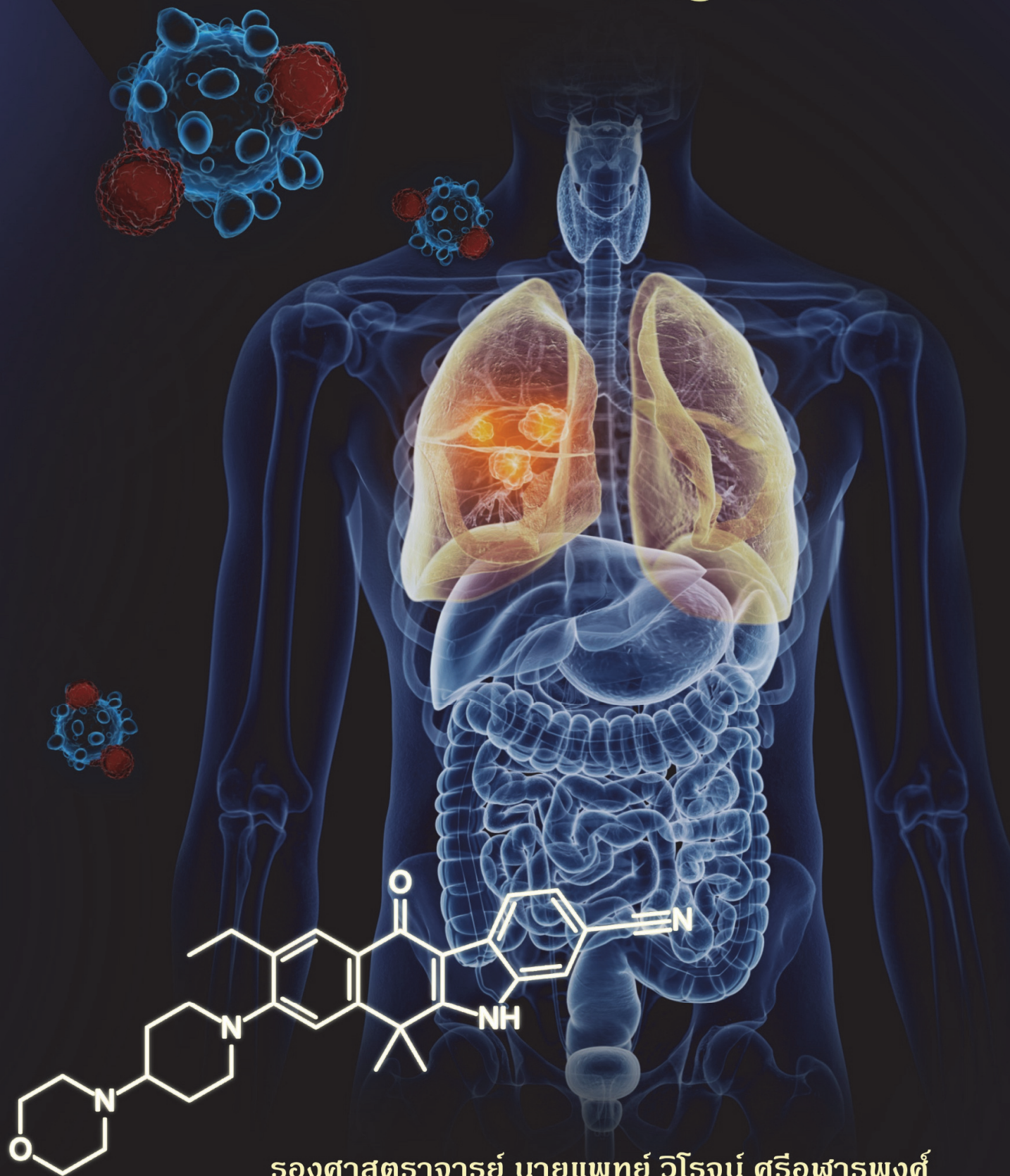




มะเร็งปอด

Lung Cancer



รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความรู้ความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งปอดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจำเป็นที่จะต้องตามความรู้ให้เท่าทัน หนังสือเล่มนี้จะช่วยวางพื้นฐานและต่อยอดความรู้เรื่องมะเร็งปอดให้ผู้อ่านเข้าใจมะเร็งปอดมากขึ้น

มะเร็งปอด

Lung Cancer

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

มะเร็งปอด

Lung Cancer

บรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

ISBN (E-book) : 978-616-468-540-6

พิมพ์ครั้งที่ 1 พค. 2561

ลิขสิทธิ์ของ:

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ 2537

ห้ามมิให้ผู้ใดนำส่วนใดส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดของ
หนังสือเล่มนี้ไปทำการคัดลอกโดยวิธีการอื่นใดเพื่อ
นำไปแจกจ่ายก่อนได้รับอนุญาตจากเจ้าของ
ลิขสิทธิ์ โดยขอสงวนสิทธิ์ตามกฎหมาย

จัดทำโดย:

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

แบบปก: แพทย์หญิงรัชกร อนันต์ภาดา

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคที่ทุกคนกลัว มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่น่ากลัวที่สุดชนิดหนึ่ง การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดเป็นสิ่งที่ท้าทายแพทย์ผู้รักษา จำเป็นที่จะต้องใช้ความเชี่ยวชาญและการทำงานเป็นทีมของแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ หนังสือเล่มนี้เป็นผลจากการทำงานร่วมกันของทีมแพทย์ที่ดูแลรักษาโรคมะเร็งปอดของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ได้ร่วมกันทำงานเป็นทีมมามากกว่า 10 ปี และเป็นทีมการรักษาที่เข้มแข็งสร้างชื่อเสียงให้กับจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มาอย่างต่อเนื่อง

