

บทที่ 2

มะเร็ง

วัตถุประสงค์

1. อธิบายความหมายของคำว่า neoplasm, cancer และ tumor ได้
2. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง benign neoplasm กับ malignant neoplasm ได้
3. บอกชนิดของมะเร็งที่แบ่งตามชนิดของเนื้อเยื่อที่เกิดมะเร็งได้
4. ระบุชนิดของมะเร็งที่เกิดในคนมากที่สุดได้
5. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติได้
6. อธิบายได้ว่า growth factor มีผลต่อการเกิดมะเร็ง
7. อธิบายการเกิดปรากฏการณ์ density – dependent inhibition of cell proliferation, loss of contact inhibition และ anchorage independent ของเซลล์มะเร็งได้
8. อธิบายความหมายของ คำว่า cell senescence ได้
9. อธิบายความสัมพันธ์ของ telomere กับ telomerase ต่อการเกิดมะเร็งได้
10. อธิบายขั้นตอนของการเกิดมะเร็งได้
11. อธิบายการเกิดกระบวนการ clonal selection ได้
12. บอกคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งได้
13. อธิบายความหมายของคำว่า clonality, autonomy, anaplasia และ metastasis ได้
14. อธิบายได้ว่าการเกิด angiogenesis มีผลต่อกุญแจบัตรของเซลล์มะเร็งในด้าน autonomy และ metastasis
15. อธิบายองค์ประกอบของเซลล์มะเร็ง พร้อมทั้งเขียนแผนภาพแสดงส่วนเจริญ ส่วนไม่เจริญ และส่วนที่ตายของเซลล์มะเร็งได้
16. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง oxic zone กับ hypoxic zone ได้
17. อธิบายขั้นตอนการเกิด metastasis ได้

เก้าอี้กรงเรือง

มะเร็ง

2.1 ความหมายของมะเร็ง

2.1.1 benign neoplasm

2.1.2 malignant neoplasm

2.2 ชนิดของมะเร็ง

2.2.1 คาวร์ซีโนมา

2.2.2 ชาร์โคนา

2.2.3 อิวคีเมีย & ลิมฟोโนนา

2.3 ความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติ

2.3.1 growth factor

2.3.2 ความหนาแน่นของเซลล์

2.3.3 การสัมผัสระหว่างเซลล์

2.3.4 พื้นผิวขึ้นต่ำและการเข้าหัวรับการแบ่งเซลล์

2.3.5 cell senescence

2.4 ขั้นตอนการเกิดมะเร็ง

2.4.1 initiation

2.4.2 promotion

2.4.3 progression

2.5 คุณสมบัติของเซลล์มะเร็ง

2.5.1 clonality

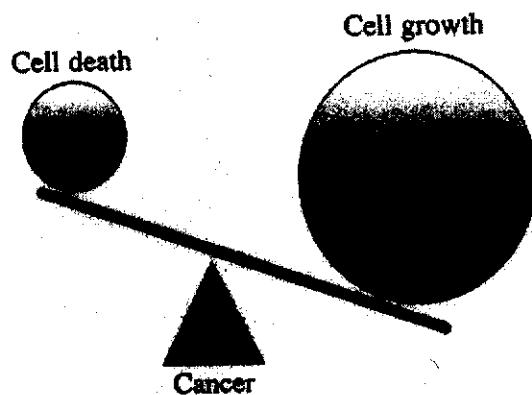
2.5.2 autonomy

2.5.3 anaplasia

2.5.4 metastasis

มะเร็ง

ในร่างกายของคนเราจะประกอบด้วยเซลล์ทั้งหมดประมาณ 50 ล้านล้านเซลล์ (50×10^{13} เซลล์) ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (cell differentiation) ไปเป็นเนื้อเยื่อ และอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ หัวใจ และสมองเป็นต้น กระบวนการนี้จะถูกควบคุมด้วยระบบของร่างกาย ให้เกิดขึ้นในปริมาณที่พอเหมาะกับความต้องการของร่างกาย เมื่อเจริญเติบโตเต็มที่ เซลล์บางชนิดจะทำการแบ่งตัว แต่เซลล์อีกหลายชนิดบังคับแบ่งตัวต่อไปเพื่อทดแทนเซลล์ที่ตายไป (cell death) หรือเซลล์ที่หลุดลอกไป หรือเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บ (cell injury) เช่นการแบ่งเซลล์ของผิวหนังเพื่อทดแทนเซลล์ที่หลุดลอกไป หรือเซลล์ในระบบเดือดที่จะต้องแบ่งเซลล์ประมาณ 5×10^9 เซลล์ต่อวันเพื่อแทนที่เซลล์ที่ตายไป เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้ร่างกายสามารถทำงานต่อไปได้เป็นปกติ หากกล้ามไว้ว่า อัตราการเกิดของเซลล์ (cell growth) จะต้องมีอัตราส่วนไกส์เทียบกับอัตราการตายของเซลล์ (cell death) แต่ถ้าเมื่อใดร่างกายสูญเสียระบบการพัฒนา ไม่ว่าจะทำให้อัตราการเกิดของเซลล์สูงกว่า อัตราการตาย (รูปที่ 2.1) หรือเซลล์เมื่อแบ่งตัวแล้ว แต่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างเพื่อทำหน้าที่เฉพาะได้ ผลลัพธ์ก็คือ มะเร็ง (cancer)



รูปที่ 2.1 อัตราการเกิดของเซลล์สูงกว่าการตายส่งผลให้เป็นมะเร็ง

2.1 ความหมายของมะเร็ง

มะเร็งในสมัยก่อนใช้คำว่า neoplasm มาจากคำว่า neoplasia แปลว่า new growth ต่อมา มีการนำคำว่า tumor มาใช้ในความหมายเดียวกัน ซึ่งหมายรวมถึงโรคที่เกิดขึ้นกับการเจริญเติบโต ขยายตัวเพิ่มมากกว่าปกติของเซลล์และเนื้อเยื่อ โดยที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ มีทั้งชนิดไม่ร้ายแรง (benign) และชนิดร้ายแรง (malignant)

2.1.1 Benign neoplasm หรือ benign tumor

มะเร็งชนิดไม่ร้ายแรง เป็นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ที่เกิดเฉพาะในบริเวณที่เซลล์เริ่มนิการแบ่งตัวผิดปกติเท่านั้น จะไม่ขยายตัวไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่อยู่รอบข้าง มักจะเกิดจาก การเจริญเติบโตที่ผิดปกติของเซลล์ที่ซึ่งมีการเจริญเติบโตอยู่ และพบว่าในระยะเริ่มต้นของการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดนี้ มักจะไม่เกิดขึ้นกับอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติ ซึ่งมักไม่แสดงอาการให้พบรู้ได้ง่าย ๆ ต่อมีเมื่อเซลล์ปักติดหยุดการเจริญเติบโต เซลล์มะเร็งก็จะเจริญเติบโตต่อไป แต่การเจริญเติบโตอาจงดคร่ำอยู่ ช้าลงหรืออาจหยุดการเจริญเติบโตในที่สุด เช่น เมื่องอกในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นต้น เมื่อ時間がผ่านไปจะเป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นแล้วอยู่กับที่ ไม่กระจายไปรบกวนต้าน การรักษาจะมีประสิทธิภาพดี ถ้าหากไม่มีการรบกวนต้าน ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตต่อไป

2.1.2 Malignant neoplasm หรือ malignant tumor

มะเร็งชนิดนี้เป็นมะเร็งชนิดร้ายแรง เป็นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และเมื่อมีการเจริญเติบโตแล้ว เซลล์มะเร็งจะถูกดูดไปยังเนื้อเยื่อที่อยู่ใกล้เคียง (invasion) และอาจถูกดูดไปยังอวัยวะอื่น ๆ ที่อยู่ห่างไกลจากจุดที่เซลล์เริ่มแบ่งตัวอย่างผิดปกติ ให้ด้วย (metastasis) ซึ่งมักพิจารณาถึงว่ามะเร็งชนิดร้ายแรงนี้เท่านั้นเป็นโรคมะเร็ง และเมื่อจากมะเร็งชนิดนี้เมื่อเป็นแล้วสามารถถูกดูดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ด้วย เป็นการยากที่จะรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว จึงต้องรักษาโดยใช้ยา หรือรังสีควบคู่กันไปด้วย และจากคุณสมบัติการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง จึงมีการนำคำว่า cancer มาใช้เรียก malignant tumor

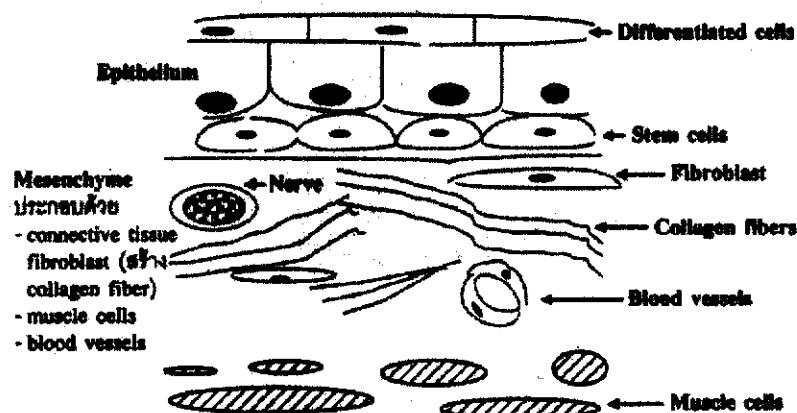
ทั้งนี้ เพราะ cancer มาจากภัยคุกคาม ที่เปล่งว่า ปู จึงเปรียบเทียบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ไปข้าง外 อย่างอันตราย ภายในร่างกาย เช่นเดียวกับปูที่ขึ้นออก不去 ได้หมายถึงทางนั้นเอง

2.2 ชนิดของมะเร็ง

มะเร็ง (malignant tumors) แบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ סרטןในนา (carcinoma) ชาร์โภมา (sarcoma) และ ติวคีเมีย & ลิมโฟมา (leukemia and lymphoma)

