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

ROBBINS CHAPTER 07 • PATHOLOGIC BASIS OF CANCER

Neoplasia: Hallmarks & Molecular Pathology

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

8 + 2
Hallmarks of Cancer (8 แกนหลัก + 2 คุณลักษณะส่งเสริม)

>50%
TP53 Mutations in Human Cancers (Guardian of Genome)

4 Steps
Invasion Cascade (คลายตัว • 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 และเซลล์ภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นมาเพื่อหล่อเลี้ยง 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:** ติ่งเนื้อที่ยื่นนูนขึ้นมาจากผิวเยื่อเมือกเข้าสู่ช่องว่าง (e.g. Colonic polyp)
- **มะเร็งจากเยื่อบุผิว (Carcinoma):** เกิดจาก ectoderm, mesoderm, หรือ endoderm ที่เป็น epithelium เช่น *Adenocarcinoma* (สร้างท่อ/ต่อม), *Squamous cell carcinoma* (สร้าง keratin / intercellular bridges), *Urothelial / Transitional cell carcinoma* (ทางเดินปัสสาวะ)
- **มะเร็งจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Sarcoma):** เกิดจาก mesenchymal tissue เช่น *Osteosarcoma*, *Liposarcoma*, *Leiomyosarcoma*, *Rhabdomyosarcoma*, *Angiosarcoma*

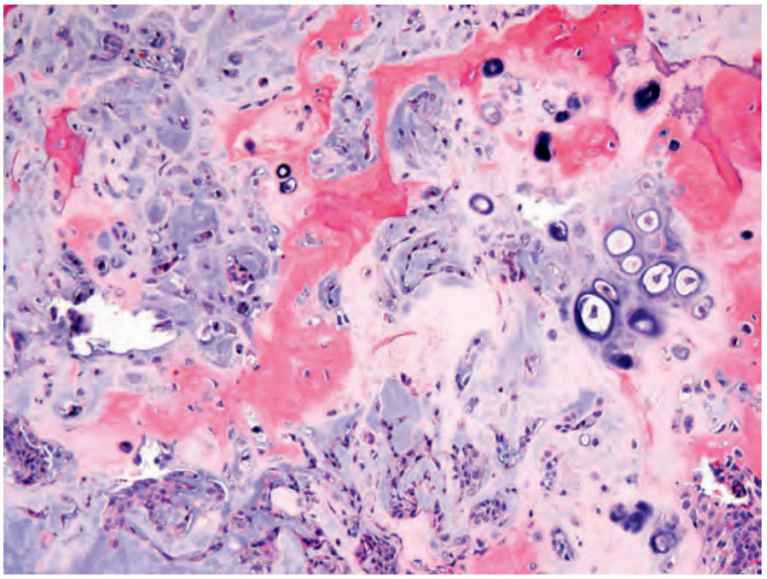

Figure 7.2: Mixed Tumor of the Parotid Gland (Pleomorphic Adenoma)

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

⚠ **USMLE High-Yield Traps: ข้อยกเว้นที่ลงท้ายด้วย "-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
Mixed Tumor	เนื้องอกที่เซลล์เริ่มต้นมาจาก single germ layer เดียวกันแต่เกิด divergent differentiation กลายเป็น 2 องค์ประกอบ (Epithelial + Mesenchymal stroma)	**Pleomorphic Adenoma** ของต่อมน้ำลายพาโรติด (Parotid gland), Fibroadenoma ของเต้านม
Teratoma	เนื้องอกที่เกิดจาก Totipotent germ cells ซึ่งสามารถเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อจาก **3 Germ layers** (Ectoderm, Mesoderm, Endoderm)	**Mature Teratoma (Dermoid cyst)** ของรังไข่ (พบฟัน ผม ไขมัน กระดูก), Immature teratoma (มี neuroepithelium เสี่ยง malignant)
Hamartoma	**ไม่ใช่เนื้องอกจริง (Non-neoplastic)** แต่เป็นมวลเนื้อเยื่อปกติที่จัดเรียงตัวผิดระเบียบยุ่งเหยิงในตำแหน่งที่เป็นอวัยวะปกติของมันเอง	**Pulmonary Hamartoma** (พบก้อน cartilage, bronchial clefts, fat ปะปนกันในปอด)
Choristoma	**ไม่ใช่เนื้องอกจริง (Non-neoplastic)** แต่เป็นเนื้อเยื่อปกติที่ไปเจริญผิดที่ทางกายวิภาค (Heterotopic / Ectopic rest)	**Ectopic Pancreatic tissue** ในชั้นใต้เยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร หรือ Meckel diverticulum