หนังสือเล่มนี้เขียนขึ้นสำหรับแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและบุคลากรทางการแพทย์เพื่อเป็นพื้นฐานและสามารถต่อยอดความรู้เกี่ยวกับพัฒนาการทางการแพทย์ในโรคมะเร็งปอดในปัจจุบัน ที่มีความก้าวหน้าอย่างมากทั้งการวินิจฉัยและการรักษาทุกสาขา จนอาจกล่าวได้ว่าโรคมะเร็งปอดกลายเป็นโรคแห่งความหวัง โดยต้องอาศัยความรู้ความเชี่ยวชาญของแพทย์ผู้รักษาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถต่อสู้กับโรคได้อย่างมีความหวัง

สารบัญ

	บทนำ	iv
	ผู้นิพนธ์	vi
	กิตติกรรมประกาศ	vii
1	ชีววิทยาของมะเร็งปอด	1
2	พยาธิวิทยาของมะเร็งในช่องทรวงอก	13
3	ตัวชี้วัดชีวโมเลกุลในมะเร็งปอด	39
4	การแบ่งระยะโรคมะเร็งปอดฉบับที่ 8	77
5	การรักษามะเร็งปอดทางศัลยกรรม	83
6	บทบาทของการดูแลรักษามะเร็งปอดด้วยการส่องกล้องหลอดลม	95
7	การรักษามะเร็งปอดทางด้วยการฉายรังสี	127
8	การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด	145
9	การรักษามะเร็งปอดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ 3	177
10	การรักษามะเร็งปอดกลับเป็นซ้ำและ/หรือแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัด	205
11	การดูแลรักษามะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของ <i>EGFR</i>	223
12	การดูแลรักษามะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของ <i>ALK</i>	265
13	การรักษามะเร็งปอดด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด	283
14	มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก	307
15	ดัชนี	329

ผู้นิพนธ์

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ แพทย์หญิง ชนิตา วินะยานุวัติคุณ

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญาธิกุล

หน่วยมะเร็งวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

อาจารย์ แพทย์หญิง ปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์

หน่วยมะเร็งวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

อาจารย์ แพทย์หญิง ญัฎฐา ภู่วรรณ

หน่วยมะเร็งวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

อาจารย์ แพทย์หญิง สุทิมา เหลืองดิลก

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ นายแพทย์ นพพร พรพัฒน์รักษ์

หน่วยศัลยกรรมทรวงอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาจารย์ แพทย์หญิง ดนิตา กานต์นฤนิมิต

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ นายแพทย์ ธิติวัฒน์ ศรีประศาสน์

หน่วยโรคปอดและทางเดินหายใจ ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปุญชวิษฐ์ จันทรานูวัตร

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ นายแพทย์ คมกฤต เรืองฤทธิ์ชาญกุล

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

หนังสือเล่มนี้จะไม่สำเร็จได้หากข้าพเจ้าไม่ได้รับความช่วยเหลือในการทำงานจากอาจารย์และบุคลากรทั้งพยาบาลและเจ้าหน้าที่ทุกท่านในหน่วยมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ข้าพเจ้าขออุทิศประโยชน์ของหนังสือเล่มนี้แด่บูรพคณาจารย์ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้อบรมสั่งสอนจนข้าพเจ้าได้เป็นแพทย์ทุกวันนี้ ต่อบุพการีของข้าพเจ้าที่ได้เลี้ยงดูและสั่งสอนให้ข้าพเจ้าเติบโตและปฏิบัติหน้าที่เป็นแพทย์ช่วยเหลือผู้ป่วย ต่อภรรยาของข้าพเจ้าที่เป็นกำลังใจและช่วยเหลือข้าพเจ้าในทุกด้าน ทำให้ข้าพเจ้ามีกำลังใจเป็นผลให้มีความเจริญก้าวหน้าในการทำงาน ปฏิบัติหน้าที่ในการเป็นทั้งอาจารย์แพทย์และแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตลอดมา

ชีววิทยาของมะเร็งปอด

Biology of Lung Cancer

อ.พญ.สุทิมา เหลืองติลลิก

กระบวนการก่อมะเร็งหลายขั้นตอน (multi-step tumorigenesis)

เครื่องหมายแห่งมะเร็ง (hallmarks of cancer)

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งปอด (cellular origin of lung cancer)

เซลล์ต้นกำเนิดในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก

(small-cell lung cancer)

มะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา

(adenocarcinoma)

กระบวนการก่อมะเร็งหลายขั้นตอน (multi-step tumorigenesis)

กระบวนการก่อมะเร็ง (tumorigenesis) เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและมีหลายขั้นตอน มะเร็งมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ปกติในร่างกาย เมื่อเซลล์ปกติเกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่สะสมจนเอื้อต่อการแบ่งตัวที่ควบคุมไม่ได้ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งหรือรอยโรคก่อนมะเร็งลุกลาม (precancerous, preinvasive lesions) และเมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีนเพิ่มเติมที่เอื้อต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มเติม จะสามารถเจริญไปเป็นเซลล์มะเร็งสมบูรณ์ในที่สุด ซึ่งการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็งนั้นเป็นขบวนการที่อาจใช้เวลานานเป็นสิบปี ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการกลายพันธุ์ของยีนโดยเฉพาะยีนที่เป็นกลไกขับเคลื่อนการก่อมะเร็ง (driver genes,

driver mutations) อันเป็นสาเหตุหลักที่สำคัญในกระบวนการก่อมะเร็ง โดยปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดการกลายพันธุ์ อาจมาจากสิ่งแวดล้อม เช่น บุหรี่ หรือปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic susceptibility) อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์อาจเกิดขึ้นได้เองตามธรรมชาติแบบสุ่ม (spontaneous random mutation) ซึ่งโอกาสเกิดมากขึ้นแปรตามอายุที่เพิ่มขึ้น นอกจากการกลายพันธุ์ของยีน ซึ่งถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่รหัสของยีน (genetic change) การศึกษาวิจัยพบว่า การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนด้วยกระบวนการเหนือพันธุกรรม (epigenetics) ก็มีบทบาทสำคัญต่อ tumorigenesis เช่นกัน