2.2.1 סרטןในนา

סרטןในนา เป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นในชั้น epithelium (รูปที่ 2.2) ได้แก่ มะเร็งที่พบใน อวัยวะต่าง ๆ เช่น ผิวนังค์ ตับ ตับอ่อน กระเพาะอาหาร ลำไส้ ปอด ไต และรังไข่ เป็นต้น มะเร็งชนิดนี้เกิดขึ้นในคนมากที่สุด พนประมาณ 90 % ของมะเร็งทั้งหมด



รูปที่ 2.2 การเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในชั้นต่าง ๆ ของเนื้อเยื่อ

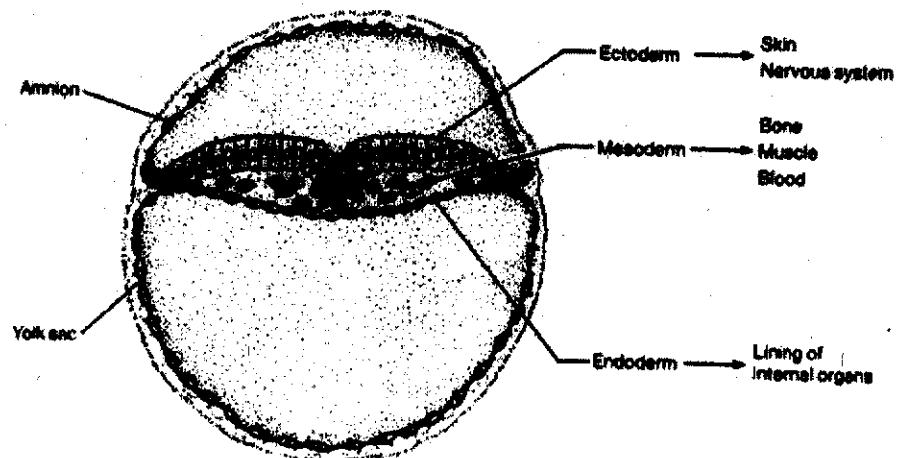
2.2.2 ชาร์โโคมา

ชาร์โโคมา เป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นในชั้น mesenchyme (รูปที่ 2.2) ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่เป็น supportive tissue ได้แก่ กล้ามเนื้อ กระดูก เป็นต้น มะเร็งชนิดนี้พบน้อยมากในคน โดยพบเพียง 2 % เท่านั้น

2.2.3 ลิวคีเมีย & ลิมโฟมา

ลิวคีเมีย & ลิมโฟมา เป็นมะเร็งในระบบเลือดซึ่งอยู่ในชั้น mesenchyme (รูปที่ 2.2) เช่นกัน กนจะเป็นมะเร็งชนิดนี้ประมาณ 8 %

การแบ่งชนิดของมะเร็งดังก่อตัว น่าจะสัมพันธ์กับต้นกำเนิดของเซลล์ที่เจริญเติบโคลา เป็นเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ดังก่อตัวแล้วว่าเนื้อเยื่อต่าง ๆ เจริญเติบโตรามากจากเซลล์ต้นกำเนิด 3 ชนิด ก็คือ ectoderm, mesoderm และ endoderm (รูปที่ 2.3) โดยเนื้อเยื่อที่เจริญเติบโตรามาก ectoderm



รูปที่ 2.3 เนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ที่เจริญมาจากการ Ectoderm, Mesoderm และ Endoderm

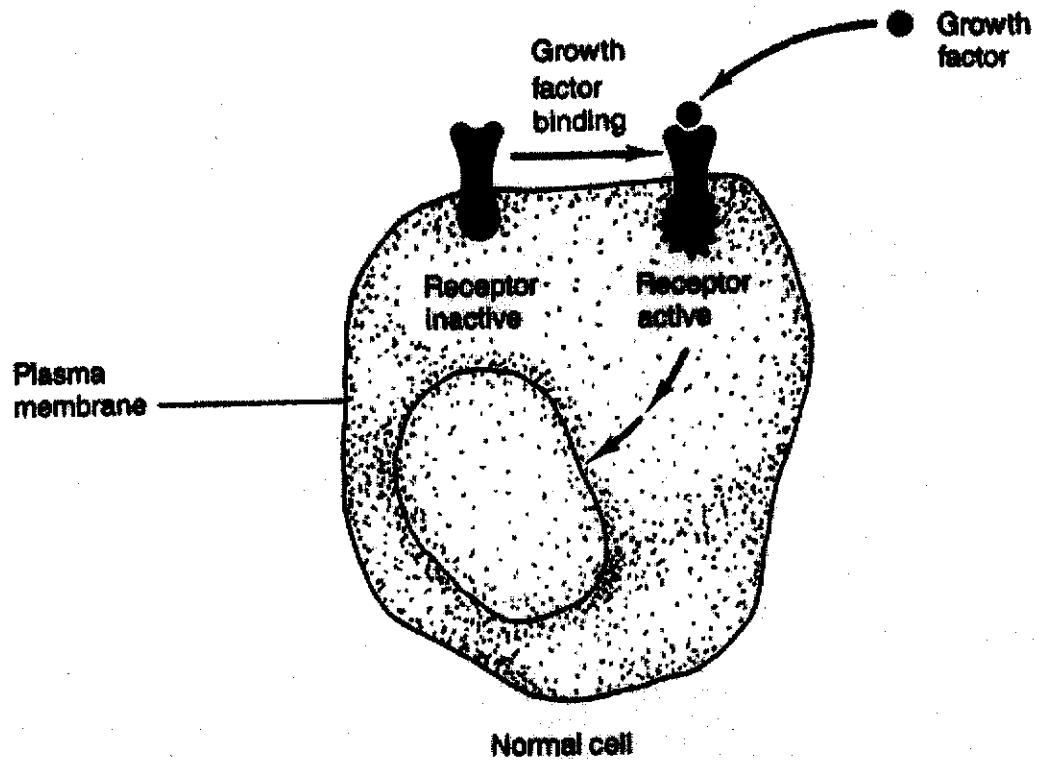
ได้แก่ผิวนังและระบบประสาท เป็นต้น เนื้อเยื่อที่เจริญมาจาก mesoderm ส่วนใหญ่ทำหน้าที่เป็น supportive tissue เช่น กระดูก กระดูกนิรภัย และระบบเลือด เป็นต้น ส่วนเนื้อเยื่อที่เจริญมาจาก endoderm ได้แก่ อวัยวะภายใน (internal organs) เช่น ตับ ตับอ่อน ตลอดจน epithelial cell บางชนิด เช่น กระเพาะอาหาร ลำไส้ และปอด เป็นต้น พบว่ามีเรื่องของเนื้อเยื่อที่เกิดจาก ectoderm และ endoderm ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งชนิดการซึ่ในมา ส่วนเนื้อเยื่อที่เกิดจาก mesoderm ส่วนใหญ่จะเป็นมะเร็งชนิดชาร์โกลมา ยกเว้นระบบเลือด ซึ่งจะเป็นมะเร็งกู่นุ่ม ลิวทีเมีย & ลิมโฟมา

2.3 ความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติ

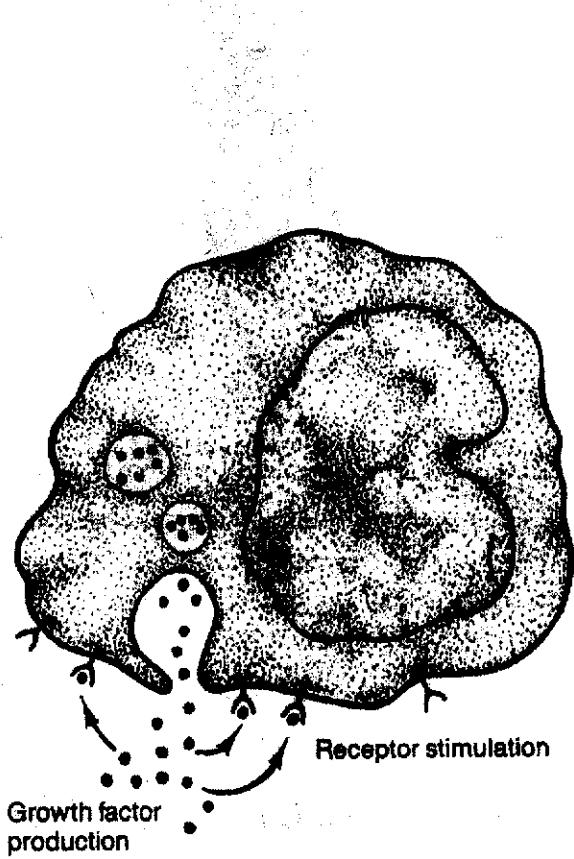
ตามที่กล่าวแล้วว่า เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมการแบ่งตัวได้เหมือนเซลล์ปกติ จึงทำให้การแบ่งตัวเกิดขึ้นอย่างไม่หยุดยั้ง ทั้งนี้ เพราะเซลล์ทั่วไปมีระบบควบคุมด้วยสัญญาณต่าง ๆ ที่อาจกระตุ้น หรือขับขี่การแบ่งตัวของเซลล์ตามที่ร่างกายต้องการ แต่เซลล์มะเร็งไม่มี จึงทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติ ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับ growth factor ความหนาแน่นของเซลล์ การสัมผัสระหว่างเซลล์ พื้นผิวที่คุ้มครองและการแบ่งเซลล์ ตลอดจนความแตกต่างในการเกิดกระบวนการที่เรียกว่า cell senescence