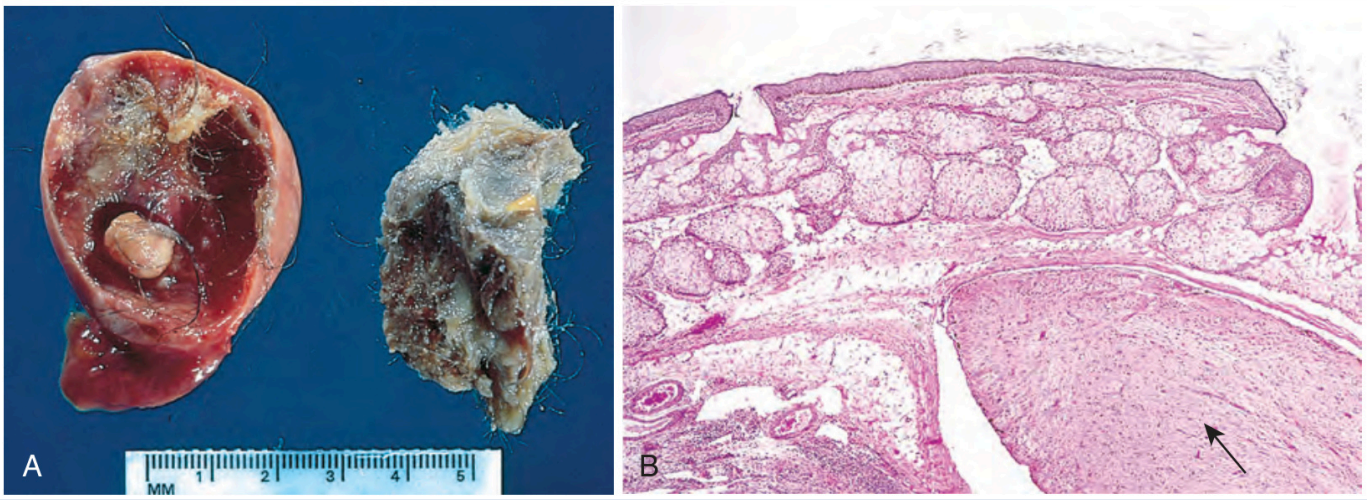

Figure 7.3: Mature Cystic Teratoma of the Ovary (Dermoid Cyst)

(A) ลักษณะมหพยาธิวิทยา (Gross) เมื่อผ่าก้อนรังไข่พบเส้นผม ฟัน ไขมัน และสารขี้ผึ้ง (Sebum) (B) จุลพยาธิวิทยาแสดงเนื้อเยื่อครบทั้ง 3 Germ Layers ได้แก่ ผิวหนัง รูขุมขน (Ectoderm), กระดูกอ่อน (Mesoderm), และต่อมเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร (Endoderm)

SEC 02 Characteristics of Benign vs. Malignant Neoplasms

ตารางเปรียบเทียบลักษณะหลัก 4 ประการระหว่าง Benign และ Malignant

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

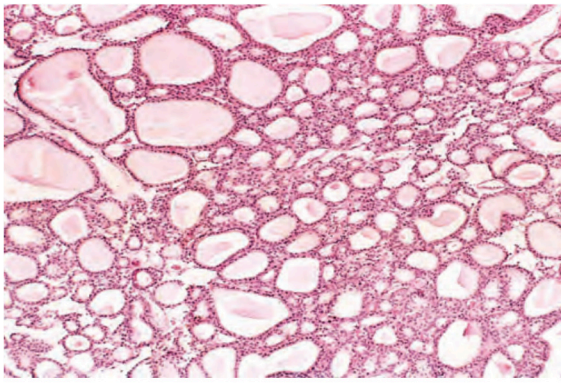

Figure 7.5: Benign Thyroid Adenoma

เนื้องอกไม่ร้ายของต่อมไทรอยด์ เซลล์มีขนาดสม่ำเสมอสร้าง Thyroid follicles ปกติ มีแคปซูลหุ้มชัดเจน

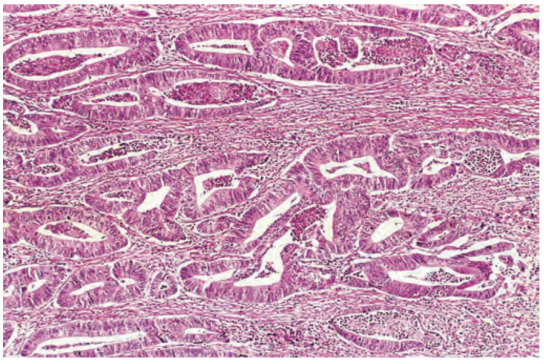

Figure 7.8: Invasive Colonic Adenocarcinoma

มะเร็งลำไส้ใหญ่สร้างท่อบิดเบี้ยว 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:** เซลล์ยักษ์ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่มากผิดปกติเพียงอันเดียว หรือมีนิวเคลียสหลายอันกระจุกตัว

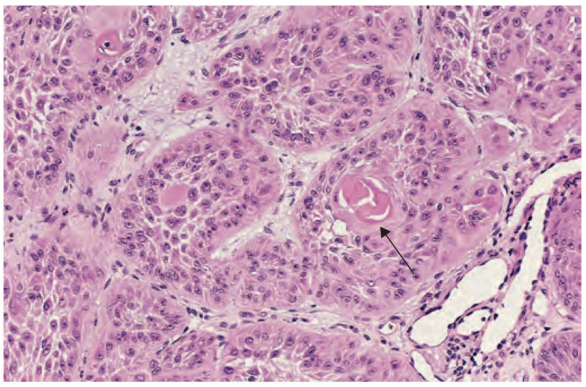

Figure 7.6: Well-Differentiated Squamous Cell Ca

เซลล์มะเร็ง Squamous cell carcinoma ที่ยังแยกชนิดได้ดี พบการสร้างวงเคราตินหมุนวนกลม (Keratin Pearls) เด่นชัด