มีหลักฐานว่ากระบวนการก่อมะเร็งปอดเป็นไปตาม multi-step tumorigenesis สามารถตรวจพบ preinvasive lesions ได้ ก่อนที่จะเป็น invasive cancers การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล (molecular alterations) ที่ผิดปกติใน preinvasive lesions พบมีการสูญเสียบางส่วนของแขน (allelic loss) ของแขนข้างสั้นของโครโมโซม 3 (3p) เป็นเหตุการณ์แรกเริ่มที่พบได้บ่อยในกระบวนการก่อมะเร็งปอด ทั้งในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC) และมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer, SCLC) ⁽¹⁾

ใน preinvasive lesions ของมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma (squamous metaplasia, squamous dysplasia) อาจพบการแสดงออกของ cyclin D1 และ cyclin E ที่เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับเยื่อบุหลอดลมปกติ ⁽²⁾ ในขณะการศึกษาใน atypical alveolar hyperplasia (AAH) ซึ่งเป็น

บทที่ 1 ชีววิทยาของมะเร็งปอด

preinvasive lesions ของ adenocarcinoma พบมีการกลายพันธุ์ของ KRAS เกิดขึ้นตั้งแต่ preinvasive lesions นอกจากนี้พบว่ามี allelic losses ของโครโมโซม 3p, 9p และ 17p ซึ่งคาดว่าจะมีผลทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของ tumor suppressor genes ที่ยืน fragile histidine triad (FHIT), P16 และ TP53 ตามลำดับ⁽³⁾

เครื่องหมายแห่งมะเร็ง (hallmarks of cancer)

การกลายพันธุ์ของ driver genes นี้ส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งมีความผิดปกติของกระบวนการต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการเป็นเซลล์มะเร็ง (dysregulation of pathways) หลายด้านโดยเฉพาะอย่างยิ่งทางเดินของปัจจัยที่กระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factor pathway) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) ส่งผลให้เซลล์แสดงออกถึงคุณลักษณะของความเป็นมะเร็ง (malignant phenotypes) ที่แตกต่างจากเซลล์ปกติ เช่น การแบ่งตัวที่มากเกินไปผิดปกติตยปราศจากการควบคุมความสามารถในการลุกลามและแพร่กระจาย เป็นต้น โดยคุณลักษณะที่แสดงออกของเซลล์ที่สำคัญในการก่อเกิดมะเร็งนั้น สามารถรวมเรียกว่าเครื่องหมายแห่งมะเร็ง (hallmarks of cancer) ซึ่งกล่าวไว้โดย Hanahan และ Weinberg ในปี 2011⁽⁴⁾ มีอยู่ 10 ประการดังนี้

1) สัญญาณการแบ่งตัวที่มีอย่างต่อเนื่อง (sustaining proliferative signaling) ผ่าน growth factor receptor pathway เช่น epidermal growth factor receptor (EGFR)

pathway และโปรตีนที่ถูกกระตุ้นในทางเดินของ EGFR ได้แก่ KRAS

2) ความสามารถในการแบ่งตัวแบบไม่จำกัด (enabling replicative immortality) เช่น การเพิ่มการแสดงออกของ telomerase ซึ่งทำหน้าที่เติม telomere ให้กับปลายสาย DNA ทำให้สามารถก้าวผ่านขีดจำกัดของการแบ่งเซลล์ (replicative senescence)

3) การหลบเลี่ยงการทำงานของยีนต้านการเจริญเติบโต (evading growth suppressor) เช่น RB1 and TP53 ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการก่อมะเร็ง (tumor suppressor genes)

4) การดื้อต่อกลไกการตายของเซลล์ (resisting cell death)

5) การลุกลามและแพร่กระจาย (invasion and metastasis)

6) การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของพลังงาน (altered energy metabolism)

7) การสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis)

8) การหลบหลีกการถูกทำลายโดยเซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells)

9) ความไม่เสถียรของจีโนม (genomic instability)

10) สภาวะการอักเสบที่กระตุ้นจากมะเร็ง (tumor promoting inflammation)

จากความรู้ข้างต้นถึงคุณสมบัติหรือเครื่องหมายแห่งมะเร็ง สามารถนำประยุกต์ใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน การรักษาแบบมุ่งเป้าไปที่กลไกการควบคุมการเจริญเติบโต เช่น การใช้ EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) หรือจัดการกับกลไกที่มะเร็งหลบเลี่ยงการทำลายด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น การใช้ checkpoint inhibitors

anti-PD-L1 และ anti-PD-1 ซึ่งได้ผลดีในมะเร็งปอด

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งปอด (cellular origin of lung cancer)

ทฤษฎีกล่าวถึงเซลล์ต้นกำเนิดของมะเร็งปอดว่ามีความแตกต่างกันตามชนิดย่อยของพยาธิวิทยา (histological subtypes) โดยทั่วไปมะเร็งปอดแบ่งเป็นสองชนิดหลักคือ มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก และ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก NSCLC ยังสามารถแบ่งย่อยเป็นอีก 3 ชนิด คือ adenocarcinoma, squamous cell carcinoma และ large cell carcinoma โดยพบ adenocarcinoma ได้บ่อยที่สุด ความรู้ทางด้านต้นกำเนิดและกระบวนการเกิดมะเร็งมีมากขึ้น เป็นผลจากการศึกษาวิจัยด้วยการปรับแต่งพันธุกรรมของหนูต้นแบบ (genetically engineered mouse models) ประกอบกับความก้าวหน้าด้านของเทคโนโลยีการตรวจหาหัตถ์พันธุกรรมยุคใหม่ (next-generation sequencing, NGS) ซึ่งทำให้ high-throughput molecular profiling ทำได้ง่ายขึ้น เป็นที่มาของการสร้าง The Cancer Genome Atlas (TCGA)

