในมะเร็งของมนุษย์ (พบมากกว่า 50% ของมะเร็งทุกชนิด) ทำหน้าที่ตรวจจับความเสียหายของ DNA, Hypoxia, หรือ Oncogenic stress



**Figure 7.27: The Role of p53 in Maintaining the Integrity of the Genome**

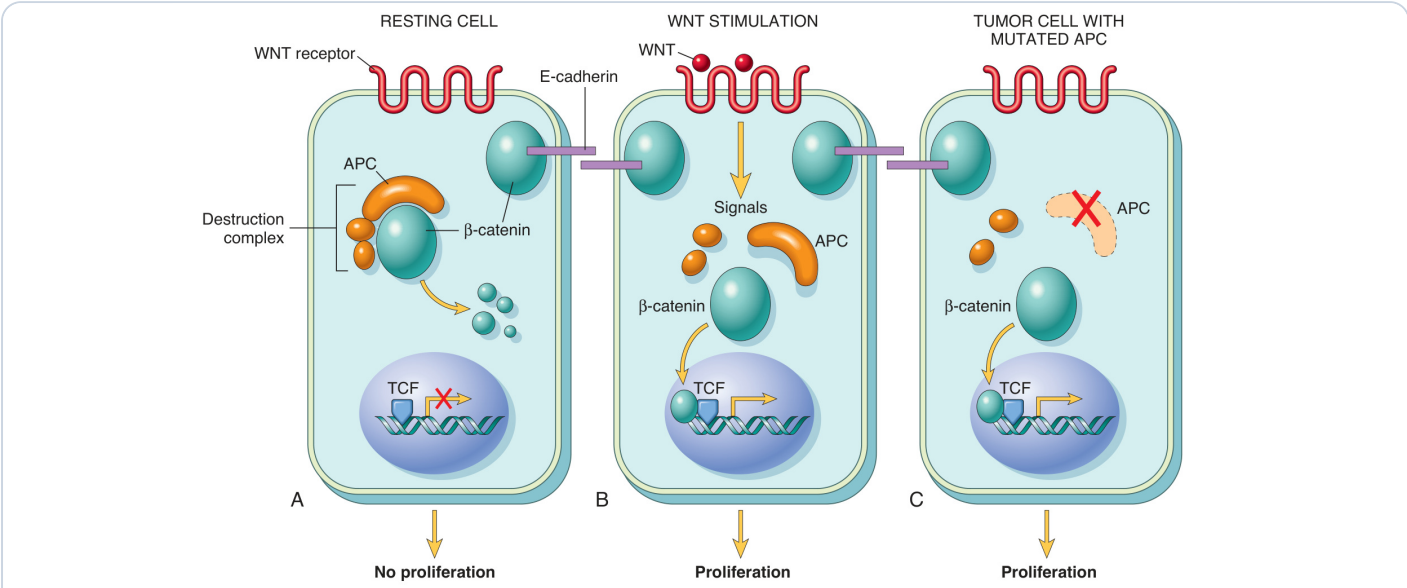
แผนภาพกลไกของ TP53 (Guardian of the Genome): เมื่อเกิด DNA Damage หรือความเครียดของเซลล์ → p53 จะกระตุ้น 3 ทางรอด: (1) p21 เพื่อย่นำ G1 arrest, (2) GADD45 ช่วยซ่อมแซม DNA, และ (3) BAX/PUMA เพื่อย่นำ Apoptosis หากซ่อมแซมไม่ได้

### ⚠ Li-Fraumeni Syndrome & Viral Inactivation of p53:

- **Li-Fraumeni Syndrome:** การถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของ *TP53* แบบ Autosomal Dominant ทาง germline เพิ่มความเสี่ยงมาหาศาลต่อมะเร็งตั้งแต่อายุน้อย สูตรจำ "SBLA": *Sarcoma (กระดูก/กล้ามเนื้อ), Breast cancer, Leukemia/Lung cancer, Adrenocortical carcinoma*
- **HPV E6 oncoprotein:** ไวรัส HPV สายพันธุ์ (16, 18) สร้างโปรตีน **E6** ซึ่งไปจับกับ p53 และชักนำให้เกิดการย่อยสลายผ่าน Ubiquitin-proteasome pathway ทำให้เซลล์สูญเสียกลไกตรวจจับความเสียหายของ DNA