2.3.1 Growth factor

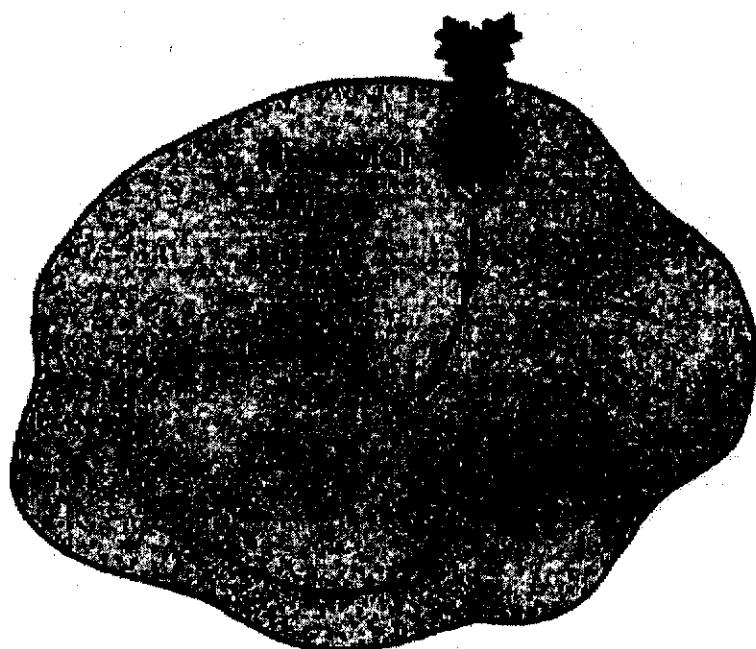
ในเซลล์ปกติ growth factor จะถูกหั่งออกมากจากเซลล์ชนิดอื่น แล้วส่งสัญญาณไปกระตุ้นให้เซลล์เป้าหมายเกิดการแบ่งตัวตามความต้องการของร่างกาย (physiological need) (รูปที่ 2.4) ในขณะที่เซลล์มะเร็งบางชนิดสามารถสังเคราะห์ growth factor ขึ้นมากระตุ้นตัวเองได้ ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์นั้นอยู่นอกเหนือการควบคุม ภาวะเช่นนี้เรียกว่า autocrine growth stimulation (รูปที่ 2.5) นอกจากนี้เซลล์มะเร็งบางชนิดจะมีความต้องการ growth factor ลดลง เนื่องจากเกิดความผิดปกติของ growth factor receptor ในกรณีเช่นนี้ พบว่าแม้จะไม่มี growth factor มาขับ แต่ growth factor receptor จะอยู่ในรูป active ตลอดเวลา ส่งผลให้มีการกระตุ้นให้เซลล์เกิดการแบ่งตัวอย่างไม่มีที่สิ้นสุด (รูปที่ 2.6)



รูปที่ 2.4 การทำงานของ growth factor ในเซลล์ปกติ



รูปที่ 2.5 การเกิด autocrine growth stimulation ของเซลล์มะเร็ง



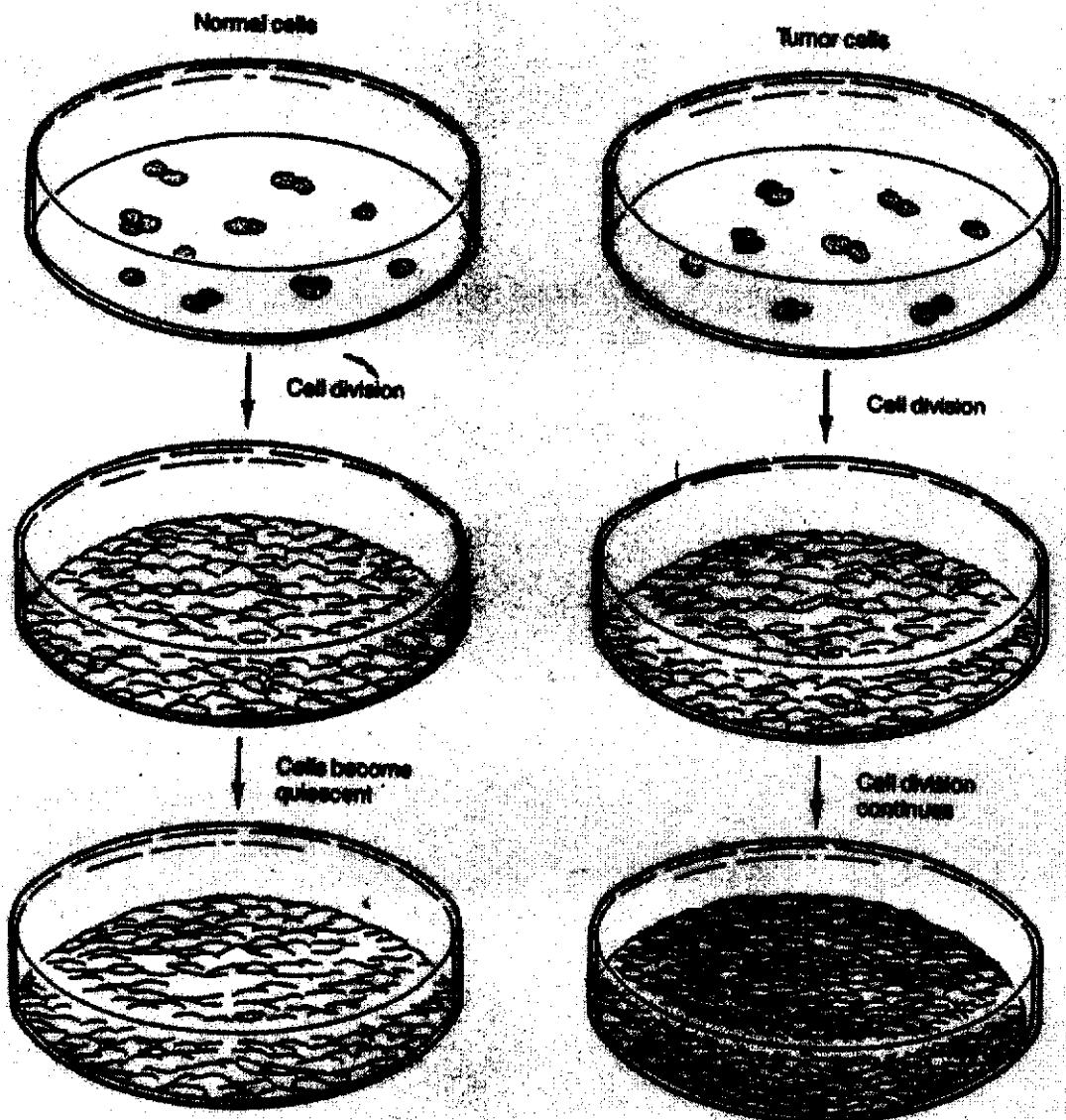
Tumor cell

รูปที่ 2.6 ความสำคัญของการมี receptor ของเชลล์มะเร็ง

2.3.2 ความหนาแน่นของเซลล์

จากการทดลองเพาะเติบโตของเซลล์ปกติ กับเซลล์มะเร็งในสารอาหารและสภาพแวดล้อมที่เหมือนกัน พบร่องรอยการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ การเปลี่ยนรูปแบบการเจริญเติบโต จากรูปที่เป็นกลุ่มเดียว ไปเป็นชั้นเดียว (monolayer) แล้วเซลล์จะหยุดการ分裂 หรือ "quiescent" และเข้าสู่ระยะ G₀ (รูปที่ 2.7) เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า density – dependent

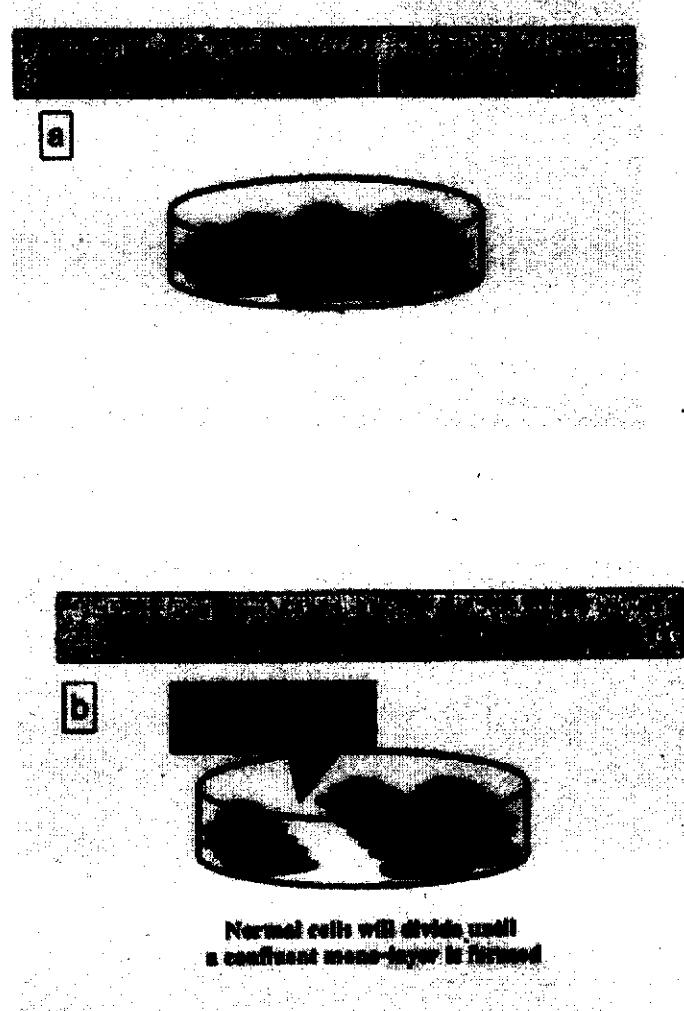
inhibition of cell proliferation แต่เซลล์นั้นจะเริ่งจะแบ่งตัวอย่างไม่มีระเบียบ (growing disordered) และทับถมกันได้หลาย ๆ ชั้น (multilayer) จนกระแทกถ่ายเป็นก้อนมะเร็ง



