

ย่อวารสาร

MYCN Amplification เป็นตัวกำหนดการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอ้างอิงตาม Interphase Fluorescence in situ Hybridization Analysis จากเซลล์ไขกระดูกในผู้ป่วยโรค Neuroblastoma

MYCN Amplification Predicts Poor Prognosis Based on Interphase Fluorescence in situ Hybridization Analysis of Bone Marrow Cells in Bone Marrow Metastases of Neuroblastoma. Yue, et al. Cancer Cell Int. 2017;17(43):1-7

Neuroblastoma (NB) มาจาก postganglionic sympathetic nervous system เป็นมะเร็งที่อยู่นอกสมองที่พบบ่อยในเด็ก คิดเป็นร้อยละ 8-10 ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด และเป็นสาเหตุการตายจากมะเร็งในเด็กมากกว่าร้อยละ 10 ตำแหน่งที่พบบ่อยมากที่สุดคือในช่องท้อง มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย NB พบว่าการแพร่กระจายไปแล้วตั้งแต่แรกวินิจฉัย โดยตำแหน่งที่แพร่กระจายที่พบบ่อยที่สุดคือ ไขกระดูก คิดเป็นร้อยละ 70.5 ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อยกว่าร้อยละ 50

MYCN gene เป็น oncogenic transcription factor โดยขึ้นเนื้อที่มี MYCN amplification คิดเป็นร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เป็น NB และเป็น molecular marker ที่ใช้เพื่อจัดกลุ่มความเสี่ยงในผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มี MYCN amplification จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง เพราะฉะนั้นจึงจำเป็นต้องตรวจ MYCN อย่างแม่นยำและรวดเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เพื่อที่จะได้วางแผนการรักษาได้อย่างถูกต้องและดีที่สุด การหา MYCN gene amplification ทำโดยวิธีการ fluorescence in situ hybridization (FISH) โดยส่งส่งตรวจที่ใช้จะมาจากชิ้นเนื้อจากก้อนเนื้อตำแหน่งแรกที่พบ แต่ว่าในคนไข้ที่ต้องได้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด การตรวจ MYCN gene amplification จึงเป็นไปได้เพราะยังไม่ได้ขึ้นเนื้อ เนื่องจากไขกระดูกเป็นตำแหน่งที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งบ่อยที่สุด จุดประสงค์ของการศึกษานี้คือ ทำการตรวจ MYCN gene amplification จากไขกระดูก โดยใช้เทคนิค FISH

ผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษามีทั้งหมด 81 คน มีอายุอยู่ระหว่าง 5-103 เดือน โดยเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NB และมีการแพร่กระจายไปไขกระดูก เกณฑ์การรับเข้าศึกษาคือ พบ NB cells ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 20 และทำการเจาะไขกระดูกตั้งแต่แรกวินิจฉัยทุกคน การนัดติดตามคนไข้มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 28.2 เดือน สำหรับการวิเคราะห์รูปแบบของเซลล์และตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) สำหรับการประเมินโรค มีการเจาะไขกระดูกและเก็บชิ้นเนื้อไขกระดูกทุกราย การหา NB cells ทำโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เก็บ LDH, NSE และ urine VMA ตั้งแต่แรกวินิจฉัย

ในการศึกษานี้ใช้ เทคนิค FISH ในการวิเคราะห์หา MYCN gene amplification โดยการใช้ dual color probe เพื่อบ่งชี้จำนวนของ MYCN gene เทียบกับ chromosome 2 โดยเซลล์จากไขกระดูกที่ได้รับการ fix แล้วจะถูกหยดลงบนสไลด์ ขบวนการ hybridization จะถูกทำข้ามคืนที่ 37°C. แล้วทำ fluorescence image ต่อ โดยที่ European Neuroblastoma Quality Assessment Group เสนอว่า MYCN gene amplification คือมีการเพิ่มขึ้นมากกว่าสี่เท่าของ MYCN signal เมื่อเทียบกับจำนวนของ chromosome 2 การศึกษานี้เก็บข้อมูลถึงเดือนมิถุนายน 2016 โดยที่ EFS และ OS ถูกคาดคะเนโดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis

การศึกษานี้วินิจฉัยและแบ่งระยะของโรคโดยอ้างอิงตาม International Neuroblastoma Staging System (INSS) และได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสี่กลุ่มตามอายุ (< 12 เดือน, 12-18 เดือน, 18-24 เดือน และ > 24 เดือน) โดยพบว่าเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (1.7:1) พบ MYCN gene amplification 13 คน (16%) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่มี LDH > 1,500 คิดเป็น 23 คน (31.1%) มี NSE ≥ 100 คิดเป็น 71 คน (87.7%) และ 27 คน (33.3%) พบว่าโรคกลับเป็นซ้ำหรือเสียชีวิต การมี MYCN gene amplification หมายถึงมีจำนวน MYCN gene > 15 copies และเซลล์เหล่านี้ต้องมีมากกว่าร้อยละ 80 ของทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจก่อนเนื้อจากตำแหน่งแรกในคนไข้ 53 ราย พบ MYCN gene amplification 14 ราย ส่วนผลการตรวจจากไขกระดูกพบ 13 ราย จึงมีแค่รายเดียวที่มีผล MYCN gene amplification จากเทคนิค FISH ต่างกัน เมื่อเทียบระหว่างการตรวจเซลล์จากไขกระดูกกับเซลล์ก้อนเนื้อ ผลกระทบของ MYCN gene amplification ต่อการพยากรณ์ของโรคคือ EFS นาน 3 ปี ในผู้ป่วย 81 คน ที่ทำการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 60.8 ± 7.0 ช่วงระยะเวลาที่ติดตามการรักษาพบว่าเมื่อตรวจโรคกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น MYCN gene amplification (61.5 vs 27.9%)และยังมี EFS และ OS แย่กว่า เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามผลของ MYCN gene amplification และหาความสัมพันธ์กับ อายุ LDH และ การพยากรณ์โรค พบว่าไม่มี

ความสัมพันธ์กัน แต่ว่าในผู้ป่วย 13 รายที่ *MYCN* gene amplification พบในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง มีระดับ NSE สูง และตำแหน่งก้อนเนื้อที่พบตำแหน่งแรกอยู่ในช่องท้อง นอกจากนี้ยังพบว่า *MYCN* gene amplification ไม่พบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหนึ่งปี ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมากกว่าสองปีมีอุบัติการณ์พบมากที่สุด

MYCN proto-oncogene เป็นตัวชี้วัดพยากรณ์ของโรคที่สำคัญ ผู้ป่วยบางคนผลการรักษาไม่ดีเนื่องจากการจัดกลุ่มเสี่ยงที่ไม่เหมาะสม ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

การจัดกลุ่มเสี่ยงอาจจะไม่แม่นยำเนื่องจากยังไม่ได้ผลชิ้นเนื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าเทคนิค FISH ที่ทำจากเซลล์จากไขกระดูกมีความน่าเชื่อถือในการให้ผลที่รวดเร็วและแม่นยำ ใช้ปริมาณเซลล์ที่นำมาตรวจน้อยเมื่อเทียบกับการเอาชิ้นเนื้อมาตรวจ อีกทั้งผล *MYCN* gene amplification ยังสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ซึ่งผลเหมือนกับการศึกษาอื่นๆ

พญ.ไศลขวัญ พาณิชสุภผล

พญ.สมใจ กาญจนางค์กุล