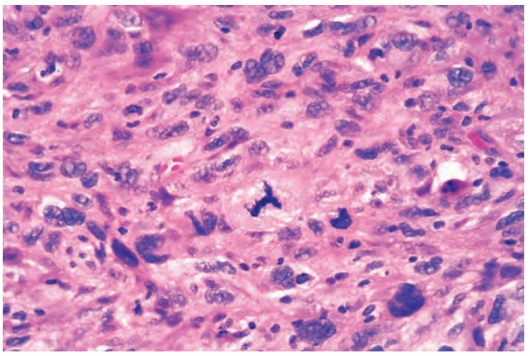

Figure 7.7: Anaplastic Malignant Tumor

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

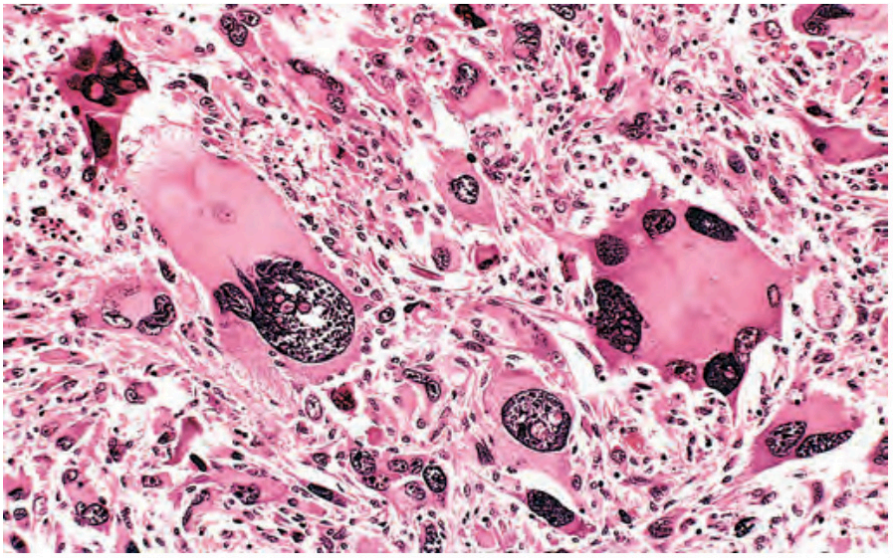

Figure 7.9: Pleomorphic Rhabdomyosarcoma & Atypical Mitotic Figures

จุลพยาธิวิทยาของมะเร็งกล้ามเนื้อลาย พบเซลล์ยักษ์เนื้องอก (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 ยังมีโอกาสผันกลับเป็นปกติได้เมื่อกำจัดสิ่งกระตุ้น)
- **Carcinoma in Situ (CIS):** ภาวะ Severe dysplasia ที่เซลล์ผิดปกติกระจายตัวเต็มความหนาทุกชั้นของเยื่อบุผิว (Full-thickness atypia) โดยที่ **Basement Membrane ยังคงสมบูรณ์อยู่** ยังไม่มีการรุกรานเข้าสู่หลอดเลือดหรือสโตรมา จึงยังไม่สามารถแพร่กระจายได้ (Cure rate เกือบ 100% หากผ่าตัดเอาออก)

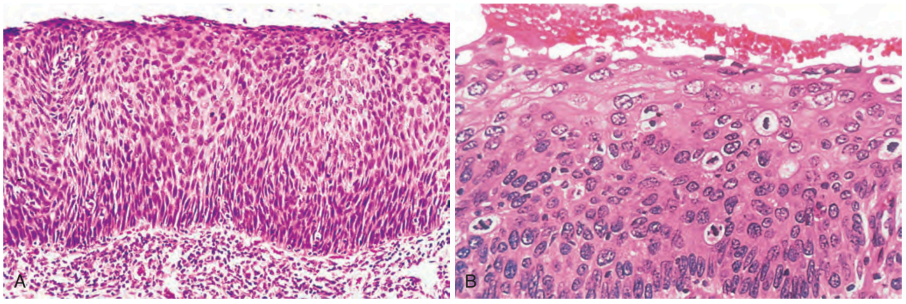

Figure 7.10: Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 (Carcinoma In Situ)

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

วิถีการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง (Pathways of Metastatic Spread)

1. **Seeding of Body Cavities & Surfaces (การหลุดลอกกระจายในช่องว่างร่างกาย):**
   - เกิดขึ้นเมื่อเนื้องอกทะลุผ่านเยื่อบุผิวของอวัยวะเข้าสู่ช่องว่างเปิด 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** (มะเร็งเยื่อบุผิว) โดยเซลล์มะเร็งจะเข้าสู่ท่อน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงตามลำดับการไหลเวียน
   - **Sentinel Lymph Node (SLN):** ต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกสุดในระบบระบายน้ำเหลืองที่รับเซลล์มะเร็งจากก้อนปฐมภูมิ การทำ *Sentinel Node Biopsy* (ฉีดสี blue dye หรือ radiotracer) ในมะเร็งเต้านมและมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา ช่วยบอกระยะและหลีกเลี่ยงการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมดโดยไม่จำเป็น
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