**ตารางรวบรวมยีน Tumor Suppressor สำคัญทางคลินิก**

| ยีน (Gene) | ตำแหน่งโครโมโซม | หน้าที่และกลไกการทำงานทางสรีรวิทยา                                                                                                           | กลุ่มอาการทางพันธุกรรมและมะเร็งที่เกี่ยวข้อง                                                                                     |
|------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| APC        | 5q21            | สร้าง Destruction complex ร่วมกับ Axin/GSK-3 $\beta$ เพื่อย่อยสลาย $\beta$ -catenin ป้องกันไม่ให้โปรตีน Wnt pathway                          | <b>Familial Adenomatous Polyposis (FAP)</b> (เกิดตึ๊งเนื้องอกในลำไส้ใหญ่ มะเร็ง 100% ถ้าไม่ตัดลำไส้), Gardner & Turcot syndromes |
| CDKN2A     | 9p21            | สร้างโปรตีน 2 ชนิด: <b>p16/INK4a</b> (ยับยั้ง CDK4/6 ช่วยทำให้ RB active) และ <b>p14/ARF</b> (ยับยั้ง MDM2 ป้องกัน p53 ถูกทำลาย)             | <b>Familial Melanoma</b> , Pancreatic Carcinoma, Glioblastoma, Esophageal cancer                                                 |
| PTEN       | 10q23           | Lipid Phosphatase ที่คอย dephosphorylate PIP <sub>3</sub> → PIP <sub>2</sub> เพื่อดับสัญญาณของ <b>PI3K/AKT/mTOR pro-survival pathway</b>     | <b>Cowden Syndrome</b> (Hamartomas หลายอวัยวะ, มะเร็งเต้านม, มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก), Glioblastoma                                 |
| NF1        | 17q11.2         | สร้าง <b>Neurofibromin (GTPase-Activating Protein / GAP)</b> ทำหน้าที่กระตุ้นให้ RAS ย่อย GTP กลับเป็น GDP ปิดสวิตช์ RAS                     | <b>Neurofibromatosis Type 1 (von Recklinghausen disease):</b> Café-au-lait spots, Neurofibromas, Lisch nodules, Optic glioma     |
| NF2        | 22q12           | สร้าง <b>Merlin / Schwannomin</b> (Cytoskeletal protein ที่ช่วยควบคุม Contact inhibition ผ่าน E-cadherin/Hippo pathway)                      | <b>Neurofibromatosis Type 2: Bilateral Acoustic (Vestibular) Schwannomas</b> , Meningiomas, Ependymomas                          |
| VHL        | 3p25.3          | เป็นส่วนประกอบของ Ubiquitin Ligase ที่คอยชักนำให้ <b>HIF-1 <math>\alpha</math> (Hypoxia-Inducible Factor)</b> ถูกย่อยสลายเมื่อมีออกซิเจนปกติ | <b>von Hippel-Lindau Syndrome: Clear Cell Renal Cell Carcinoma</b> , Cerebellar & Retinal Hemangioblastomas, Pheochromocytoma    |
| WT1        | 11p13           | Transcription factor สำคัญในการเจริญของไตและต่อมเพศช่วงตัวอ่อน                                                                               | <b>Wilms Tumor (Nephroblastoma)</b> ในเด็ก, WAGR syndrome, Denys-Drash syndrome                                                  |
| CDH1       | 16q22           | สร้าง <b>E-cadherin</b> (Transmembrane glycoprotein ที่ยึดเกาะระหว่างเซลล์เยื่อบุผิว รักษา contact inhibition)                               | <b>Familial Diffuse Gastric Cancer</b> (Signet-ring cells กระจายตัวแบบราบ), <b>Invasive Lobular Carcinoma of Breast</b>          |



**Figure 7.28: The Role of APC in Regulating the Stability and Function of  $\beta$ -Catenin**

กลไกของ APC: ในเซลล์ปกติ APC ร่วมกับ Axin และ GSK-3 $\beta$  ย่อยสลาย  $\beta$ -catenin → เมื่อสูญเสีย APC หรือได้รับสัญญาณ Wnt ทำให้  $\beta$ -catenin หลุดรอดเข้าสู่นิวเคลียสไปกระตุ้น MYC และ Cyclin D1 ชักนำให้เกิดตึ๊งเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่

## ☠ กลไกการหลบเลี่ยง Apoptosis และบทบาทของ BCL-2

เซลล์มะเร็งพัฒนาการต่อต้านวิถี **Intrinsic (Mitochondrial) Apoptotic Pathway** โดยปรับสมดุลระหว่างโปรตีนด้านการตายและส่งเสริมการตาย:

- **Anti-apoptotic BCL-2 Family:** เช่น *BCL-2*, *BCL-XL*, *MCL-1* ทำหน้าที่รักษาความสมบูรณ์ของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียชั้นนอก ป้องกันการรั่วไหลของ Cytochrome c
- **Pro-apoptotic Effectors:** เช่น *BAX*, *BAK* รวมตัวกันเป็นรูพรุนบนเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิด Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization (MOMP) หลัง Cytochrome c ออกไปจับกับ APAF-1 เพื่อกระตุ้น Caspase-9 และ Caspase-3
- **Pro-apoptotic BH3-only Sensors:** เช่น *BAD*, *BIM*, *BID*, *PUMA*, *NOXA* ทำหน้าที่ตรวจจับ stress แล้วไปยับยั้ง BCL-2 เพื่อเปิดทางให้ BAX/BAK ทำงาน