รูปที่ 2.7 การเกิด monolayer ของเซลล์ปกติและ multilayer ของเซลล์มะเร็ง

2.3.3 การสัมผัสระหว่างเซลล์

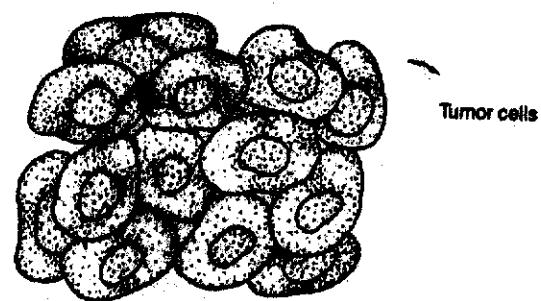
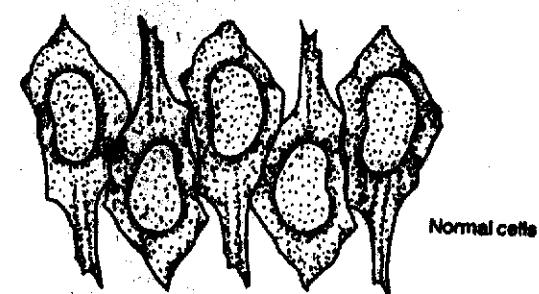
มีการศึกษาเซลล์ที่นำมาเพาะเลี้ยงไว้ในภาชนะเดิมคือหัวข้อของภาชนะในถ้วยจะเป็นชั้นเดียวตั้งกล่าวเดียว (รูปที่ 2.8 a) พบว่าเมื่อทำการทดลองต่อไปโดยบุคคลอื่นจากภาชนะเป็นทาง (รูปที่ 2.8 b) ถ้าเป็นเซลล์ปกติ เซลล์จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมาทดแทนเซลล์ที่ถูกบุคคลอื่นตีนภาชนะที่ใช้เลี้ยงเซลล์แล้วจะหยุดการแบ่งตัว (รูปที่ 2.8 c) ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเกิดการสัมผัสระหว่างเซลล์เรียกปรากฏการณ์ว่า contact inhibition ในขณะที่เซลล์จะเริ่งจะแบ่งเซลล์ทับถมกันไป แม้ว่าจะสัมผัสกับเซลล์ข้างเคียงก็ตาม แสดงว่าการสัมผัสกับเซลล์ข้างเคียงไม่มีผลต่อการแบ่งเซลล์ของเซลล์จะเริ่งแต่ย่างใจ เรียกว่า loss of contact inhibition (รูปที่ 2.9)





Normal cells will stop dividing when each cell is attached to its cells and contacts its neighbors on all sides.

รูปที่ 2.8 การเกิดปรากฏการณ์ contact inhibition ของเซลล์ปกติ

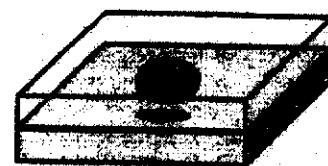


รูปที่ 2.9 การเกิด contact inhibition ของเซลล์ปกติ

และ loss of contact inhibition ของเซลล์มะเร็ง

2.3.4 พื้นผิวยึดเกาะสำหรับการแบ่งเซลล์

เซลล์จะเริ่งสามารถแบ่งตัวได้ เมื่อไม่มีพื้นผิวสำหรับการยึดเกาะเพื่อการเจริญเติบโต เรียกว่า anchorage independent กล่าวคือถ้านำเซลล์ไปเลี้ยงโดยให้ลอยอยู่ในหลอดทดลอง หรือในภาชนะที่ไม่มีที่ยึดเกาะ เซลล์จะเริ่งขังคงแบ่งตัวได้ ในขณะที่เซลล์ปกติขังคงมีชีวิตอยู่ได้ แต่ไม่สามารถแบ่งตัวได้ หรือแบ่งตัวได้เด็กน้อย และคงว่าพื้นผิวสำหรับการยึดเกาะของเซลล์ มีอิทธิพลต่อการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ปกติ เรียกว่า anchorage dependent ซึ่งปรากฏให้เห็นจาก การทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ปกติให้ลอยอยู่ใน suspension เปรียบเทียบกันเมื่อให้มีที่ยึดเกาะ พบว่า เซลล์ที่ลอยอยู่ใน suspension ไม่มีการแบ่งตัว แต่เซลล์ที่มีที่ยึดเกาะสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ (รูปที่ 2.10)



In suspension, cell rarely divides and is in round shape,
about 8% enters S phase.



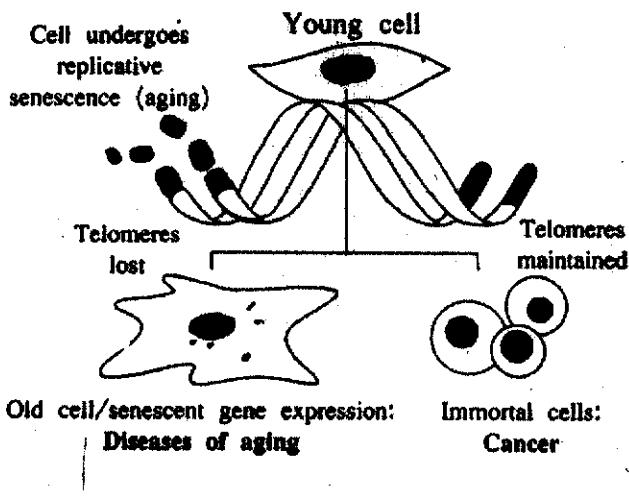
Settle on a large patch of an adhesive material, it will
spread on the patch, about 90% enters S phase.

รูปที่ 2.10 ความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ปกติเมื่อไม่มีพื้นผิวยึดเกาะกับมีพื้นผิวยึดเกาะ

2.3.5 Cell senescence

เซลล์ปกติของร่างกาย แม้นำมาเพาะเติบโตให้อาหารอย่างสมบูรณ์ก็จะไม่แบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง พบว่าเซลล์จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนไปช่วงเวลาหนึ่งแล้วจะหยุดการแบ่งตัว แล้วเข้าสู่ระยะ G₀ นอกจากนี้ยังพบว่า ในการทดลองเพาะเติบโตเซลล์ที่ได้จากบุคคลวัยต่างกัน เซลล์จะเกิดการแบ่งเซลล์ให้แตกต่างกันด้วย กล่าวคือ เซลล์ที่ได้จากคนสูงอายุมาก ๆ จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้น้อยลงตามลำดับ พบว่าเซลล์จากคนอายุ 40 ปีจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ประมาณ 40 ครั้ง ก็จะหยุดการแบ่งเซลล์ ส่วนเซลล์จากคนอายุ 80 ปีจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ประมาณ 30 ครั้งก็จะหยุดการแบ่งเซลล์เป็นต้น เซลล์ที่นำมาเพาะเติบโตแล้วสามารถในการแบ่งตัวลดลงนี้เรียกว่า cell senescence

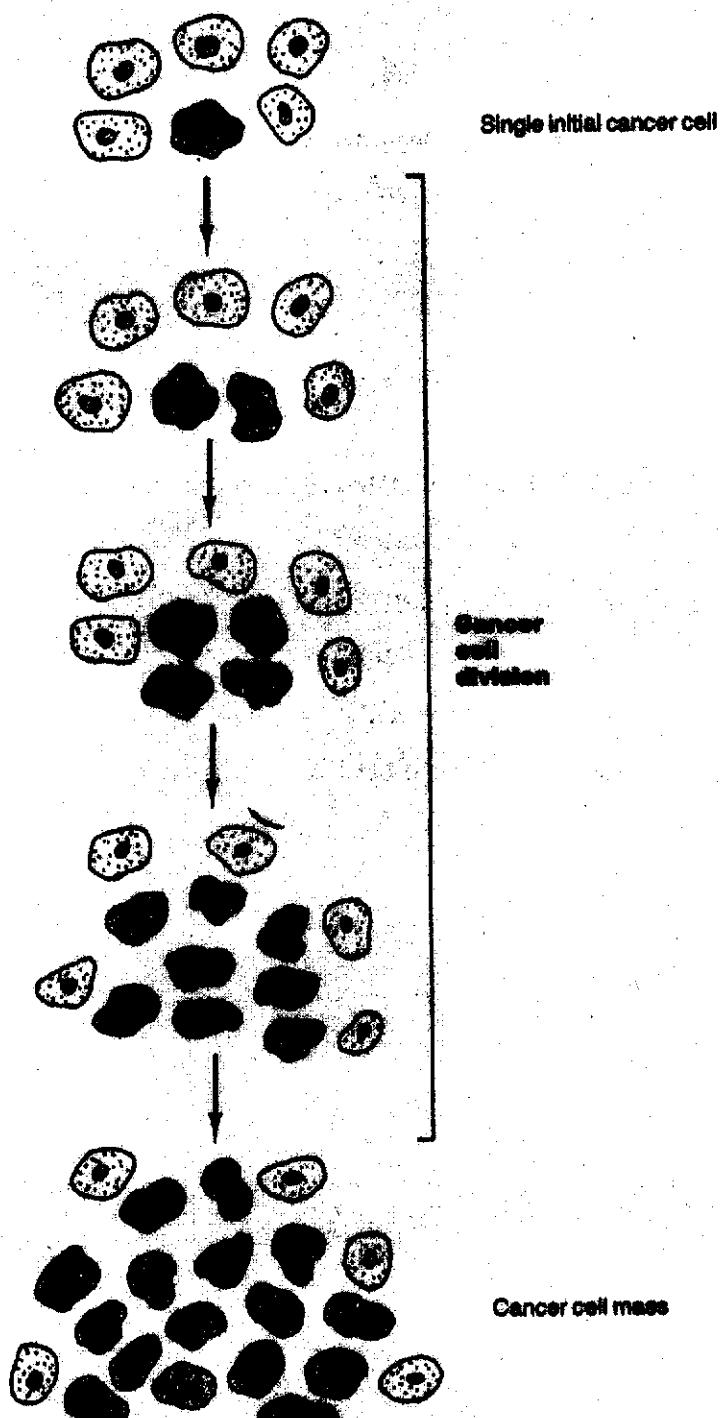
มีทฤษฎีทางทฤษฎีที่ยกน้ำมาใช้เชิงปรากฏการณ์ “cell senescence” นี้ ในที่นี้จะกล่าวถึงทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ telomerase มาใช้ในการอธิบาย เอนไซม์ telomerase เป็นเอนไซม์ที่ควบคุมความยาวของ telomeres ซึ่งเป็น DNA ที่มีลำดับช้า ๆ กัน (repetitive DNA sequence) อยู่ที่ปลายโกรไม้ไผ่ โดยปกติที่ไว้ในขณะที่เซลล์มีการแบ่งตัว จะพบว่า telomeres จะไม่มีการเพิ่มจำนวนเหมือนกับส่วนอื่น ๆ ของโกรไม้ไผ่ (รูปที่ 2.11) แต่กับดัชน์หลังทุกครั้งที่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ จนในที่สุดเซลล์จะไม่สามารถแบ่งตัวได้เมื่อ telomeres หมดไป นั่นคือทำให้เซลล์เกิดตัว แต่ด้วยไป อาจกล่าวได้ว่า cell senescence เกิดจากการที่เซลล์ไม่สามารถคงความยาวของ telomeres ไว้ได้นาน enough แต่ในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอยู่ตลอดเวลา เช่น เซลล์รากผม เซลล์สืบพันธุ์ เป็นต้น พบว่าเซลล์เหล่านี้จะมีเอนไซม์ telomerase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่คงความยาวของ telomeres ไม่ให้หดสั้นลงในขณะที่มีการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้เซลล์สามารถแบ่งตัวได้ตลอดไป และบังพารู้ว่าในเซลล์มะเร็งจะมีระดับของเอนไซม์ telomerase สูงถึง 95 % เป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ช่วยในการอธิบายได้ว่าทำไมเซลล์มะเร็งจึงมีการแบ่งตัวตลอดเวลา จนเรียกกันว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์อมตะ (immortal cells)