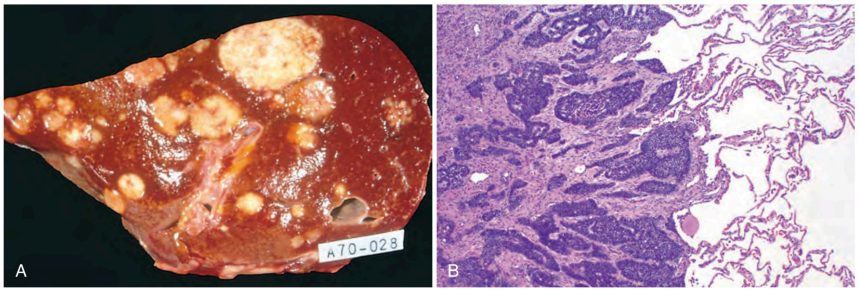

Figure 7.15: Gross & Microscopic Pathology of Distant Metastases

(A) มหพยาธิวิทยาของตับที่พบก้อนมะเร็งแพร่กระจายมาหลายก้อน (Multiple metastatic nodules) ขอบเขตกลมและมีรอยบุ๋มตรงกลาง (Central umbilication) (B) จุลพยาธิวิทยาของเนื้อปอดที่มีกลุ่มเซลล์มะเร็งกระจายตัวอุดกั้นในหลอดเลือดและถุงลม

⚠ **4 ข้อยกเว้น Carcinomas ที่ชอบแพร่กระจายทาง "Hematogenous Route" ตั้งแต่เนิ่นๆ:**

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)

SEC 03

Molecular Basis of Cancer & Multi-Step Carcinogenesis

หลักการพื้นฐานของการกลายพันธุ์และ Monoclonality

- **1. Nonlethal Genetic Damage:** การกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดมะเร็งต้องไม่ทำลายเซลล์จนตาย แต่ต้องคงอยู่และถ่ายทอดต่อไปยังเซลล์รุ่นลูกหลานได้ (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:

Normal Mucosa
เยื่อบุผิวลำไส้ปกติ

→

APC Loss (5q21)
β-catenin สะสม เกิด Mucosa at risk

→

KRAS Mutation
เกิด Small Adenoma ตึ่งเนื้อเริ่มโต

→

SMAD4 Loss
เกิด Late Intermediate Adenoma

→

TP53 Loss (17p)
กลายเป็น **Carcinoma** เต็มขั้น

กลุ่มยีนเป้าหมายหลัก 4 คลาสในการเกิดมะเร็ง (The 4 Gene Classes):

1. **Proto-oncogenes:** ยีนส่งเสริมการแบ่งตัว (Gain-of-function → กลายพันธุ์เพียง 1 allele ก็ก่อโรคได้ / Dominant)
2. **Tumor Suppressor Genes:** ยีนยับยั้งการเจริญเติบโต (Loss-of-function → ต้องสูญเสียทั้ง 2 alleles ตาม Knudson 2-hit / Recessive)
3. **Genes regulating Apoptosis:** ยีนควบคุมการตายแบบอะพอพโทซิส (เช่น การทำงานเกินของ *BCL-2* หรือการสูญเสีย *BAX*)
4. **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:

H1 Self-sufficiency in growth signals
ส่งสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวได้เองโดยไม่อาศัย growth factor ภายนอก (Oncogenes: RAS, MYC, EGFR)

H2 Insensitivity to growth-inhibitory signals
ดื้อต่อสัญญาณยับยั้งการเจริญเติบโตจากภายนอก (Loss of RB, TP53, TGF-β)

H3 Altered cellular metabolism (Warburg Effect)
เปลี่ยนวิถีพลังงานเป็น Aerobic glycolysis เพื่อสร้างสารมัธยันตร์ชีวโมเลกุล

H4 Evasion of apoptosis
หลบหนีการตายของเซลล์ผ่านการเพิ่ม BCL-2 หรือการสูญเสีย p53/BAX

H5 Limitless replicative potential
แบ่งตัวได้ไม่จำกัดและเป็นอมตะผ่านการทำงานใหม่ของ Telomerase (hTERT)

H6 Sustained angiogenesis
สร้างหลอดเลือดใหม่หล่อเลี้ยงก้อนผ่านการหลั่ง VEGF, bFGF จากภาวะ Hypoxia

H7 Tissue invasion and metastasis
รุกรานเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและแพร่กระจายข้ามอวัยวะ (สูญเสีย E-cadherin, หลั่ง MMPs)

H8 Evasion of immune surveillance
หลบเลี่ยงการทำลายของ T-cells ผ่าน PD-L1 overexpression และลด MHC-I

E1 Genome instability & mutation
ความไม่เสถียรของดีเอ็นเอจากการบกพร่องในระบบซ่อมแซม DNA (MMR, NER, BRCA)

E2 Tumor-promoting inflammation
การอักเสบเรื้อรังที่หลั่งสารกระตุ้นการแบ่งตัวและสารก่อมะเร็ง