### Translocation t(14;18) ใน Follicular Lymphoma:

เกิดการสลับชิ้นส่วนโครโมโซมระหว่าง **t(14;18)(q32;q21)** นำยีน *BCL2* บนโครโมโซม 18 ไปอยู่ใต้การควบคุมของ Enhancer ของ **Ig Heavy chain (IgH)** บนโครโมโซม 14 → ส่งผลให้เซลล์บีลิมโฟไซตสร้าง **BCL-2 protein ในระดับสูงมากผิดปกติอย่างต่อเนื่อง** ป้องกันไม่ให้ B-cells ใน germinal center เข้าสู่ apoptosis เกิดการสะสมของเซลล์มะเร็งที่มีอายุขัยยาวนาน

## ∞ Replicative Immortality และการทำงานของ Telomerase

- **Hayflick Limit & Telomere Shortening:** ในเซลล์ร่างกายปกติ ทุกครั้งที่มีการแบ่งตัว ส่วนปลายของโครโมโซม (**Telomeres: TTAGGG repeats**) จะสั้นลงเรื่อยๆ จนถึงขีดจำกัด เมื่อปลายโครโมโซมเปลือยออก เซลล์จะรับรู้ว่าเป็น DNA double-strand break กระตุ้นให้ p53 และ RB นำเซลล์เข้าสู่ภาวะแก่ถาวร (**Replicative Senescence**)
- **Telomere Crisis & Bridge-Fusion-Breakage Cycle:** หากเซลล์สูญเสียทั้ง p53 และ RB เซลล์จะยังคงพยายามแบ่งตัวต่อไปจน telomere หหมดสิ้น เอนไซม์ Non-homologous end joining (NHEJ) จะนำปลายโครโมโซมที่เปลือยมาเชื่อมต่อกันกลายเป็น Dicentric chromosomes → ระหว่าง Anaphase ขั้วดึงโครโมโซมจะฉีกสายโครโมโซมขาดออก เกิดเป็นวงจรร Bridge-Fusion-Breakage ก่อให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม (Mitotic Catastrophe / Crisis) และเซลล์ส่วนใหญ่จะตาย
- **Telomerase Reactivation:** ในเซลล์มะเร็งประมาณ **85–90%** จะเกิดการเปิดสวิตช์ทำงานใหม่ของเอนไซม์ **Telomerase (hTERT reverse transcriptase)** หรือใช้กลไก Alternative Lengthening of Telomeres (ALT ~10–15%) ทำให้ความยาวของ telomere คงที่ เซลล์จึงหลุดพ้นจาก crisis และได้รับ **ความเป็นอมตะในการแบ่งตัว (Limitless Replicative Potential)**

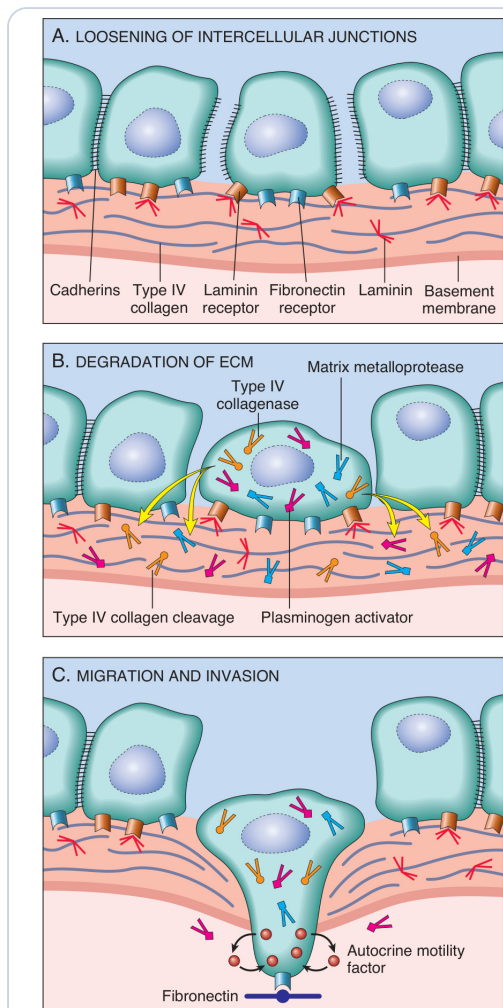
## 🔥 The Angiogenic Switch และการสร้างหลอดเลือดใหม่

ก้อนมะเร็งไม่สามารถโตเกินขนาด **1-2 มิลลิเมตร** ได้หากปราศจากการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อส่งออกซิเจนและสารอาหาร การเปลี่ยนผ่านเข้าสู่การสร้างหลอดเลือดเรียกว่า **Angiogenic Switch**:

- **Hypoxia Induction:** ภาวะขาดออกซิเจนในใจกลางก้อนเนื้อออกทำให้ **HIF-1 $\alpha$**  ไม่ถูกย่อยสลาย  $\rightarrow$  HIF-1 $\alpha$  เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสไปกระตุ้นการสร้าง **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** และ **bFGF (basic Fibroblast Growth Factor)**
- **Downregulation of Inhibitors:** ลดการสร้างสารยับยั้งหลอดเลือด เช่น *Thrombospondin-1 (TSP-1)* ซึ่งปกติถูกกระตุ้นโดย *p53*, Angiostatin, Endostatin
- **ลักษณะหลอดเลือดของเนื้องอก:** มีรูปร่างผิดปกติ ผังบาง รั่วซึมง่าย (Leaky) มีการเชื่อมต่อแบบไร้ระเบียบ และมี Interstitial fluid pressure สูง ซึ่งเอื้อต่อการแทรกตัวเข้าสู่หลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง

## 🔬 กระบวนการรุกรานเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน 4 ขั้นตอน (The 4-Step ECM Invasion Cascade)

การรุกรานผ่าน Extracellular Matrix (ECM) และ Basement Membrane เป็นขั้นตอนสำคัญยิ่งก่อนที่เซลล์มะเร็งจะสามารถแพร่กระจายไปสู่อวัยวะห่างไกล:



**Figure 7.35: ECM Invasion Cascade**

กลไกการรุกราน 4 ขั้นตอน: Loosening (Loss of E-cadherin)  $\rightarrow$  Degradation (MMPs / Type IV Collagenase)  $\rightarrow$  Attachment (Integrins)  $\rightarrow$  Migration (Locomotion & AMF)

### 📌 ลำดับกลไกระดับโมเลกุล 4 ขั้นตอน:

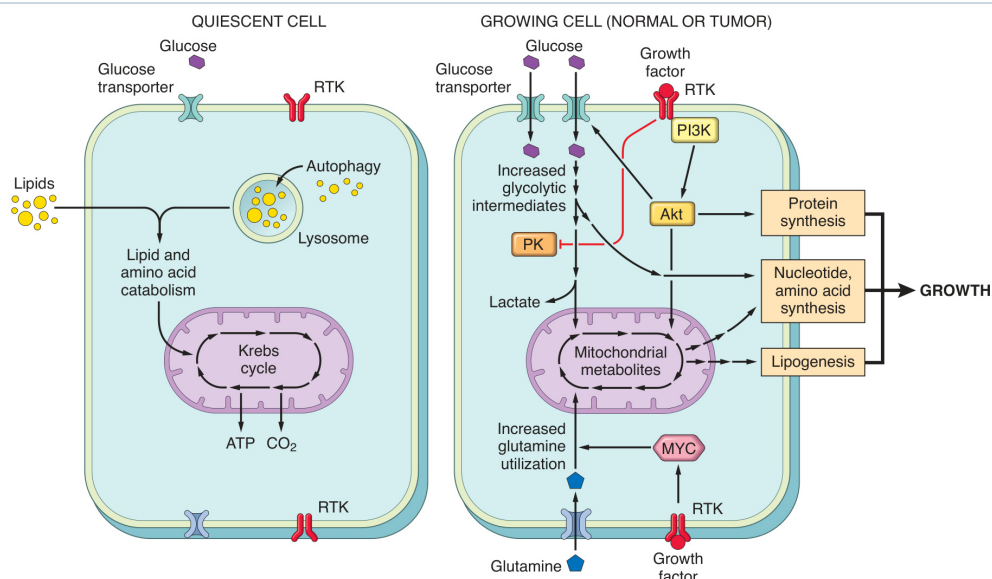
- 1 Loosening of Intercellular Junctions:** เซลล์มะเร็งคลายการยึดเกาะระหว่างกันจากการสูญเสีย **E-cadherin** (มีวเกินของยีน *CDH1* หรือถูกกดโดย *SNAIL*, *TWIST*) นำไปสู่ *Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)*
- 2 Degradation of ECM & Basement Membrane:** เซลล์มะเร็งและ stromal cells หลั่งเอนไซม์ย่อยสลาย โดยเฉพาะ **Type IV Collagenase (MMP-2, MMP-9)**, Cathepsins และ Plasminogen Activator เพื่อเจาะทะลุเยื่อฐาน
- 3 Attachment to Novel ECM Components:** เซลล์มะเร็งเปลี่ยนแปลงตัวรับ **Integrins** เข้าจับกับ cleaved binding sites บน Laminin และ Fibronectin ที่เพิ่งถูกย่อย ส่งสัญญาณกระตุ้นการเคลื่อนที่และการรอดชีวิต
- 4 Migration & Locomotion:** เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Locomotion) โดยอาศัยแรงขับเคลื่อนจาก **Autocrine Motility Factors (AMF)**, Chemokines และ cleavage fragments ของ ECM มุ่งหน้าสู่หลอดเลือด