เซลล์เยื่อหุ้มหลอดลมในปอดประกอบขึ้นจากเซลล์หลายชนิด ในหลอดลมขนาดใหญ่ (trachea และ main bronchus) ประกอบด้วย basal cells ซึ่งสามารถเจริญไปเป็น secretory cells และ ciliated cells ในขณะที่บริเวณ หลอดลมขนาดเล็ก (bronchiole) จะพบ clara cells หรือ club cells เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งจะเจริญไปเป็น ciliated cells และพบ pulmonary neuroendocrine cells กระจายแทรกเป็นกลุ่มย่อยเล็ก ๆ รวมด้วย ส่วน

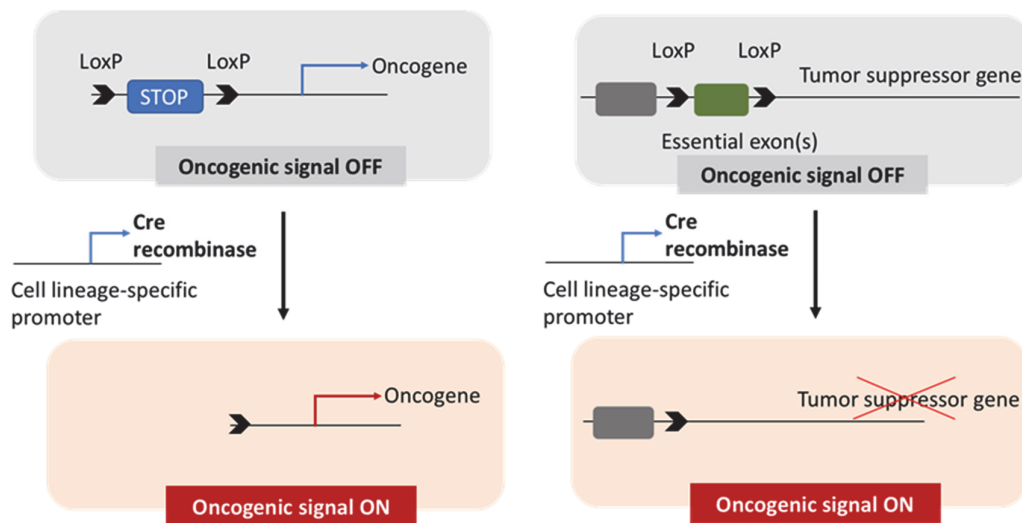
บริเวณถุงลม (alveoli) ประกอบไปด้วย pneumocyte type I และ pneumocyte type II

การศึกษาถึงเซลล์ต้นกำเนิดของมะเร็งปอดแต่ละชนิด อาศัยการทดลองจาก genetically engineered mouse models เป็นหลัก โดยใช้ระบบ Cre-loxP ร่วมกับการกำหนดการแสดงออกของยีนที่ปรับเปลี่ยน ถูกกระตุ้นด้วย cell type-specific promoters ในเยื่อหุ้มหลอดลมหรือถุงลม (รูปที่ 1) ได้แก่ surfactant protein C (SPC) ที่พบใน pneumocyte type II cells, clara cell 10-kDa secretory protein (CC10) ที่พบใน clara cells และ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ที่พบใน pulmonary neuroendocrine cells เพื่อกำหนดให้มีการแสดงออกของ driver oncogene ที่พบในมะเร็งปอดแต่ละชนิด

เซลล์ต้นกำเนิดในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small-cell lung cancer)

SCLC มักเกิดขึ้นบริเวณหลอดลมใหญ่ ส่วนมากจะมีการแสดงออกของ neuroendocrine markers ซึ่งทำให้เกิดสมมุติฐานว่า pulmonary neuroendocrine cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่พบน้อยกระจายแทรกอยู่ทั่วตาม conducting airway โดยส่วนใหญ่พบเป็นกลุ่มเซลล์บริเวณ bronchioles เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ SCLC นอกจากนี้จากการศึกษา tumor genome ของมะเร็งปอดชนิด SCLC มักพบ inactivating mutations ของยีน retinoblastoma (*RB1*) และ *TP53* ซึ่งเป็น tumor suppressor genes เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งคาดว่าเป็น driver mutations ที่สำคัญในมะเร็งชนิดนี้

รูปที่ 1 Cre-Lox system (adapted from Blanpain 2013)



ซึ่งสมมุติฐานนี้ได้ถูกยืนยันด้วยการศึกษาในหนู การศึกษาแรกโดยใช้ Cre-loxP system⁽⁵⁾ ในหนูที่มี conditional alleles ยีน *RB1* และ *TP53* (*RBlox/lox*; *TP53lox/lox* mice) หลังจากได้รับ Adeno-Cre virus ทางหลอดลม ซึ่งจะทำให้เกิด inactivating somatic mutations ของยีน *RB1* และ *TP53* ในเซลล์เยื่อปอดหลายชนิด เมื่อเวลาผ่านไป 6-8 สัปดาห์ พบว่ามีมะเร็งปอดเกิดขึ้นบริเวณหลอดลมหลายตำแหน่ง เซลล์มีการแบ่งตัวที่สูง (high mitotic index) และติด neuroendocrine markers ได้แก่ synaptophysin และ CD56 ซึ่งเข้าได้กับลักษณะของมะเร็งปอดชนิด SCLC ในขณะที่ clara cells หรือ pneumocyte type II ไม่ได้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติ การศึกษาที่สองมีความจำเพาะมากขึ้น โดยการทำ inactivation ของ *RB1* และ *TP53* alleles ผ่าน cell type specific Adeno-Cre virus ต่อ clara cells, pneumocyte type II cells, and