รูปที่ 2.11 เอนไซม์ telomerase กับการแบ่งเซลล์

2.4 ขั้นตอนการเกิดมะเร็ง

การเจริญเติบโตและพัฒนาขึ้นเป็นเซลล์มะเร็งนั้น เริ่มต้นมาจากการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติเพียงเซลล์เดียว แล้วทวีเพิ่มจำนวนขึ้นจาก 1 เป็น 2 , จาก 2 เป็น 4 และ จาก 4 เป็น 8 ไปเรื่อยๆ ดังนั้นถ้ามีการแบ่งเซลล์ 20 ครั้งก็จะเกิดเป็นเซลล์มะเร็งขึ้น 1 ถ้านะเซลล์ จากการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นอย่างไม่มีขอบเขตจำกัด ก็จะเกิดเป็นก้อนเซลล์มะเร็ง (cancer cell mass) ขึ้น (รูปที่ 2.12) อย่างไรก็ต้องกระบวนการที่เกิดจากการแบ่งตัวของเซลล์ จนกระทั่งกล้ายเป็นก้อนเซลล์มะเร็งนี้ ไม่ใช่เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นทันทีทัน刻 แต่จะอาศัยระยะเวลาในกระบวนการเปลี่ยนแปลง ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นหลายขั้นตอน (multistep process) ดังนี้ initiation, promotion และ progression



รูปที่ 2.12 การเกิดก้อนแข็งต์มะเร็ง

2.4.1 Initiation

ขั้นตอนนี้เป็นขั้นตอนแรกของการเกิดมะเร็ง (รูปที่ 2.13) ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นจาก การเปลี่ยนแปลงของยีน (genetic alteration or genetic mutation) อันสืบเนื่องมาจากการปัจจัยเสี่ยง (risk factors) หลายชนิดได้แก่ สารเคมี รังสี และเชื้อไวรัส เป็นต้น ปัจจัยซึ่งก่อให้เกิดขั้นตอน initiation มักรวมเรียกว่า initiating agent.

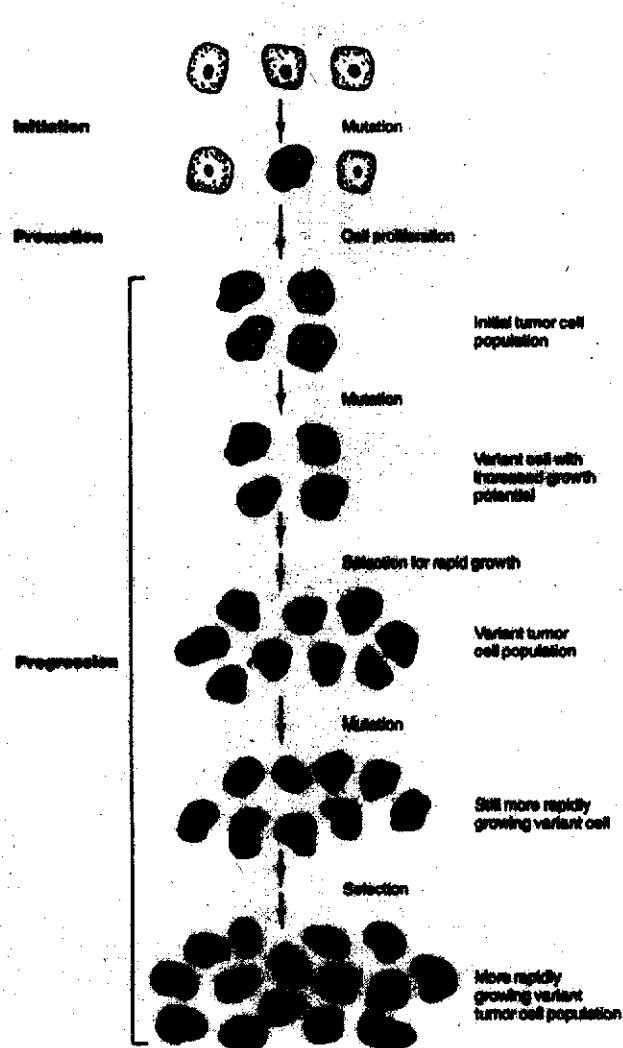
2.4.2 Promotion

ขั้นตอนนี้เป็นขั้นตอนที่เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น (ดูรูปที่ 2.13) และใน ขั้นตอนนี้เซลล์มะเร็งอาจได้รับการส่งเสริมให้เกิดการแบ่งตัวเร็วขึ้น เนื่องจากมีสารหล่อลาก ซึ่งร่างกายอาจจะได้รับเข้าไป หรือเป็นสารที่มีอยู่แล้วภายในร่างกาย ทำหน้าที่ส่งเสริมให้เซลล์ที่ มีสารพันธุกรรมที่ผิดปกติอยู่แล้ว มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนกล้ายเป็นก้อนมะเร็งได้เร็วขึ้น จึง เรียกสารเหล่านี้ว่า promoting agent เช่น ชอร์โนนภายในร่างกาย จะเป็นตัวส่งเสริมทำให้เซลล์ที่ มี DNA ผิดปกติ แบ่งตัวไว้เพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว เมื่อเซลล์เหล่านี้สัมผัส (expose) กับชอร์โนน (รูปที่ 2.14) และผลจากอัตราเร็วในการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้เกิดการ mutate ของ DNA เพิ่มขึ้น ได้อย่างต่อเนื่อง จนกล้ายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

2.4.3 Progression

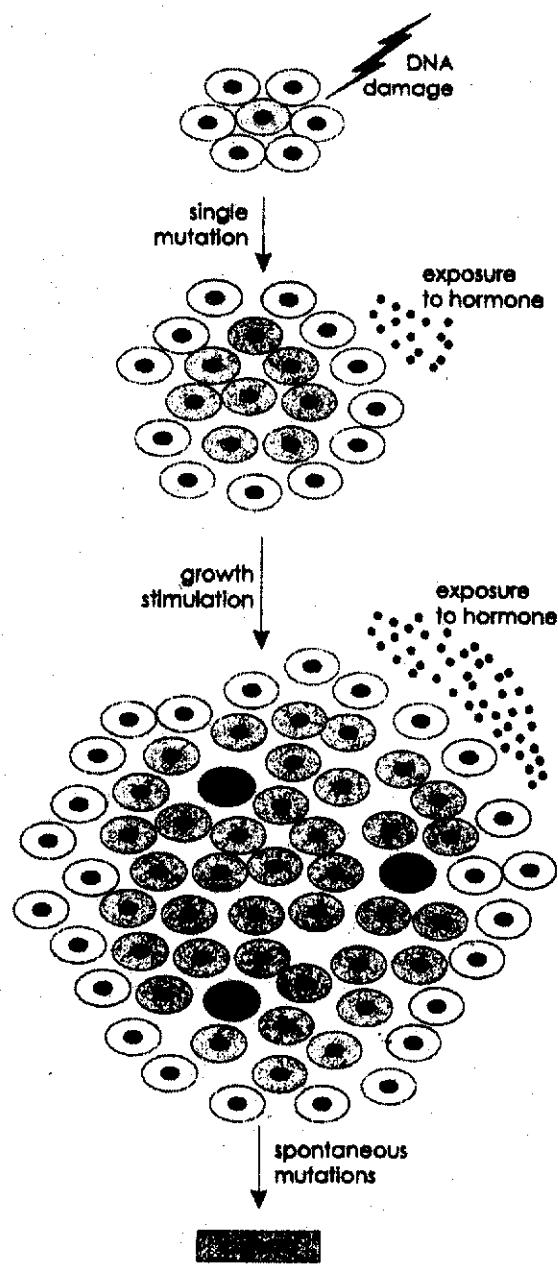
ขั้นตอนนี้เป็นขั้นตอนสุดท้ายของการเกิดมะเร็ง นับเป็นขั้นตอนที่มีการพัฒนาของ เซลล์มะเร็ง กล่าวคือจะมีการสะสมความผิดปกติของยีนเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้เกิดเซลล์มะเร็งต่าง ชนิดกันในก้อนมะเร็งก้อนเดียวกัน เนื่องที่เดียวเข้าใจกันว่าก้อนมะเร็งก้อนหนึ่ง ประกอบด้วย เซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันหมด (tumor cell homogeneity) แต่ปัจจุบันของรับกันแล้วว่า ในมะเร็ง ก้อนหนึ่ง ๆ ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งหลายชนิด (tumor cell heterogeneity) ที่มีความสมบูรณ์แตกต่าง กัน เนื่องจากถุงเซลล์มะเร็งนี้ อาจมีการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรม (mutate) ซึ่งได้ออก ในช่วง ที่มีการแบ่งตัวเป็นก้อนมะเร็ง นับเป็นการสะสมความผิดปกติของสารพันธุกรรม (รูปที่ 2.15) ผล

ก็คือทำให้เกิดความแตกต่างทั้งในด้านชนิดของเซลล์ และความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ บางชนิดแบ่งตัวได้ช้า บางชนิดแบ่งตัวไว้ถึงขั้นรวดเร็ว