### การเดินทางในกระแสเลือดและ Organ Tropism ("Seed and Soil" Hypothesis):

- **Intravasation & Circulation Survival:** รวมกลุ่มกับเกล็ดเลือดเป็น *Tumor-Platelet Emboli* ป้องกันแรงเฉือนของกระแสเลือด (Shear stress) และหลบเลี่ยง NK cells
- **Extravasation & Organ Homing:** ตำแหน่งแพร่กระจายจำเพาะ:
  - **Prostate Cancer**  $\rightarrow$  **Bone:** ผ่าน Batson vertebral venous plexus และ CXCR4/CXCL12
  - **Lung Carcinoma**  $\rightarrow$  **Adrenal Glands & Brain:** ตำแหน่งแพร่กระจายยอดนิยม
  - **Breast Carcinoma**  $\rightarrow$  **Bone, Lung, Liver, Brain:** อาศัยโมเลกุล adhesion molecules จำเพาะ

## ปรากฏการณ์ Warburg Effect (Aerobic Glycolysis)

**Warburg Effect:** แม้ในสภาวะที่มีออกซิเจนเพียงพอ เซลล์มะเร็งที่กำลังแบ่งตัวอย่างรวดเร็วจะเปลี่ยนวิถีการเผาผลาญกลูโคสจากการสังเคราะห์ Oxidative Phosphorylation ในไมโทคอนเดรีย ไปเป็นการทำ **Aerobic Glycolysis** และเปลี่ยน pyruvate เป็น lactate แทน



**Figure 7.29: Metabolism and Cell Growth (The Warburg Effect)**

เปรียบเทียบระหว่างเซลล์ปกติที่เป็น Oxidative Phosphorylation สร้าง 36 ATP กับเซลล์มะเร็งที่เปลี่ยนมาใช้ Aerobic Glycolysis เพื่อผลิตสารมัธยันตร์ (Intermediates) สำหรับการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก ไขมัน และโปรตีนสร้างเซลล์ใหม่

### เหตุผลทางชีววิทยาเบื้องหลัง Warburg Effect:

- แม้การสลายกลูโคสผ่าน glycolysis จะได้พลังงานเพียง **2 ATP ต่อ 1 Glucose** (เทียบกับ 36 ATP ใน oxidative phosphorylation) แต่วิธีนี้จะให้สารมัธยันตร์ (Metabolic intermediates) จำนวนมหาศาลเพื่อใช้เป็นวัตถุดิบในการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลสำหรับสร้างเซลล์ใหม่:
  - Glucose-6-Phosphate:** เข้าสู่ Pentose Phosphate Pathway เพื่อสร้าง **Ribose-5-Phosphate** (สร้างนิวคลีโอไทด์สำหรับ DNA/RNA) และ **NADPH**
  - Dihydroxyacetone phosphate:** นำไปสังเคราะห์ **Glycerol & Lipids** สำหรับเยื่อหุ้มเซลล์
  - 3-Phosphoglycerate:** นำไปสร้างกรดอะมิโน เช่น **Serine, Glycine** สำหรับโปรตีน
- ขับเคลื่อนโดยการกระตุ้นของ **MYC, AKT, mTOR** และการสูญเสียของ **TP53**
- ประโยชน์ทางคลินิก (Clinical Diagnostic Application):** เซลล์มะเร็งต้องดึงน้ำตาลกลูโคสเข้าเซลล์มากกว่าเซลล์ปกติหลายสิบเท่าผ่าน GLUT1 transporters ทำให้สามารถใช้เทคนิค **18F-FDG PET Scan (Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography)** ในการตรวจหาก้อนมะเร็งและการแพร่กระจายทั่วร่างกายได้อย่างแม่นยำ

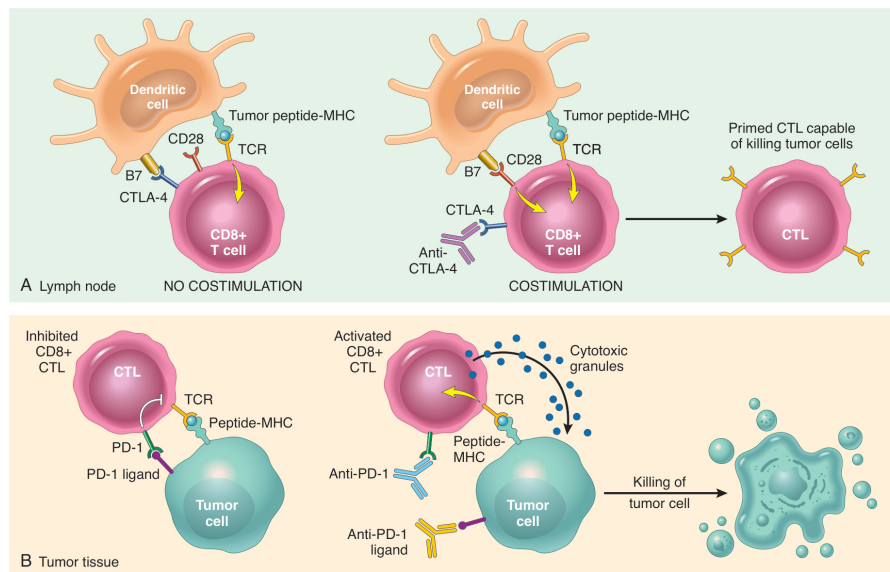
## กลุ่มอาการบกพร่องในการซ่อมแซม DNA (Genomic Instability Syndromes)