neuroendocrine cells⁽⁶⁾ ผลการศึกษาพบว่า inactivation ของยีน *RB1* และ *TP53* ใน neuroendocrine cells โดยใช้ Adeno-CGRP-Cre virus สามารถทำให้เกิด มะเร็งปอดชนิด neuroendocrine tumor ที่มี high mitotic index และ ย้อมติด NCAM1, synaptophysin, CGRP, TTF-1 markers เหมือนที่พบใน SCLC ของมนุษย์ มะเร็งที่เกิดขึ้นมีการลุกลามไปยัง mediastinum และผนังทรวงอก และสามารถกระจายไปนอกหลอดปอด เช่น ตับ และ ไต โดยมะเร็งที่กระจายไปมีลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนกับรอยโรคมะเร็งปอดปฐมภูมิ ซึ่งยืนยันถึงต้นกำเนิดของ SCLC ว่าน่าจะมาจาก neuroendocrine cells เป็นหลัก นอกจากนี้ยังพบว่าการยับยั้งการแสดงออกของ *RB1* และ *TP53* ใน pneumocyte type II cells โดยใช้ Adeno-SPC-Cre virus สามารถทำให้เกิด neuroendocrine tumor ได้ และพบว่าการเกิดที่ตำแหน่งเยื่อปอดส่วนปลายได้ แต่พบ

ได้น้อยกว่า สามารถเกิดในหนูประมาณ 50% และใช้ระยะเวลาก่อโรคนานกว่า ในขณะที่ พบว่า ถ้ายับยั้ง *RB1* และ *TP53* ใน clara cells ไม่ทำให้เกิดมะเร็งปอด

มะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma)

Adenocarcinoma มักเกิดขึ้นบริเวณทางเดินหายใจส่วนปลายและมักจะมีการแสดงออกของ Surfactant Protein C (SPC) บนผิวเซลล์ซึ่งเป็นเครื่องหมายของเซลล์ pneumocyte type II ทำให้เกิดสมมุติฐานว่า เซลล์ pneumocyte type II น่าจะเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ adenocarcinoma อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาใน mouse models ชี้ให้เห็นว่า adenocarcinoma อาจเกิดได้จากเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจหลายชนิด ได้แก่ clara cells, pneumocyte type II cells และ bronchoalveolar duct junctional (BADJ) cells (รูปที่ 2) ดังจะกล่าวต่อไป

การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนในมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma พบว่าการเกิด activating mutations ของ oncogenes เป็น oncogenic driver ที่สำคัญ โดยชนิดของ oncogenic drivers ที่พบบ่อยก็มีความแตกต่างกันในประเทศฝั่งโลกตะวันตกกับประเทศแถบเอเชียตะวันออก กล่าวคือ *KRAS* mutations ซึ่งสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ เป็นเหตุของมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่พบบ่อยที่สุด (20-30%) ในประเทศฝั่งซีกโลกตะวันตก ในขณะที่ *EGFR* mutations ซึ่งมักพบในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ เป็นเหตุของมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma พบบ่อยที่สุดในประเทศแถบเอเชียตะวันออก รวมถึงประเทศไทย (40-55%)

หนูต้นแบบมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของ *KRAS*

การศึกษาหนูต้นแบบ adenocarcinoma ที่มีการกลายพันธุ์ของ *KRAS* ใช้หลักการ Lox-Stop-Lox (LSL) conditional *KRAS*G12D mice หนู ที่มี transgene ดังกล่าวจะไม่สามารถแสดงออก exogenous *KRAS* ที่มีการกลายพันธุ์ ที่สามารถทำงานได้เนื่องจากมี stop element ในการควบคุมการแสดงออกของ exogenous *KRAS* ที่มีการกลายพันธุ์นั้น แต่ถ้าหนูนั้นได้รับ Cre recombinase ผ่าน intranasal infection ด้วย recombinant adenoviral Cre (AdCre) จะทำให้เกิด deletion ของ stop element ส่งผลให้มีการกระตุ้นการแสดงออกของ *KRAS*G12D ได้ ผลการศึกษาพบว่า Lox-*KRAS* mice จะเกิดมะเร็งปอดขึ้นเป็นไปตามแบบแผนของ multi-step carcinogenesis กล่าวคือ เริ่มจากการเกิด atypical adenomatous hyperplasia (AAH) ที่ alveoli เจริญต่อไปเป็น adenoma และต่อไปเป็น adenocarcinoma ในที่สุด⁽⁷⁾ และย้อมติด SPC แต่ไม่ติด CC10 บ่งชี้ว่า pneumocyte type II เป็นเซลล์ต้นกำเนิดการเกิด adenocarcinoma ในกรณีนี้ นอกจาก AAH lesions แล้ว Lox-*KRAS* mice เกิดมี epithelial hyperplasia (EH) ที่บริเวณ bronchioles ซึ่งย้อมติด CC10 แต่ไม่ติด SPC บ่งชี้ถึง clara cells เป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งปอดได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังพบบางรอยโรค แม้จะพบได้น้อยมากบริเวณรอยต่อระหว่าง alveoli และ bronchiole ที่ย้อมติดทั้ง SPC และ CC10 ทำให้มีการตั้งสมมุติฐานว่าเซลล์เยื่อบุหลอดลมบริเวณรอยต่อนั้น ซึ่งมีการแสดงออกทั้ง SPC และ CC10 อาจเป็น