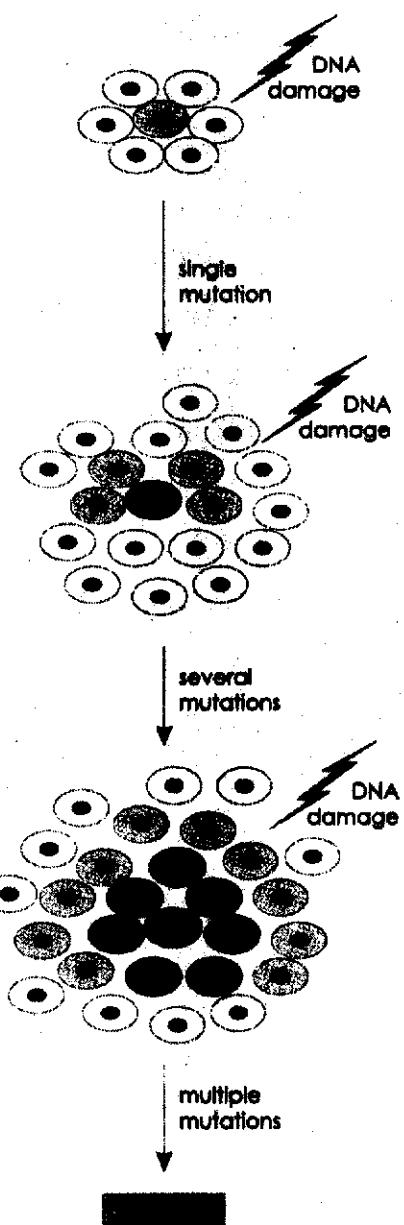
รูปที่ 2.13 ขั้นตอนการเกิดมะเร็ง

tumor promotion by hormones



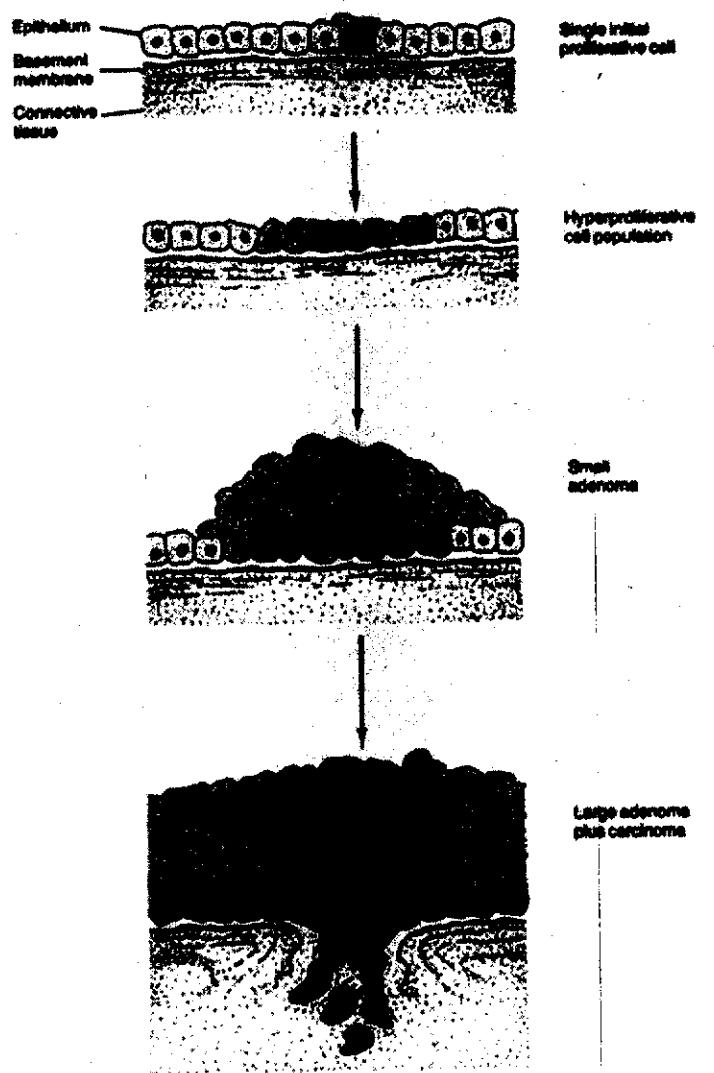
รูปที่ 2.14 การส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งด้วยฮอร์โมน

accumulated DNA mutations

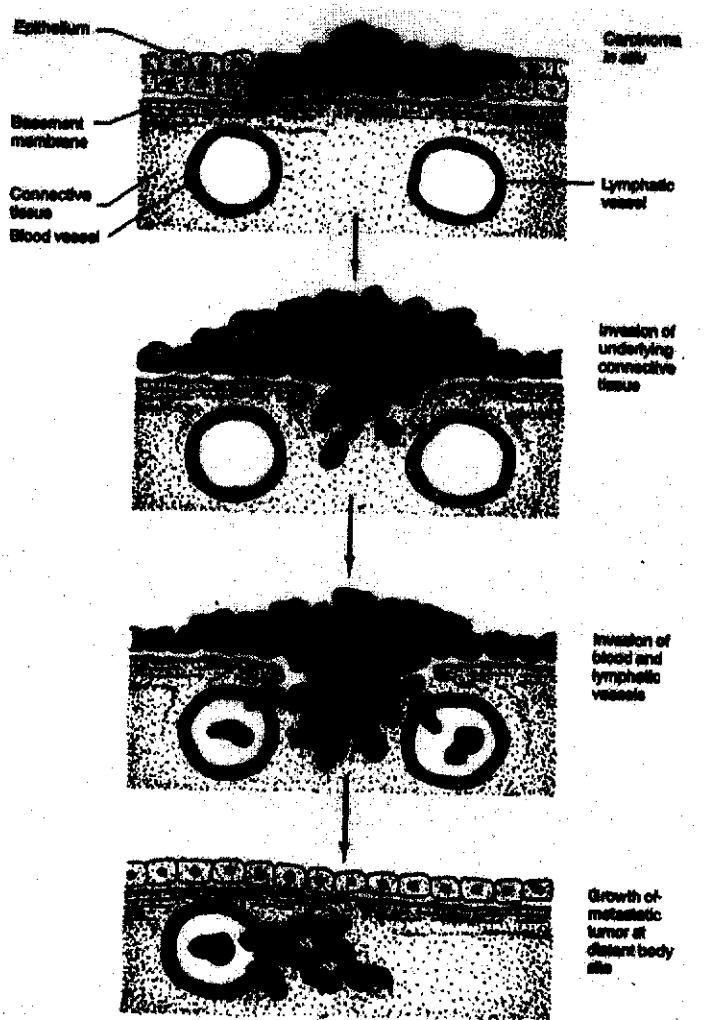


รูปที่ 2.15 การสะสมความผิดปกติของสารพันธุกรรม

ดังนั้นกุ่มเซลล์ในก้อนมะเร็งที่มีความสามารถในการแบ่งตัวสูง ก็จะมีการเพิ่งจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากกุ่มเซลล์มะเร็งชนิดอื่นในก้อนมะเร็งก้อนเดียวกัน เรียกกระบวนการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า clonal selection (รูปที่ 2.13) สรุปได้ว่าการเกิดเป็นก้อนมะเร็ง (a clone of malignant cells) จะเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นหลายขั้นตอน และในช่วง progression นั้นจะเกิดขึ้นซ้ำแล้วซ้ำอีก (repeated multiple time) ซึ่งในแต่ละรอบ มักจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมและเกิดกระบวนการ clonal selection วนเวียนต่อเนื่องกันไป นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมของเซลล์มะเร็ง จะเกิดขึ้นได้บ่อยกว่าการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมของเซลล์ปกติ ดังนั้นถ้าเซลล์มะเร็งพัฒนามาถึงขั้นตอนนี้ นับได้ว่าเป็นมะเร็งในขั้นร้ายแรงมาก เพราะก้อนเนื้อมะเร็งนักจากจะเริ่มเดินทางเพิ่มจำนวนขึ้นมาแล้ว มักจะไม่อよู่ในบริเวณที่เริ่มเป็นก้อนมะเร็ง (site of origin) แต่จะมีความสามารถในการรุกราน (invasion) ไปยังเนื้อเยื่อที่อยู่ใกล้เคียง และในขั้นตอนสุดท้ายเซลล์มะเร็งเหล่านี้สามารถเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ที่อยู่ไกล (metastasis) ออกໄປได้ เช่น การเกิดมะเร็งที่ลำไส้ใหญ่ (colon carcinomas) ซึ่งเริ่มต้นจาก การเริ่มเดินทางไปยังผิวคลุมดินของเซลล์เพียงเซลล์เดียว แล้วเกิดการเริ่มเดินทางย่างรวดเร็วของ กุ่มเซลล์กลาญเป็นก้อนเนื้อยื่นเยื่อที่มีขนาดผิวคลุมดิน (small adenoma) ซึ่งเรียกว่า benign tumor และถ้าเกิดการเปลี่ยนแปลงรอบใหม่ขึ้นซ้ำแล้วซ้ำอีก ก้อนเนื้อยื่นเยื่อที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (large adenoma) กลาญเป็น malignant tumor และจะเริ่มขยายตัวไปยังอวัยวะใกล้เคียง โดยจะขยายตัวรุกรานผ่านผนังลำไส้ใหญ่ ไปลำไส้เล็ก (small intestine) ได้ (รูปที่ 2.16) จากนั้นอาจจะขยายตัวรุกรานไปยังอวัยวะอื่น ๆ ที่อยู่ใกล้ๆ กันอยู่ติดกัน ไปจากจุดเริ่มต้น โดยผ่านเข้าระบบหลอดเลือด และระบบไหลเวียนของโลหิต (รูปที่ 2.17) ถ้าเกิดเป็นมะเร็งถึงขั้นนี้แล้ว ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะรอดชีวิตได้น้อยมาก