| ระบบการซ่อมแซม DNA                      | ยีนที่เกิดการกลายพันธุ์             | โรคทางพันธุกรรมและลักษณะทางคลินิก                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mismatch Repair (MMR)</b>            | <i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2</i>       | <b>Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer - HNPCC):</b> เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ซีกขวาตั้งแต่วัยน้อย, มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก ตรวจพบ <b>Microsatellite Instability (MSI-High)</b>                    |
| <b>Nucleotide Excision Repair (NER)</b> | <i>XPA, XPC, ERCC genes</i>         | <b>Xeroderma Pigmentosum:</b> ไม่สามารถซ่อมแซม Pyrimidine dimers ที่เกิดจากรังสี UV แดดได้ ผิวหนังไหม้เกรียม เกิดมะเร็งผิวหนัง (Melanoma, Basal cell ca, Squamous cell ca) นับพันเท่าตั้งแต่วัยเด็ก             |
| <b>Homologous Recombination Repair</b>  | <i>BRCA1, BRCA2</i>                 | <b>Familial Breast and Ovarian Cancer Syndrome:</b> บกพร่องในการซ่อมแซม DNA double-strand breaks เสี่ยงมะเร็งเต้านมทั้งหญิงและชาย, มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน (ตอบสนองดีต่อ <i>PARP inhibitors: Olaparib</i> ) |
| <b>DNA Interstrand Crosslink Repair</b> | <i>FANCA, FANCC (Fanconi genes)</i> | <b>Fanconi Anemia:</b> ไทรกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia), ความผิดปกติของกระดูกนิ้วหัวแม่มือ (Radial ray defects), เสี่ยงต่อ Acute Myeloid Leukemia (AML)                                                           |
| <b>Double-Strand Break Signaling</b>    | <i>ATM gene (11q22.3)</i>           | <b>Ataxia-Telangiectasia:</b> ทรงตัวลำบาก (Cerebellar ataxia), หลอดเลือดฝอยตาขยาย (Oculocutaneous telangiectasia), ภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ไวต่อรังสี X-ray สูงมาก เสี่ยงต่อมะเร็งเม็ดเลือด                         |

### 🔥 กระบวนการ Cancer Immunoediting (The 3 Es)

ความสัมพันธ์ระหว่างระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกับเซลล์มะเร็งแบ่งออกเป็น 3 ลำดับชั้น:

- **1. Elimination (การกำจัด):** เซลล์ภูมิคุ้มกัน (CD8<sup>+</sup> Cytotoxic T Lymphocytes, NK Cells, M1 Macrophages) ตรวจจับ Tumor-specific antigens / Neoantigens บน MHC Class I และทำลายเซลล์ผิดปกติก่อนจะกลายเป็นก้อน
- **2. Equilibrium (ดุลยภาพ):** เซลล์มะเร็งบางสายพันธุ์รอดชีวิตและคงอยู่ในสภาวะสงบนิ่ง (Dormancy) ภายใต้การควบคุมของระบบภูมิคุ้มกัน ไม่โตขึ้นแต่ยังไม่ถูกกำจัดหมด
- **3. Escape (การหลบหนี):** ผ่านการคัดเลือกทางธรรมชาติ เซลล์มะเร็งที่พัฒนา **กลไกหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกัน (Immune Evasion)** จะเติบโตลุกลามขึ้นมากลายเป็นก้อนมะเร็งทางคลินิก



**Figure 7.39: Activation of Host Antitumor Immunity by Checkpoint Inhibitors**

(A) การยับยั้ง CTLA-4 ด้วย Anti-CTLA-4 antibody (Ipilimumab) เพื่อปลดปล่อยการกระตุ้น T-cell priming ในต่อมน้ำเหลือง (B) การยับยั้ง PD-1/PD-L1 axis ด้วย Anti-PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) เพื่อฟื้นฟู cytotoxic activity ของ CD8<sup>+</sup> T cells ในการทำลายเซลล์มะเร็ง

### 🔥 กลไก Immune Checkpoints (PD-1 / PD-L1 & CTLA-4) และยารักษา

**กลไกการยับยั้ง T-Cells ของ Immune Checkpoint Axis:**

- **PD-1 / PD-L1 Pathway:** เซลล์มะเร็งมักแสดงออกโมเลกุล **PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)** บนผิวเซลล์ในระดับสูง เพื่อจับกับรีเซพเตอร์ **PD-1** บน CD8<sup>+</sup> T cells ส่งสัญญาณยับยั้งการทำงาน ทำให้ T cell หมดสภาพ (**T-Cell Exhaustion / Anergy**) ไม่สามารถหลั่ง Perforin/Granzyme มาทำลายเซลล์มะเร็งได้  
→ ยามุ่งเป้า: Anti-PD-1 (**Pembrolizumab, Nivolumab**), Anti-PD-L1 (**Atezolizumab, Durvalumab**)
- **CTLA-4 Pathway:** **CTLA-4** บนผิว T-cell จะไปแย่งจับกับโมเลกุล B7 (CD80/CD86) บน Antigen-Presenting Cells (APCs) ด้วยความแรงมากกว่า CD28 ทำให้ตัดสัญญาณ Co-stimulation ในการกระตุ้น T-cell ในต่อมน้ำเหลือง  
→ ยามุ่งเป้า: Anti-CTLA-4 (**Ipilimumab**)

**กลไกการหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันอื่นๆ ของเซลล์มะเร็ง:**

- ลดการแสดงออกหรือสูญเสีย **MHC Class I** หรือ  $\beta_2$ -microglobulin ทำให้ CD8<sup>+</sup> T cells มองไม่เห็น
- หลั่งสารกดภูมิคุ้มกัน เช่น **TGF- $\beta$ , IL-10, Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)**
- ดึงดูดเซลล์กดภูมิคุ้มกันเข้ามาในก้อน: **Regulatory T cells (Tregs: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>)**, Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs), M2 Tumor-Associated Macrophages (TAMs)

📌 ผลกระทบเฉพาะที่และกลุ่มอาการ Cancer Cachexia

- **Local & Mass Effects:** การกดเบียดอวัยวะสำคัญ (เช่น Pituitary adenoma กด Optic chiasm → Bitemporal hemianopsia), การอุดตันท่อนทางเดิน (Intestinal obstruction, Biliary obstruction), การเกิดแผลและเลือดออกเรื้อรัง (Ulceration → Iron deficiency anemia ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ซีกขวา)
- **Cancer Cachexia:** ภาวะผอมแห้งกรุดโทรมรุนแรง มีการสูญเสียทั้งไขมัน (Fat mass) และกล้ามเนื้อ (Lean muscle mass) อย่างต่อเนื่องร่วมกับเบื่ออาหาร อ่อนเพลีย และโลหิตจาง ซึ่ง *ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการเพิ่มสารอาหารเพียงอย่างเดียว*  
→ **Mediators:** ขับเคลื่อนโดยไซโตไคน์จากการอักเสบเรื้อรังและเซลล์มะเร็ง ได้แก่ **TNF-α (เดิมชื่อ Cachectin), IL-1, IL-6,** และสาร *Proteolysis-Inducing Factor (PIF)*

📌 กลุ่มอาการ Paraneoplastic Syndromes ที่พบบ่อยและออกสอบสูงสุด

**Paraneoplastic Syndromes:** กลุ่มอาการทางระบบต่างๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง (พบประมาณ 10–15%) โดยอาการเหล่านี้ *ไม่สามารถอธิบายได้โดยตรงจากการลุกลามเฉพาะที่ การแพร่กระจาย หรือฮอร์โมนตามธรรมชาติของเนื้อเยื่อต้นกำเนิด*

| กลุ่มอาการทางคลินิก                         | สารหรือฮอร์โมนที่หลังผลิตปกติ (Causative Mechanism)                                                                    | มะเร็งปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุด                                                                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cushing Syndrome                            | การหลั่งสาร <b>ACTH หรือ ACTH-like peptides</b> นอกต่อมหมวกไต (Ectopic ACTH)                                           | <b>Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)</b> , Pancreatic neuroendocrine tumor, Medullary thyroid ca           |
| SIADH (Hyponatremia)                        | การหลั่งฮอร์โมน <b>Antidiuretic Hormone (ADH / Vasopressin)</b> นอกต่อมใต้สมอง                                         | <b>Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)</b> , มะเร็งกะโหลกศีรษะ                                               |
| Hypercalcemia of Malignancy                 | 1. หลั่ง <b>PTHrP (Parathyroid Hormone-related Protein)</b><br>2. หลั่ง RANKL, IL-1, TNF ใน Osteolytic bone metastases | 1. <b>Squamous Cell Carcinoma</b> (ปอด, ศีรษะและคอ, หลอดอาหาร)<br>2. Multiple Myeloma, มะเร็งเต้านม       |
| Polycythemia                                | การหลั่งฮอร์โมน <b>Erythropoietin (EPO)</b> ผลิตปกติ                                                                   | <b>Renal Cell Carcinoma (RCC)</b> , Hepatocellular Ca, Cerebellar Hemangioblastoma                        |
| Lambert-Eaton Syndrome                      | Autoantibodies ทำลาย <b>Presynaptic P/Q-type Voltage-Gated Ca<sup>2+</sup> Channels</b>                                | <b>Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)</b> (กล้ามเนื้อต้นแขนขาอ่อนแรง แต่ <i>แรงจะดีขึ้นเมื่อใช้งานซ้ำ</i> ) |
| Acanthosis Nigricans                        | หลั่ง EGF-like factors & TGF-α (ผิวหนังข้อพับคอดำ หนาคล้ายกำมะหยี่)                                                    | <b>Gastric Adenocarcinoma</b> และมะเร็งอวัยวะภายในช่องท้องอื่นๆ                                           |
| Sign of Leser-Trélat                        | การผุดขึ้นมาอย่างฉับพลันของ <b>Seborrheic Keratoses</b> จำนวนมากตามลำตัว                                               | <b>Gastric Adenocarcinoma</b> และ GI tract adenocarcinomas                                                |
| Trousseau Syndrome                          | หลั่ง Procoagulants และ Mucin ทำให้เกิด <b>Migratory Superficial Thrombophlebitis</b>                                  | <b>Pancreatic Adenocarcinoma</b> , Bronchogenic carcinoma                                                 |
| Nonbacterial Thrombotic Endocarditis (NBTE) | ก้อนลิ่มเลือดและเกล็ดเลือดเกาะลิ้นหัวใจแบบปลอดเชื้อ (Marantic endocarditis)                                            | <b>Advanced Mucinous Adenocarcinomas</b> ทั่วร่างกาย                                                      |