SEC 04

Oncogenes & Autonomous Growth Signaling

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

SEC 05

Tumor Suppressor Genes & Knudson Two-Hit Model

สมมติฐาน Knudson Two-Hit Hypothesis และยีน RB

Knudson's Two-Hit Hypothesis: การจะเกิดมะเร็งจากการสูญเสีย Tumor Suppressor Gene จำเป็นต้องมีการกลายพันธุ์ที่ทำให้ยีนหยุดทำงาน (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:** เกิดจากการที่เซลล์จอประสาทตาปกติได้รับการกลายพันธุ์ทั้ง 2 hits แบบ somatic mutations ขึ้นเองในเซลล์เดียวกัน ทำให้มักเกิดเป็น **Unilateral & Unifocal** ในเด็กโต

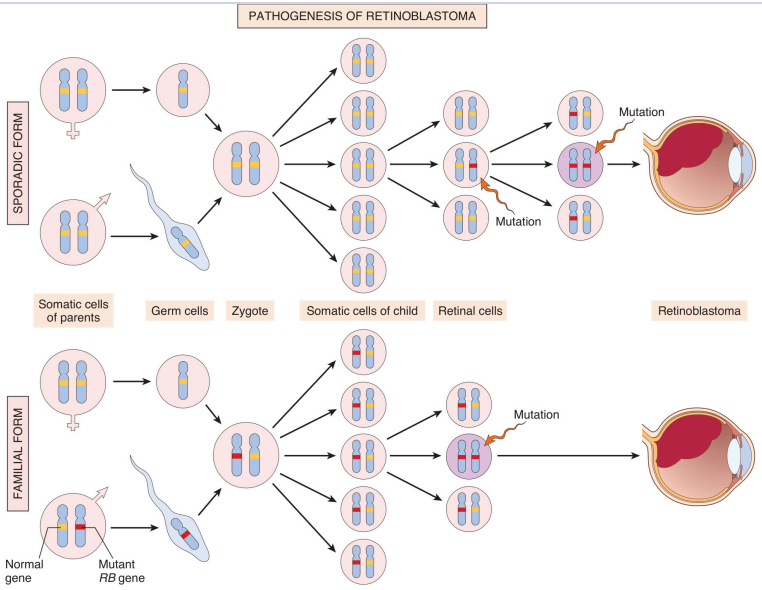

Figure 7.25: Pathogenesis of Retinoblastoma & Knudson's Two-Hit Model

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 ปล่อย 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

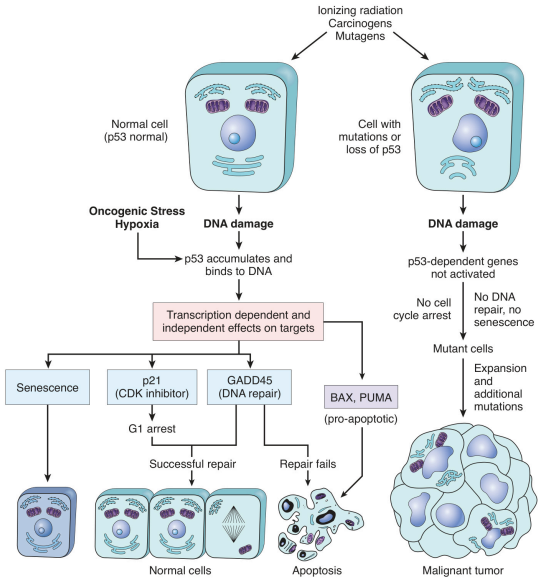

Figure 7.27: The Role of p53 in Maintaining the Integrity of the Genome

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

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

- **Li-Fraumeni Syndrome:** การถ่ายทอดการกลายพันธุ์ของ *TP53* แบบ Autosomal Dominant ทาง germline เพิ่มความเสี่ยงมหาศาลต่อมะเร็งตั้งแต่อายุน้อย สูตรจำ **"SBLA"**: *Sarcoma (กระดูก/กล้ามเนื้อ), Breast cancer, Leukemia/Lung cancer, Adrenocortical carcinoma*
- **HPV E6 oncoprotein:** ไวรัส HPV สายพันธุ์ดุ (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-3β เพื่อย่อยสลาย β-catenin ป้องกันไม่ให้ไปกระตุ้น Wnt pathway	**Familial Adenomatous Polyposis (FAP)** (เกิดติ่งเนื้อนับพันในลำไส้ใหญ่ มะเร็ง 100% ถ้าไม่ตัดลำไส้), Gardner & Turcot syndromes
CDKN2A	9p21	สร้างโปรตีน 2 ชนิด: **p16/INK4a** (ยับยั้ง CDK4/6 ช่วยให้ RB active) และ **p14/ARF** (ยับยั้ง MDM2 ป้องกัน p53 ถูกทำลาย)	**Familial Melanoma**, Pancreatic Carcinoma, Glioblastoma, Esophageal cancer
PTEN	10q23	Lipid Phosphatase ที่คอย dephosphorylate $PIP_3 \rightarrow PIP_2$ เพื่อดับสัญญาณของ **PI3K/AKT/mTOR pro-survival pathway**	**Cowden Syndrome** (Hamartomas หลายอวัยวะ, มะเร็งเต้านม, มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก), Glioblastoma
NF1	17q11.2	สร้าง **Neurofibromin (GTPase-Activating Protein / GAP)** ทำหน้าที่กระตุ้นให้ RAS ย่อย GTP กลับเป็น GDP ปิดสวิตช์ RAS	**Neurofibromatosis Type 1 (von Recklinghausen disease)**: Café-au-lait spots, Neurofibromas, Lisch nodules, Optic glioma
NF2	22q12	สร้าง **Merlin / Schwannomin** (Cytoskeletal protein ที่ช่วยควบคุม Contact inhibition ผ่าน E-cadherin/Hippo pathway)	**Neurofibromatosis Type 2**: *Bilateral Acoustic (Vestibular) Schwannomas*, Meningiomas, Ependymomas
VHL	3p25.3	เป็นส่วนประกอบของ Ubiquitin Ligase ที่คอยชักนำให้ **HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor)** ถูกย่อยสลายเมื่อมีออกซิเจนปกติ	**von Hippel-Lindau Syndrome**: *Clear Cell Renal Cell Carcinoma*, Cerebellar & Retinal Hemangioblastomas, Pheochromocytoma
WT1	11p13	Transcription factor สำคัญในการเจริญของไตและต่อมเพศช่วงตัวอ่อน	**Wilms Tumor (Nephroblastoma)** ในเด็ก, WAGR syndrome, Denys-Drash syndrome
CDH1	16q22	สร้าง **E-cadherin** (Transmembrane glycoprotein ที่ยึดเกาะระหว่างเซลล์เยื่อบุผิว รักษา contact inhibition)	**Familial Diffuse Gastric Cancer** (Signet-ring cells กระจายตัวแบนราบ), **Invasive Lobular Carcinoma of Breast**