รูปที่ 2.16 การเกิดมะเร็งที่ค่าไส้ใหญ่และขยายตัวไปยังค่าไส้เด็ก



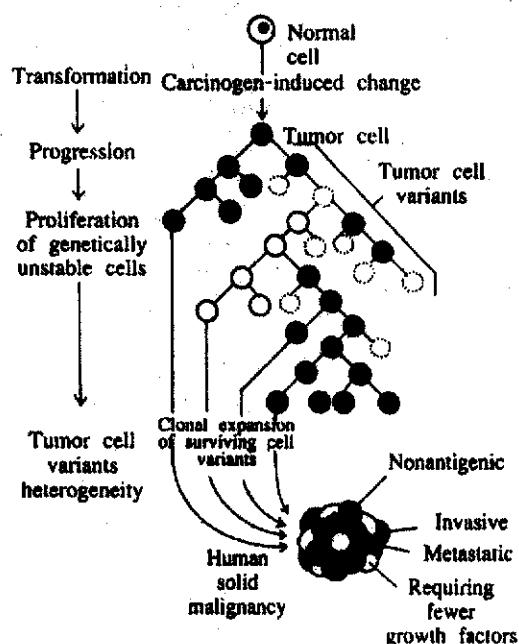
รูปที่ 2.17 การกระจายของมะเร็งไปทางระบบนำเหอสิ่งแวดล้อมในเวียนของโลหิต

2.5 คุณสมบัติของเซลล์มะเร็ง

เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติที่แตกต่างไปจากเซลล์ปกติพอสรุปได้ 4 ประการ คือ clonality, autonomy, anaplasia และ metastasis

2.5.1 Clonality

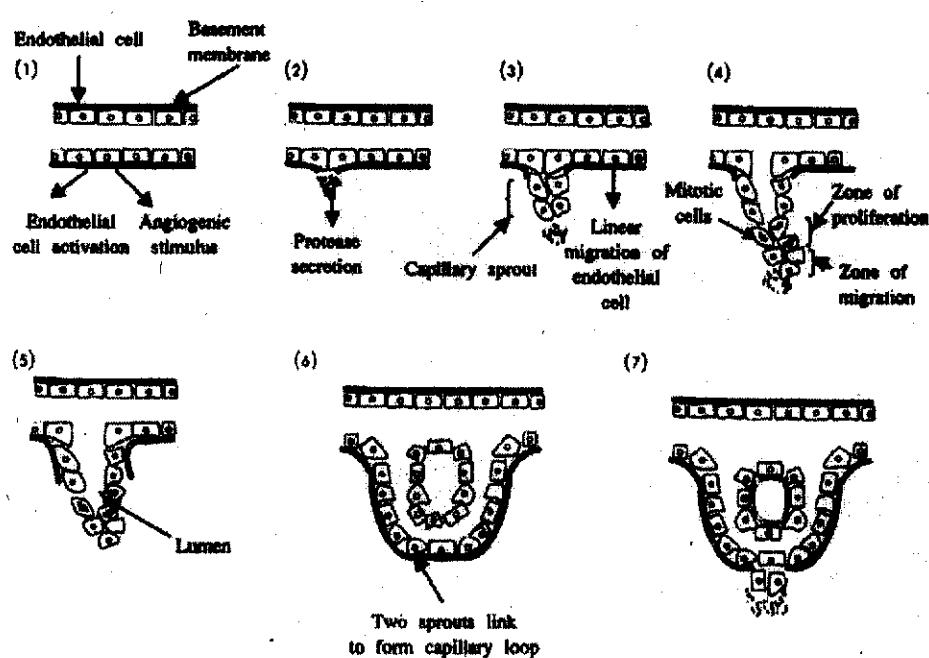
ตั้งก่อนว่าแล้วว่าเซลล์มะเร็งมีจุดกำเนิดจากการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมในเซลล์เพียงเซลล์เดียวเท่านั้น จากนั้นเซลล์ที่มีจุดกำเนิดนี้ได้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น ผ่านกระบวนการ clonal selection ในรุ่นสูก รุ่นหลาน จนกลายเป็นกลุ่มก้อนมะเร็ง (clonal) ซึ่ง ก้อนมะเร็งจะมีความหลากหลายไปด้วยเซลล์มะเร็งทางชีวนิค (heterogeneity) (รูปที่ 2.18) อย่างไรก็ได้พบว่าเซลล์ทุกเซลล์ในก้อนมะเร็งก้อนเดียวกันนี้ จะมีคุณสมบัติร่วมกันบางประการของเซลล์ต้นตอ (original precursor cell) เช่นๆ



รูปที่ 2.18 ก้อนมะเร็งประกอบด้วยเซลล์มะเร็งทางชีวนิค

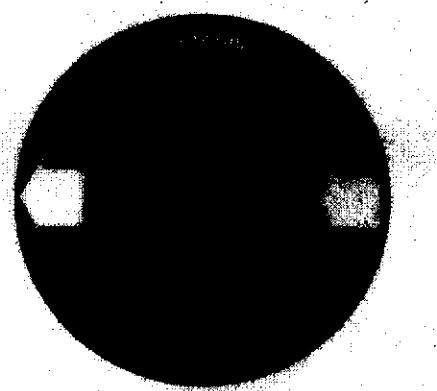
2.5.2 Autonomy

เซลล์เมรื้งจะแตกต่างจากเซลล์ปกติ เนื่องจากเซลล์ปกติจะต้องอาศัยอิทธิพลจากสิ่งแวดล้อมเพื่อการแบ่งเซลล์ แต่เซลล์เมรื้งจะแสดงให้เห็นถึงข้อความสามารถในการแบ่งเซลล์ภายใต้สภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการแบ่งเซลล์ได้ โดยการปรับเปลี่ยนสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสมแก่การเจริญเติบโต กล่าวคือในกรณีที่เซลล์ขาดออกซิเจนและสารอาหาร ถ้าเป็นเซลล์ปกติจะทำให้การเจริญเติบโตช้าลงหรือหยุดการเจริญเติบโต แต่เซลล์เมรื้งยังคงสามารถเจริญเติบโตได้ เนื่องจากเซลล์เมรื้งจะกระตุนให้เกิดการแตกแขนงขึ้นอย่าง ฯ ของหลอดเลือด กล้ายเป็นส่วนเกือบของตัวบกระบวนการที่เรียกว่า angiogenesis (รูปที่ 2.19) ทำให้ออกซิเจน และสารอาหารจากเลือดผ่าน



รูปที่ 2.19 กระบวนการ angiogenesis

เข้ามาเดี่ยงเซลล์ได้อบย่างพอเพียง ทดสอบน้ำของเสียออกไปจากเซลล์ จึงทำให้เซลล์สามารถ เจริญเติบโตต่อไปได้อีก อย่างไรก็ต้องเพิ่มจำนวนบ่างราชเรื่องของเซลล์นั่นเองได้ก่อให้เกิดปัญหา กับเซลล์นั่นเองด้วย กล่าวคือเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น อาจทำให้ออกซิเจน และสารอาหาร ขาดเดือด ไม่สามารถผ่านเข้าไปเดี่ยงเซลล์ได้ทั่วถึง จึงทำให้การเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งแตก ต่างกันออกไป โดยแบ่งก้อนมะเร็งออกได้เป็น 3 ส่วน คือ ส่วนเจริญ ส่วนไม่เจริญ และส่วนตาย (รูปที่ 2.20)



รูปที่ 2.20 ส่วนต่างๆ ของก้อนมะเร็ง

2.5.2.1 ส่วนเจริญ

ส่วนเจริญเป็นส่วนรอบนอกของก้อนมะเร็ง เนื่องจากส่วนนี้อยู่รอบนอก เซลล์ มะเร็งจะได้รับอาหารและออกซิเจนจากหลอดเลือดหัวใจสมบูรณ์ เรียกว่า aerated cells จึงแบ่งตัว ได้อย่างรวดเร็ว บริเวณส่วนนี้เรียกว่า oxic zone

2.5.2.2 ส่วนไม่เจริญ

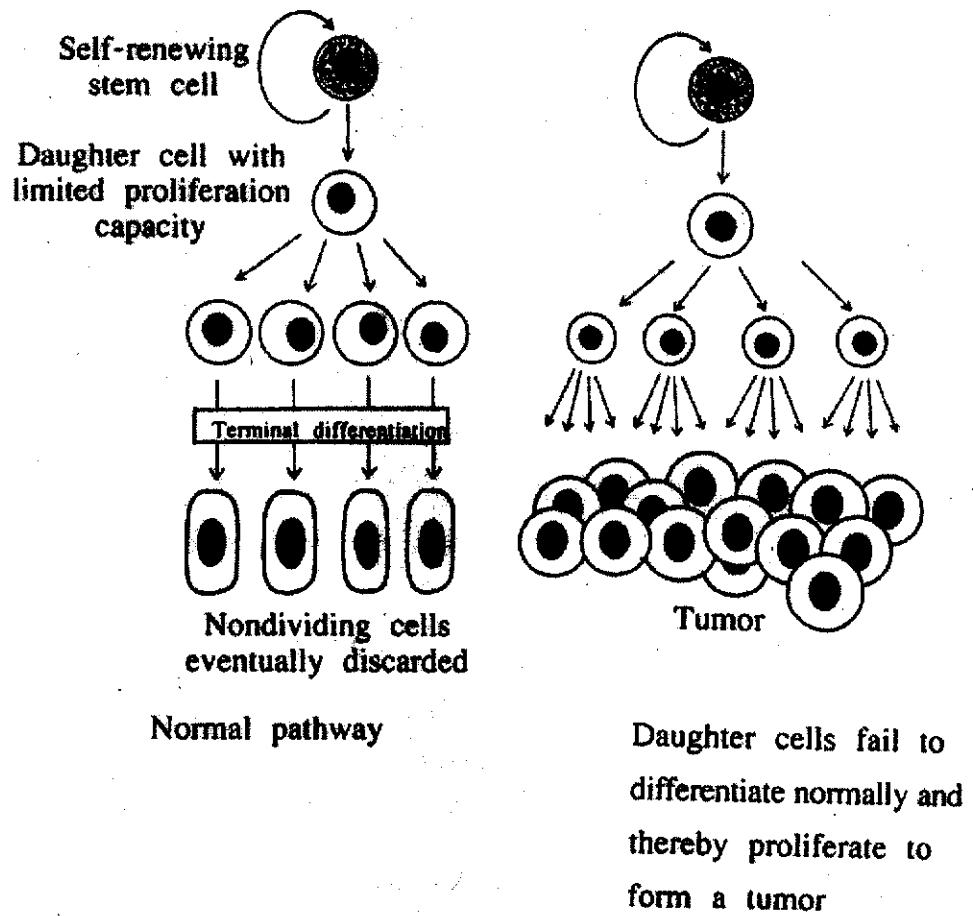
ส่วนไม่เจริญอยู่ที่กัดเข้าไปข้างใน ทำให้เซลล์มะเร็งส่วนนี้อยู่ห่างจากหดอตเดือด จึงได้รับอาหารและออกซิเจนน้อยลง เนื่องจากออกซิเจนจากหดอตเดือดจะมีการซึมซาบໄດ้ระยะจำกัด ถ้าเซลล์อยู่ห่างจากหดอตเดือดเกินกว่าระยะทาง 150 ไมโครเมตร กล่าวได้ว่าเซลล์นั้นอยู่ในภาวะขาดออกซิเจน เซลล์ในส่วนนี้จึงมักเป็นเซลล์ที่ยังมีชีวิตแต่หดผิดแบ่งตัว ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะ G₁ บริเวณนี้เรียกว่า hypoxic zone