📌 การประเมิน Grading vs. Staging (TNM Classification System)

ความแตกต่างระหว่าง Grading และ Staging:

- **Grading (การจัดเกรดทางพยาธิวิทยา):** ประเมินจาก ระดับความแตกต่างของเซลล์ (Differentiation) และความผิดปกติทางเซลล์วิทยา (Anaplasia/Atypia) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (Grade I: Well, Grade II: Moderate, Grade III: Poorly differentiated, Grade IV: Anaplastic)
- **Staging (การจัดระยะทางกายวิภาค):** ประเมินจาก ขนาดของก้อนปฐมภูมิ และขอบเขตการแพร่กระจายทางกายวิภาค ในร่างกายผู้ป่วย  
→ **TNM Staging System (AJCC/UICC):**
  - **T (Primary Tumor size/depth):** T0 (ไม่พบก้อน), Tis (In situ), T1–T4 (ตามขนาดหรือความลึกของการลุกลาม)
  - **N (Regional Lymph Node metastasis):** N0 (ไม่ลุกลามต่อมน้ำเหลือง), N1–N3 (ตามจำนวนหรือตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง)
  - **M (Distant Metastasis):** M0 (ไม่มีการแพร่กระจายไกล), M1 (มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น)
- **Clinical Rule: Staging มีความสำคัญและแม่นยำในการพยากรณ์โรค (Prognosis) และวางแผนการรักษาสูงกว่า Grading มาก!**

📌 สารบ่งชี้มะเร็งที่สำคัญทางคลินิก (Clinical Tumor Markers)

สารชีวโมเลกุลที่สร้างโดยเซลล์มะเร็งหรือร่างกายเพื่อตอบสนองต่อเซลล์มะเร็ง ตรวจวัดได้ในเลือดหรือของเหลวในร่างกาย:

| สารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor Marker)  | มะเร็งที่เกี่ยวข้องหลัก (Associated Neoplasms)                                               | ประโยชน์หลักทางคลินิก (Clinical Applications)                                                |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| CEA (Carcinoembryonic Antigen)  | Colorectal Carcinoma, Pancreatic, Gastric, Breast Ca                                         | ใช้ ติดตามการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) และการตอบสนองต่อการรักษา (ห้ามใช้เป็นตัวคัดกรองทั่วไป) |
| AFP (α-Fetoprotein)             | Hepatocellular Carcinoma (HCC), Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors (Yolk Sac Tumor) | คัดกรองในผู้ป่วยตับแข็งเสี่ยงสูง, วินิจฉัยและติดตามการรักษาโรค                               |
| PSA (Prostate-Specific Antigen) | Prostate Adenocarcinoma                                                                      | คัดกรองและติดตามการรักษา (อาจขึ้นใน BPH, Prostatitis ได้)                                    |
| CA-125                          | Ovarian Carcinoma (Epithelial tumors)                                                        | ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำ                                                 |
| CA 19-9                         | Pancreatic Adenocarcinoma, Cholangiocarcinoma                                                | ติดตามการรักษาและการดำเนินโรคของมะเร็งตับอ่อนและท่อน้ำดี                                     |
| β-hCG                           | Choriocarcinoma, Hydatidiform mole, Testicular Seminoma/Nonseminoma                          | การวินิจฉัย การแบ่งระยะ และติดตามการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด                                    |
| Calcitonin                      | Medullary Thyroid Carcinoma (เกิดจาก C-cells)                                                | การวินิจฉัยและตรวจคัดกรองครอบครัวกลุ่มเสี่ยง MEN 2A/2B                                       |

**Clinical Pearls for USMLE:** สารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor Markers) ส่วนใหญ่ *ไม่ได้ใช้สำหรับการตรวจคัดกรองเบื้องต้น (Screening)* เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะไม่เพียงพอ (ยกเว้น PSA ในเพศชาย และ AFP ในกลุ่มเสี่ยงตับแข็งสูง) แต่มีประโยชน์ทางคลินิกสูงสุดในการ **1) ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา (Monitoring therapy efficacy)** และ **2) ตรวจจับการกลับเป็นซ้ำของโรคแต่เนิ่นๆ (Detecting early recurrence)**