บทที่ 1 ชีววิทยาของมะเร็งปอด

bronchioalveolar stem cells และเป็นต้นกำเนิดมะเร็งปอดได้เช่นกัน

การศึกษาโดย Xu *et al*⁽⁸⁾ โดยใช้เทคนิค “knock-in” Cre recombinase-estrogen receptor (Cre-ER) alleles ในการกระตุ้นการแสดงออกของ *KRAS* ที่มีการกลายพันธุ์ในเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจหลายชนิดพบว่า ในหนูที่มี CC10-CreER knock-in allele เมื่อมี activating *KRAS* mutation ใน clara cells ทำให้เกิด hyperplasia ที่บริเวณ duct junction region แต่ hyperplasia เหล่านี้ไม่เจริญต่อไปเป็น adenoma หรือ adenocarcinoma ในขณะที่ หนูที่มี SPC-CreER knock-in allele ซึ่งมี activating *KRAS* mutation ในเซลล์ pneumocyte type II ทำให้เกิด hyperplasia ใน alveolar space ที่สามารถเจริญต่อไปเป็น adenoma และ adenocarcinoma ได้

การศึกษาโดย Sutherland *et al*⁽⁹⁾ โดยใช้ cell-type specific Adenoviral Cre recombinase vectors ได้แก่ Adeno-SPC-Cre virus และ Adeno-CC10-Cre virus ในการกระตุ้นการแสดงออกของ *KRAS* ที่มีการกลายพันธุ์ในเซลล์ pneumocyte type II และ clara cells ใน หนู ที่มี Lox-Stop-Lox conditional *KRAS*G12D ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง pneumocyte type II และ clara cells สามารถเจริญไปเป็น adenocarcinoma เมื่อมีการแสดงออกของ *KRAS* ที่มีการกลายพันธุ์ แต่มีตำแหน่งที่เกิดแตกต่างกัน โดย Adeno-SPC-Cre infected *KRAS* mice เริ่มต้นเกิดเป็น AAH ที่บริเวณ alveolar space และสามารถเจริญต่อไปเป็น adenocarcinoma ในขณะที่ หนูที่ได้รับ Adeno-CC10-Cre เกิด focal hyperplasia

เริ่มต้นที่บริเวณ bronchio-alveolar duct junction (BADJ) โดย lesions ที่บริเวณนี้บางเซลล์จะมีการย้อมติด SPC นอกจากนี้ adenocarcinoma ที่บริเวณ alveolar space ที่เกิดขึ้นก็ย้อมติด SPC จากการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงสรุปว่าเซลล์ต้นกำเนิดของมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่มีการกลายพันธุ์ของ *KRAS* สามารถมาจากทั้งเซลล์ pneumocyte type II และ clara cells ซึ่งจะมีเส้นทางการก่อมะเร็งที่แตกต่างกัน โดยเซลล์ pneumocyte type II ซึ่งอยู่บริเวณ alveoli เป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งหลัก ในขณะที่ clara cells ที่บริเวณ BADJ จะเกิด hyperplasia ได้ยากกว่า และมีบางเซลล์ที่มีการ differentiation จาก clara cells ไปเป็น SPC-expressing cells ที่บริเวณ BADJ และ ลูกหลานก้าวหน้าต่อไปเป็น SPC-expressing adenocarcinoma ที่ยื่นต่อจาก BADJ ไปใน alveolar space

หนูต้นแบบของมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของ *EGFR*

การศึกษาโดย Politi *et al*⁽¹⁰⁾ ถึงบทบาทของการกลายพันธุ์ของ *EGFR* (mutated *EGFR*, m*EGFR*) ใน tumorigenesis ของมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma อาศัยการสร้าง transgenic mice ที่มีระบบการกระตุ้นโดยใช้ยา tetracycline ในการควบคุมการแสดงออกของ m*EGFR* ในเซลล์ โดยผ่าน clara cell specific promotor (CC10) และ reverse tetracycline transactivator (rtTA) ซึ่งการแสดงออกของ transgene จะถูกควบคุมด้วย doxycycline ผลการศึกษาพบว่าเมื่อให้ doxycycline เพื่อกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ m*EGFR* เป็นเวลา 2 สัปดาห์

หนูที่มี *EGFR* L858R allele จะเกิดมะเร็งปอดการกระจายทั่วทางเดินหายใจ ที่มีลักษณะคล้าย bronchioloalveolar carcinoma (BAC) ในมนุษย์ ซึ่งสามารถเจริญต่อไปเป็น multifocal adenocarcinoma ในขณะที่หนูที่มี *EGFR* exon 19 del allele เกิดมี multifocal tumor ที่บริเวณ BADJ โดยใช้เวลานานกว่า 4 สัปดาห์ และพบว่า เมื่อหยุดให้ doxycycline เพื่อลดการแสดงออกของ *EGFR* mutant หรือ การให้ treatment ด้วยยาด้าน *EGFR* tyrosine kinase erlotinib สามารถทำให้ก้อนมะเร็งฝ่อลงได้ เป็นการพิสูจน์ให้เห็นถึงความสามารถของ m*EGFR* ในกระบวนการก่อมะเร็งปอด โดยทำหน้าที่เป็น oncogenic driver ของ adenocarcinoma

หนูต้นแบบมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma

Squamous cell carcinoma มักเกิดขึ้นบริเวณ ทางเดินหายใจส่วนต้น และมักมีการแสดงออกของ basal cell markers ได้แก่ KRT5, p63 และ SOX2 บนผิวเซลล์ ทำให้เกิดสมมุติฐานว่า basal cells น่าจะเป็นเซลล์ต้นกำเนิด การศึกษาถึงต้นกำเนิดของ squamous cell carcinoma ในหนูต้นแบบชนิด transgenic มีค่อนข้างจำกัด เนื่องจากไม่มี oncogenic driver mutation ที่ชัดเจน เช่นเดียวกับ adenocarcinoma มีรายงานการเกิด spontaneous lung squamous cell carcinoma ใน kinase-dead IKK α knock-in mice⁽¹¹⁾ โดยพบลักษณะของการอักเสบของปอด เมื่อเกิด IKK α downregulation มีผลทำให้เกิดการแสดงออกของ P63, TRIM29 และ KRT5 ซึ่งเป็นเครื่องหมาย ของ squamous cell carcinoma การศึกษาโดย