2.5.2.3 ส่วนตาย

ส่วนตายนี้อยู่ใจกลางของก้อนมะเร็ง อาจเรียกว่าส่วนแกน ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ที่ตายแล้ว เพราะขาดออกซิเจนแต่เซลล์รอบนอกของส่วนนี้อาจมีชีวิตอยู่แต่ไม่แบ่งตัว ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะ G₀ เซลล์รอบนอกของส่วนนี้ก็จัดเป็น hypoxic zone เช่นกัน พนักงานก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่วนตายก็จะเพิ่มขนาดใหญ่ขึ้นด้วย ในขณะที่ส่วนเจริญและส่วนไม่เจริญมักจะมีขนาดค่อนข้างคงที่

2.5.3 Anaplasia

โดยปกติในร่างกาย เซลล์จะแบ่งตัว (proliferation) จนถึงระดับหนึ่ง แล้วจะหยุดการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มปริมาณของเซลล์ แต่จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiation) เพื่อไปทำหน้าที่เฉพาะ กล่าวอีกนัยหนึ่งว่า เซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้แนวโน้มสูญเสียความสามารถในการแบ่งตัว สำหรับเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่ไม่สามารถบรรลุถาวรภาวะการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiated state) ได้ จึงยังคงอยู่ในระยะต้น ๆ ของกระบวนการ maturation นั่นคือเซลล์จะมีการแบ่งตัวไปเรื่อย ๆ จนกล้ายเป็นเซลล์มะเร็ง (รูปที่ 2.21) อาจกล่าวได้ว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่ขาดการพัฒนาในการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (lack of differentiation) ไปทำหน้าที่เฉพาะนั่นเอง



รูปที่ 2.21 Differentiation ของเซลล์ปกติและ lack of differentiation ของเซลล์มะเร็ง

2.5.4 Metastasis

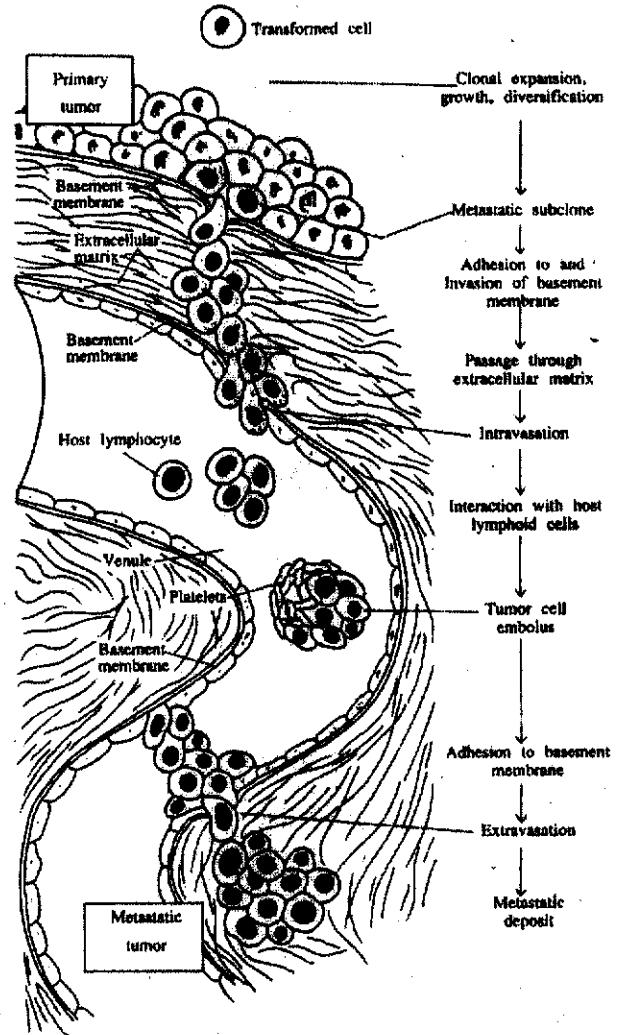
Metastasis เป็นกระบวนการที่เซลล์มะเร็งเกิดการแพร่กระจายออกไปยังรีเวณที่ห่างไกลออกจากไปจากมะเร็งก้อนเดิม (primary tumor) และไปเจริญเติบโตแบ่งตัวเป็นก้อนใหม่ การแพร่กระจายของมะเร็ง ยังคงเป็นปัญหาใหญ่ที่ยังไม่มีแนวทางแก้ไข และเป็นสาเหตุที่ทำให้สูงป่วยโรคนะเร็งเป็นจำนวนมากต้องเสียชีวิตลง

อนึ่งเซลล์มะเร็งที่จะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆได้นั้น พนวณเป็นเซลล์มะเร็งที่สามารถแบ่งตัวได้อย่างไม่จำกัด และมีคุณสมบัติที่ทำให้เกิดกระบวนการ metastasis ซึ่งพ้องจะสรุปได้ดังนี้ (รูปที่ 2.22)

2.5.4.1 เซลล์มะเร็งต้องสามารถขันได้ให้เกิดการสร้างระบบเส้นเลือดฟอง (angiogenesis) ได้ และพบว่าเส้นเลือดฟองที่สร้างขึ้นนี้มักจะเปราะบางกว่าเส้นเลือดฟองธรรมชาติ ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเคลื่อนที่ออกจากเส้นเลือดฟองดังกล่าว และเข้าสู่หลอดเลือดเพื่อเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ง่ายขึ้น

2.5.4.2 เซลล์มะเร็งจะเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการเกาะติดกับเซลล์ข้าง ๆ โดยทำให้เกิดการเกาะกันเองน้อยลง เป็นผลทำให้เซลล์สามารถเคลื่อนที่ได้มากขึ้น นั่นคือทำให้เซลล์มะเร็งหลุดออกจากมะเร็งก้อนเดิม (primary tumor) ได้ง่ายขึ้น

2.5.4.3 เซลล์มะเร็งจะเคลื่อนที่ (chemotaxis) ไปยังเส้นเลือดฟองที่สร้างขึ้น แล้วหลังเอนไซม์โปรตีอีส (proteases) ออกไประบบชั้นนอกถ่าย basement membrane และเคลื่อนที่เข้าสู่หลอดเลือด (intravasation) หรือระบบน้ำเหลืองเพื่อแพร่กระจายต่อไป อย่างไรก็ได้เซลล์มะเร็งที่หลุดเข้าไปอยู่ในกระแสเลือด หรือระบบน้ำเหลือง อาจจะถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงพบว่าเซลล์มะเร็งจะหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกัน ด้วยการเข้ารวมตัวกับ lymphoid cells เกิดเป็น emboli ขึ้น ซึ่งนอกจากจะช่วยป้องกันตัวเองแล้ว ยังทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเกาะติดกับผนังหลอดเลือดที่ใหม่ได้ดีขึ้นด้วย



รูปที่ 2.22 กระบวนการของ metastasis

2.5.4.4 เมื่อการติดกับผนังหลอดเลือดที่ใหม่แล้ว เชลล์มะเร็งจะหลัง่อนไหน์ไปรตี เอสออกไปยังอย่าง basal membrane ของหลอดเลือด แล้วเคลื่อนที่ออกไปจากหลอดเลือด (extravasation) ไปเกาะตัว (deposit) ในแหล่งที่อยู่ใหม่ จากนั้นเซลล์มะเร็งก็จะเริ่มแบ่งเซลล์ และเจริญเติบโตกล้ายเป็นมะเร็งก้อนใหม่ต่อไป

สรุปสาระสำคัญ

มะเร็งหมายถึง โรคที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต หรือ การแบ่งตัวของเซลล์อย่างผิดปกติ โดยที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ มีทั้งชนิดไม่ร้ายแรง (benign) ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าเป็นเพียง ก้อนเนื้องอกธรรมชาติ และชนิดร้ายแรง (malignant) ซึ่งหมายถึงก้อนมะเร็งที่เมื่อเกิดขึ้นแล้ว สามารถอุดกตันไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ด้วย แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด คือ การซึ้นมา ขาวรากไม้ และดิวคีเมีย & ลินไฟนา

การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง จะแตกต่างจากเซลล์ปกติ เนื่องจากเซลล์ปกติร่างกาย สามารถควบคุมการเจริญเติบโตได้ด้วยสัญญาณต่าง ๆ ที่อาจมาจากตุ่นหรือขับยึ้งการแบ่งตัวของ เซลล์ เช่น growth factor ความหนาแน่นของเซลล์ การสัมผัสระหว่างเซลล์ พื้นผิวชีดเกาะ สำหรับการแบ่งเซลล์ ตลอดจนความแตกต่างในการเกิดกระบวนการ cell senescence ของไวรัส กุรุเกิดมะเร็ง ไม่ได้เกิดขึ้นทันทีทันใด จะต้องอาศัยระยะเวลา และเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้น หลายขั้นตอน อันประกอบด้วย initiation, promotion และ progression โดยเซลล์มะเร็งจะมีคุณ สมบัติดังนี้ คือ clonality, autonomy, anaplasia และ metastasis