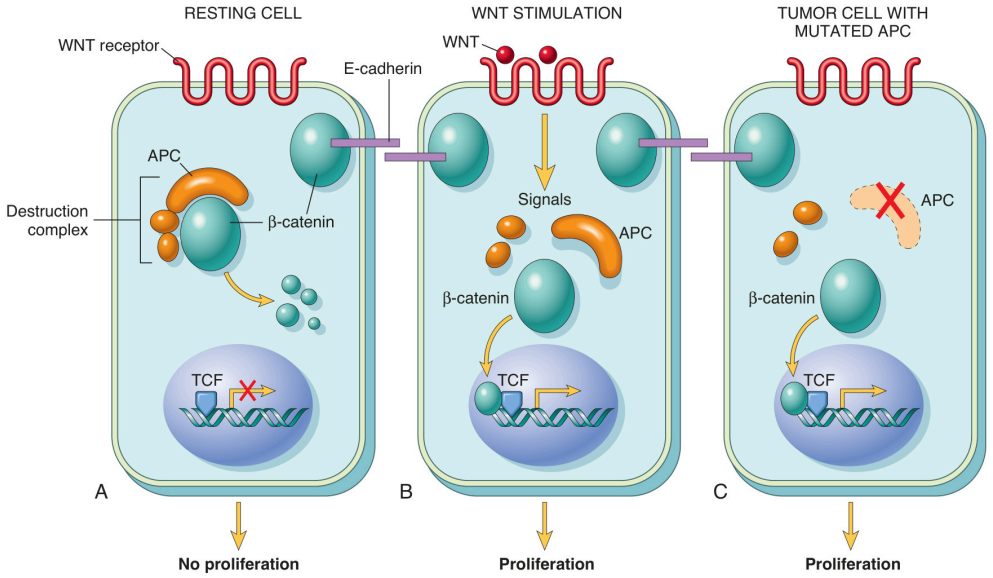

Figure 7.28: The Role of APC in Regulating the Stability and Function of β-Catenin

กลไกของ APC: ในเซลล์ปกติ APC ร่วมกับ Axin และ GSK-3β ย่อยสลาย β-catenin → เมื่อสูญเสีย APC หรือได้รับสัญญาณ Wnt ทำให้ β-catenin หลุดรอดเข้าสู่นิวเคลียสไปกระตุ้น MYC และ Cyclin D1 ชักนำให้เกิดติ่งเนื้อและมะเร็งลำไส้ใหญ่

SEC 06

Evasion of Cell Death & Limitless Replicative Potential

☠ กลไกการหลบเลี่ยง Apoptosis และบทบาทของ BCL-2

เซลล์มะเร็งพัฒนาการดื้อต่อวิถี **Intrinsic (Mitochondrial) Apoptotic Pathway** โดยปรับสมดุลระหว่างโปรตีนต้านการตายและส่งเสริมการตาย:

- **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) หลั่ง 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 → ส่งผลให้เซลล์บีลิมโฟไซต์สร้าง **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 หมดสิ้น เอนไซม์ Non-homologous end joining (NHEJ) จะนำปลายโครโมโซมที่เปลือยมาเชื่อมต่อกันกลายเป็น Dicentric chromosomes → ระหว่าง Anaphase ขั้วดึงโครโมโซมจะฉีกสายโครโมโซมขาดออก เกิดเป็นวงจร Bridge-Fusion-Breakage ก่อให้เกิดความพินาศทางพันธุกรรม (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)**