Xu et al⁽¹²⁾ พบว่า การสูญเสีย tumor suppressor gene LKB1 และ PTEN สามารถทำให้เกิด squamous cell carcinoma ในปอดของหนู โดยการศึกษาที่ใช้ Cre-Lox system กล่าวคือ conditional LKB1^{fl/fl}, PTEN^{fl/fl} (Lkb1, Pten or LP) mice เมื่อได้รับ adenovirus-Cre ทำให้เกิดการยับยั้งการแสดงออกแบบ bi-allelic ทั้ง LKB1 และ PTEN ส่งผลให้เกิด squamous cell carcinoma ในปอดที่เวลา 40-50 สัปดาห์ ซึ่งยืนยันด้วยลักษณะทางพยาธิถึงรูปร่างของเซลล์มะเร็ง (morphology) เช่น พบ keratinization และมีการแสดงออกของ P63, KRT5 และ SOX2 แต่ไม่มีการแสดงออกของ TTF-1 ซึ่งเป็นเครื่องหมาย ของ adenocarcinoma

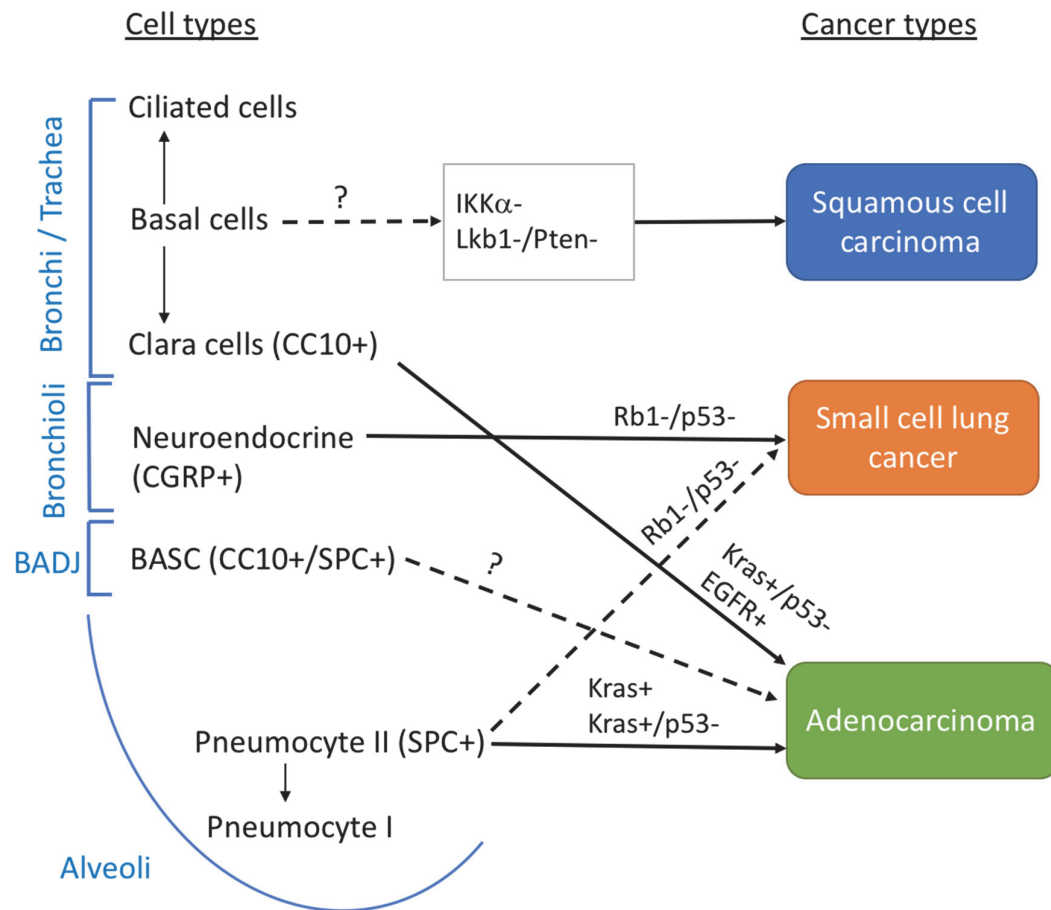
ภูมิพันธุศาสตร์ของมะเร็งปอด (genomic landscape)

การศึกษายีนโนม (genomes) ของมะเร็งปอด⁽⁵⁻⁷⁾ พบว่ามีอัตราเกิดการกลายพันธุ์ที่สูง โดยเฉลี่ย 8.9 somatic mutations ต่อ megabase โดยอัตราการกลายพันธุ์ที่สูงนี้จะพบในกลุ่มคนไข้มะเร็งปอดที่สูบบุหรี่ (8-10 mutations per megabase) แตกต่างกับในผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ (0.8-1 mutations per megabase) ที่มีอัตราเกิดการกลายพันธุ์ต่ำกว่าถึง 10 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่าใน genome ของมะเร็งปอดมีความซับซ้อน โดยพบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนของโครโมโซมที่ผิดปกติ (chromosomal copy-number alterations) และพบการจัดเรียงตัวของยีนผิดปกติ (gene rearrangement) จำนวนมาก ส่งผลให้การตรวจพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่พบในอัตราต่ำ

บทที่ 1 ชีววิทยาของมะเร็งปอด

กว่า 5% และไม่เคยได้รับรายงานมาก่อน และอาจเป็น oncogene ที่ขับเคลื่อนหลักของ squamous cell carcinoma ทำได้ยากขึ้น

รูปที่ 2 cells-of-origin of lung cancer subtypes (adapted from Cheung 2015)



จากการศึกษาวิเคราะห์ chromosomal และ copy-number (ตารางที่ 1) พบการเปลี่ยนแปลงที่พบได้บ่อย ของมะเร็งปอด ชนิด adenocarcinoma, squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma ⁽⁵⁻⁷⁾ ยกตัวอย่างเช่น deletion ของ 3p chromosome พบเป็นอุบัติการณ์ช่วงแรก ๆ

ของการเกิดมะเร็งปอดในทุกชนิดย่อย เช่นเดียวกับ CDKN2A deletion และสามารถพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่จำเพาะกับชนิดย่อยของมะเร็งปอด อาทิเช่น 1) SOX2 amplification บน 3q chromosome ที่พบใน squamous cell carcinoma 2) NKX2-

1 amplification บน 14q chromosome ซึ่งพบใน adenocarcinoma

จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมบริเวณที่เป็นรหัสกำหนดยีน (coding-sequence) (ตารางที่ 1) ใน adenocarcinoma พบมีการกลายพันธุ์ของ oncogenes ที่พบบ่อยดังนี้ *KRAS* (33%), *EGFR* (14%), *BRAF* (10%), *MET* (7%), *PIK3CA* (7%), *RIT1* (2%) และพบการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง ได้แก่ *TP53* (46%), *STK11* (17%), *KEAP1* (17%), *NF1* (11%), *RB1* (4%), *CDKN2A* (4%) นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่ม chromatin modifying ได้แก่ *SETD2* (9%), *ARID1A* (7%), *SMARCA4* (6%) และการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่ม RNA splicing ได้แก่ *RBM10* (8%), *U2AF1* (3%) และยังพบว่า mEGFR มักพบในมะเร็งปอดที่มีอัตรา transversion ที่ต่ำสัมพันธ์กับข้อมูลทางคลินิกที่มักพบ mEGFR ในคนที่ไม่สูบบุหรี่ ในขณะที่ mutation ของ *TP53*, *KRAS*, *NF1*, *STK11* และ *RBM10* มักพบในมะเร็งปอดที่มีอัตราของ transversion สูง ซึ่งจะสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ coding-sequence ใน squamous cell carcinoma มักพบการสูญเสียยีนต้านมะเร็งมากกว่าการกลายพันธุ์ของตัวรับสัญญาณไทโรซีนไคเนส (receptor tyrosine kinase,

RTK) โดยการสูญเสีย *TP53* และ *CDKN2A* พบได้ทั้งใน adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma ในขณะที่ยีนต้านมะเร็งชนิดอื่นเช่น *PTEN*, *NOTCH1* และ *RB1* พบเฉพาะใน squamous cell carcinoma

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลรวมกัน มองถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงของการควบคุมทางเดินของยีนต่าง ๆ (dysregulated pathway alterations) (ตารางที่ 1) ⁽⁸⁾ ใน adenocarcinoma จะพบ dysregulation ของ RTK- RAS-RAF และ PI3K-MTOR pathway ซึ่งพบได้บ่อยถึง 76% และพบ dysregulated RNA splicing pathway ด้วย ในขณะที่มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell carcinoma) มักพบ dysregulation ของ NOTCH signaling ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวกับ neuroendocrine differentiation นอกจากนี้ dysregulation ของ oxidative stress pathway สามารถพบได้ใน NSCLC ทั้ง adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma โดย common dysregulated pathway ที่พบในทุกชนิดย่อยของมะเร็งปอดทั้งสามชนิด adenocarcinoma, squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma คือความผิดปกติในการควบคุมวัฏจักรของการแบ่งเซลล์ (cell-cycle dysregulation) และการปรับเปลี่ยน nucleosome ซึ่งมีผลเกี่ยวกับข้องกับการควบคุมด้วยสภาวะเหนือพันธุกรรม (epigenetic control)

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลในมะเร็งปอด (adapted from Swanton and Govindan 2016)

Molecular Alterations		Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell carcinoma
Mutations	Cell-cycle pathways	TP53 (46%), CDKN2A(4%)	TP53 (91%), CDKN2A (17%), RB1 (7%)	TP53 (92%), RB1 (75%)
	RTK-RAS-RAF/PI3K-MTOR pathways	RAS (33%), EGFR (14%), BRAF (10%), STK11 (17%), MET (8%), NF1 (11%), PIK3CA (7%), RIT1 (2%)	PIK3CA (16%), PTEN (8%), HRAS (3%)	PTEN (5%)
	Oxidative stress pathway	KEAP1 (17%)	CUL3 (6%), KEAP1 (12%), NFE2L2 (15%)	
	Other mutations	Aberrant splicing U2AF1 (3%), RBM10 (8%) MYC pathway; MGA (8%)	Squamous differentiation: NOTCH1 (8%), ASCL4 (3%), NOTCH2 (5%)	Neuroendocrine differentiation: NOTCH1 (15%), NOTCH2 (5%), and NOTCH3 (9%) Epigenetic deregulation: EP300 (11%), CREBBP (10%)
Deletions		CDKN2A (20%)	CDKN2A(27%), PTEN(3%)	TP53, RB1, CDKN2A, Chr3p (e.g., FHIT, ROBO1)
Amplifications		TTF1 (14%), TERT (18%), EGFR (7%), MET (4%), KRAS (6%), ERBB2 (3%), MDM2 (8%)	Chr3q: SOX2 (43%), TP63 (29%), PIK3CA (38%), HES1 (26%)	MYC family members (16%): MYC, MYCN, MYCL1, SOX2 (27%), FGFR1 (8%), IRS2 (2%)
Rearrangement		ALK (3–8%), ROS1 (2%), RET (1%), NTRK1 (3%), NRG1 (2%), BRAF (3% in never smoked), ERBB4 (1%)	FGFRs (rare)	RB1 (13%), TP73 (7%), CREBBP (4%), PTEN (4%), RBL1 (3%)