SEC 07

Tumor Angiogenesis, Invasion, and Metastasis Cascade

The Angiogenic Switch และการสร้างหลอดเลือดใหม่

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

- **Hypoxia Induction:** ภาวะขาดออกซิเจนในใจกลางก้อนเนื้องอกทำให้ **HIF-1α** ไม่ถูกย่อยสลาย $\rightarrow$ HIF-1α 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:** มีรูปร่างคดเคี้ยว ผนังบาง 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:

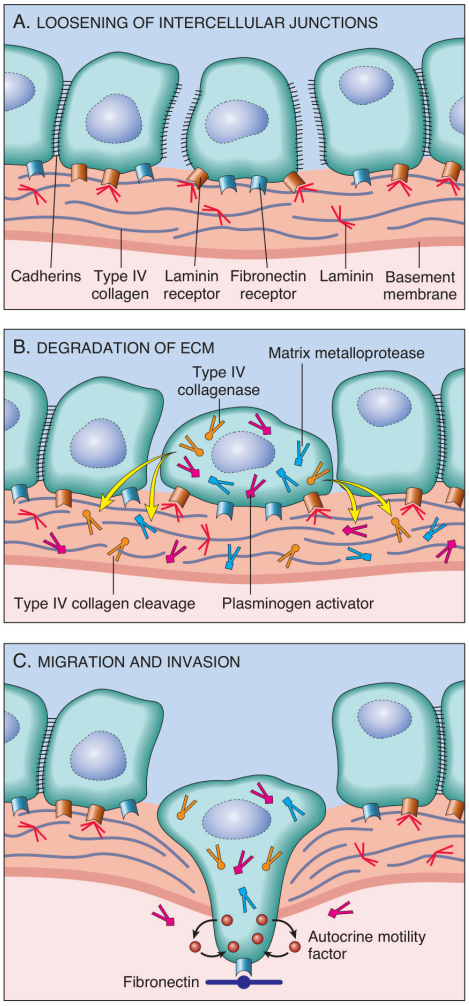

Figure 7.35: ECM Invasion Cascade

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** (มิวเทชันของยีน *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 เพื่อเจาะทะลุเยื่อบุฐาน
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

SEC 08

Reprogramming Energy Metabolism & Genomic Instability

ปรากฏการณ์ Warburg Effect (Aerobic Glycolysis)

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

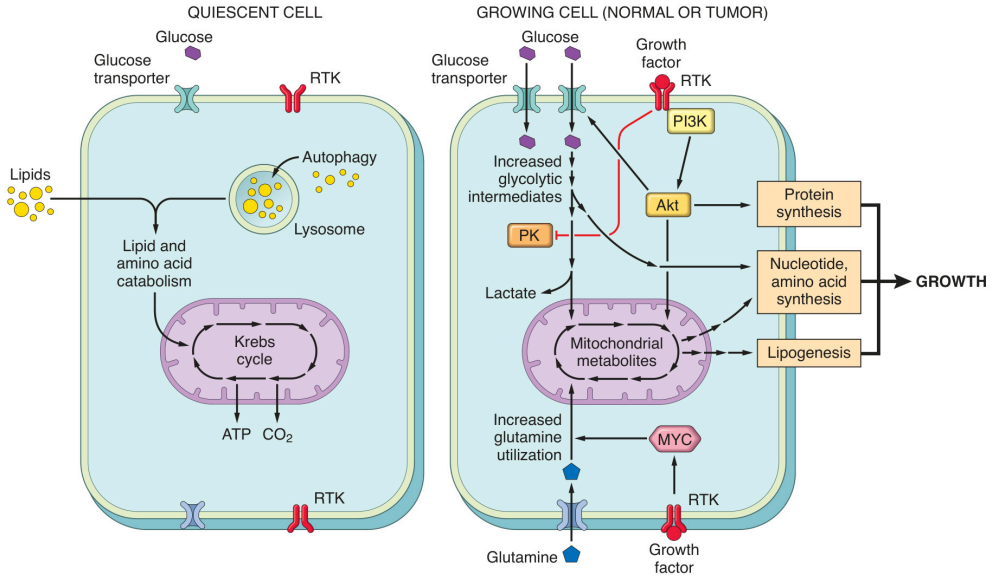

Figure 7.29: Metabolism and Cell Growth (The Warburg Effect)

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

Tumor Immunity, Immunoediting & Chronic Inflammation

กระบวนการ Cancer Immunoediting (The 3 Es)

ความสัมพันธ์ระหว่างระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกับเซลล์มะเร็งแบ่งออกเป็น 3 ลำดับขั้น:

- **1. Elimination (การกำจัด):** เซลล์ภูมิคุ้มกัน (CD8+ 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

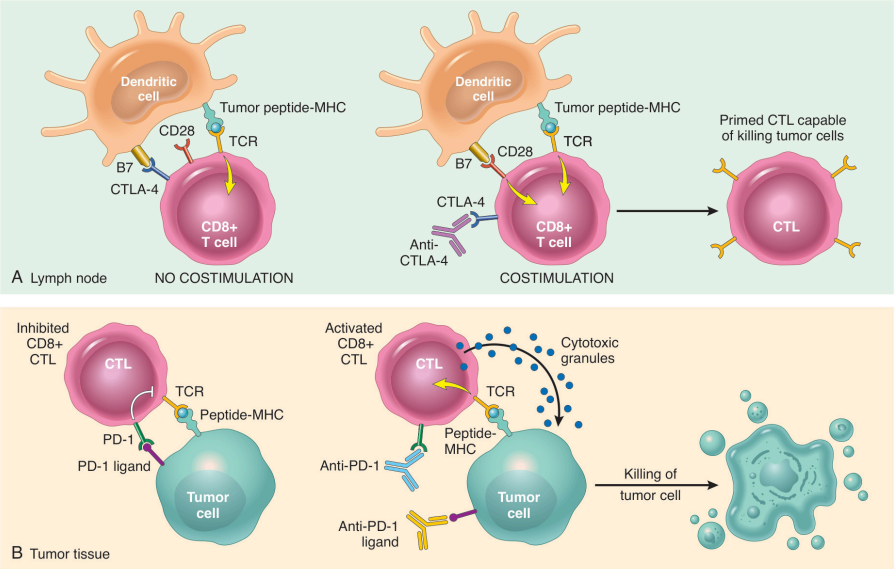

Figure 7.39: Activation of Host Antitumor Immunity by Checkpoint Inhibitors

(A) การยับยั้ง CTLA-4 ด้วย Anti-CTLA-4 antibody (Ipilimumab) เพื่อปลดล็อกการกระตุ้น T-cell priming ในต่อมน้ำเหลือง (B) การยับยั้ง PD-1/PD-L1 axis ด้วย Anti-PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) เพื่อฟื้นฟู cytotoxic activity ของ CD8+ 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+ 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 **β_2-microglobulin** ทำให้ CD8+ T cells มองไม่เห็น
- หลั่งสารกดภูมิคุ้มกัน เช่น **TGF-β, IL-10, Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)**
- ดึงดูดเซลล์กดภูมิคุ้มกันเข้ามาในก้อน: **Regulatory T cells (Tregs: CD4+CD25+FOXP3+)**, Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs), M2 Tumor-Associated Macrophages (TAMs)

SEC 10

Clinical Aspects, Paraneoplastic Syndromes & Staging

ผลกระทบเฉพาะที่และกลุ่มอาการ Cancer Cachexia

- **Local & Mass Effects:** การกดเบียดอวัยวะสำคัญ (เช่น Pituitary adenoma กด Optic chiasm → Bitemporal hemianopsia), การอุดกั้นท่อทางเดิน (Intestinal obstruction, Biliary obstruction), การเกิดแผลและเลือดออกเรื้อรัง (Ulceration → Iron deficiency anemia ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ซีกขวา)
- **Cancer Cachexia:** ภาวะผอมแห้งทรุดโทรมรุนแรง 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	สารหรือฮอร์โมนที่หลั่งผิดปกติ (Causative Mechanism)	มะเร็งปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุด
Cushing Syndrome	การหลั่งสาร **ACTH หรือ ACTH-like peptides** นอกต่อมหมวกไต (Ectopic ACTH)	**Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)**, Pancreatic neuroendocrine tumor, Medullary thyroid ca
SIADH (Hyponatremia)	การหลั่งฮอร์โมน **Antidiuretic Hormone (ADH / Vasopressin)** นอกต่อมใต้สมอง	**Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)**, มะเร็งกะโหลกศีรษะ
Hypercalcemia of Malignancy	1. หลั่ง **PTHrP (Parathyroid Hormone-related Protein)** 2. หลั่ง RANKL, IL-1, TNF ใน Osteolytic bone metastases	1. **Squamous Cell Carcinoma** (ปอด, ศีรษะและคอ, หลอดอาหาร) 2. Multiple Myeloma, มะเร็งเต้านม
Polycythemia	การหลั่งฮอร์โมน **Erythropoietin (EPO)** ผิดปกติ	**Renal Cell Carcinoma (RCC)**, Hepatocellular Ca, Cerebellar Hemangioblastoma
Lambert-Eaton Syndrome	Autoantibodies ทำลาย **Presynaptic P/Q-type Voltage-Gated Ca2+ Channels**	**Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)** (กล้ามเนื้อต้นแขนขาอ่อนแรง แต่ *แรงจะดีขึ้นเมื่อใช้งานซ้ำ*)
Acanthosis Nigricans	หลั่ง EGF-like factors & TGF-α (ผิวหนังข้อพับคอดำหนาคล้ายกำมะหยี่)	**Gastric Adenocarcinoma** และมะเร็งอวัยวะภายในช่องท้องอื่นๆ
Sign of Leser-Trélat	การผุดขึ้นมาอย่างฉับพลันของ **Seborrheic Keratoses** จำนวนมากตามลำตัว	**Gastric Adenocarcinoma** และ GI tract adenocarcinomas
Trousseau Syndrome	หลั่ง Procoagulants และ Mucin ทำให้เกิด **Migratory Superficial Thrombophlebitis**	**Pancreatic Adenocarcinoma**, Bronchogenic carcinoma
Nonbacterial Thrombotic Endocarditis (NBTE)	ก้อนลิ่มเลือดและเกล็ดเลือดเกาะลิ้นหัวใจแบบปลอดเชื้อ (Marantic endocarditis)	**Advanced Mucinous Adenocarcinomas** 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)**