

ย่อวารสาร

ผลทางคลินิกของ Point Mutations ใน Myelodysplastic Syndrome

Rafael B, Kristen S, Omar A, et al. *N Engl J Med* 2011;364:2496-506.

Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นโรคซึ่งเกิดจากความผิดปกติในการสร้างและการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ และอาการทางคลินิกเกิดจากเซลล์เม็ดเลือดที่มีปริมาณน้อยลง ซึ่งมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยมีโครโมโซม (cytogenetics) ผิดปกติประมาณร้อยละ 50 และมีโครโมโซมผิดปกติแบบซับซ้อนมากกว่า 3 ชนิด (complex chromosome) ประมาณร้อยละ 13 ส่วนการมี point mutation นั้นมีผู้เคยศึกษาบ้างแต่จำนวนประชากรที่ศึกษาค่อนข้างน้อยทำให้ผลการศึกษาไม่เป็นที่น่าเชื่อถือเท่าที่ควร และยังไม่เคยมีการศึกษาความสัมพันธ์ของ point mutation กับลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรค ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ point mutation กับการแสดงออกทางคลินิกและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยซึ่งเป็นการบอกพยากรณ์โรคที่สำคัญ ผู้วิจัยได้ศึกษาชิ้นที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งทั้งหมด 111 ยีน จากไขกระดูกของผู้ป่วย MDS 439 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994-2008 โดยใช้ระยะเวลาติดตามการรักษาเฉลี่ย 4.4 ปี ได้นำไขกระดูกของผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 191 รายมาตรวจหา point mutation จากนั้นนำตัวอย่างไขกระดูกทั้งหมด 439 รายมาตรวจหา point mutations ที่พบบ่อยและมาสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของโรค

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชายร้อยละ 66 เมื่อประเมินความเสี่ยงตามแบบ International prognostic scoring system (IPSS) ของผู้ป่วยขณะที่เข้าร่วมเก็บตัวอย่างไขกระดูกเปรียบเทียบกับเมื่อแรกวินิจฉัยพบว่า IPSS risk group ต่างไปจากแรกวินิจฉัยร้อยละ 17 และมี IPSS low to intermediate-1 risk group ส่วนใหญ่ ส่วนโครโมโซมเป็นชนิดที่มีการพยากรณ์โรคดีร้อยละ 58 โดยเป็นโครโมโซมปกติมากที่สุด และร้อยละ 13 เป็นโครโมโซมผิดปกติแบบซับซ้อน ซึ่งคล้ายกับข้อมูลของการศึกษาที่ผ่านมา เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตตาม IPSS risk group แล้วพบว่าคล้ายกับข้อมูลที่ผ่านมาเช่นกัน

จากการศึกษาพบการกลายพันธุ์ที่พบซ้ำ (recurrent mutation) 953 ชนิด ได้นำไขกระดูกของผู้ป่วยกลุ่มแรกมาตรวจหา point mutation บนยีนที่ทราบอยู่แล้วว่าเป็น oncogenes เพื่อยืนยันความผิดปกติในยีนเหล่านี้ คือ NRAS, KRAS, BRAF, JAK2, GNAS, FLNB, MET, EGFR, CDH1 และ PTPN11 จากตัวอย่าง

439 ราย point mutation ที่พบบ่อยอยู่บนยีน TET2, ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, NRAS, JAK2, ETV6, CBL, IDH2, NPM1, IDH1, KRAS, GNAS, PTPN11, BRAF, PTEN และ CDKN2A ผลตัวอย่างที่มี point mutations อย่างน้อย 1 และ 2 ตำแหน่งพบร้อยละ 51.5 และ 18 ตามลำดับ

Point mutation พบบนยีน TET2 บ่อยที่สุดและส่วนมากพบร่วมกับตัวอย่างที่มีโครโมโซมปกติ ($P < 0.005$) ส่วน TP53 mutation พบร่วมกับความผิดปกติของโครโมโซม 17 ร้อยละ 24.2 และมีความสัมพันธ์กับตัวอย่างที่เป็นโครโมโซมผิดปกติแบบซับซ้อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ยีน EZH2 อยู่บนโครโมโซม 7q แต่พบว่า EZH2 mutation ไม่สัมพันธ์กับการพบ 7q deletion ในด้านอาการทางคลินิกพบว่ามี point mutation เพียง 3 ชนิดเท่านั้นที่สัมพันธ์กับภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ RUNX1, TP53 และ NRAS

ผลการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตโดยการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่า point mutation ที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่น้อยของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี 5 ยีน คือ ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2 และ ETV6 ส่วนอายุ และ IPSS risk groups นั้นยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน เมื่อวิเคราะห์การมี point mutation ร่วมกับ IPSS risk group แล้วพบว่าหากผู้ป่วยมี mutation ชนิดใดชนิดหนึ่งในจำนวน 5 ชนิดดังกล่าว ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยต่ำลงเท่ากับ IPSS risk group ที่เลวกว่าอีก 1 ระดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นผู้ป่วยที่มี IPSS Intermediate-1 risk group หากมี mutations รวมตัวอย่างน้อย 1 ชนิดจะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ IPSS Intermediate-2 risk group เป็นต้น แต่การมี mutation ใดๆ ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย IPSS high risk group

วิจารณ์

การศึกษานี้มีจำนวนประชากรมากกว่าการศึกษา point mutation ใน MDS ที่เคยทำมาก่อน และสามารถแสดงถึงความสำคัญของ point mutation ในการบอกพยากรณ์โรค MDS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การบอกพยากรณ์โรคที่ดีควรทำในขณะวินิจฉัยโรคครั้งแรก ส่วนการศึกษานี้ทำการตรวจหา point mutation หลังจาก

วินิจฉัยโรคไปแล้วระยะหนึ่ง (โดยไม่ได้บอกระยะเวลาตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยถึงเวลาที่เจาะไขกระดูกเพื่อตรวจ point mutation) ดังนั้นอาจไม่สามารถบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคขณะเริ่มวินิจฉัยได้ดีเท่าที่ควร กล่าวคืออาจเป็นการเกิด point mutation ภายหลังจากการดำเนินโรคที่เลวลง ซึ่งในการศึกษานี้เมื่อเปรียบเทียบ IPSS risk group ตอนเริ่มวินิจฉัยและขณะที่เจาะไขกระดูกเพื่อตรวจ point mutation พบว่า IPSS risk groups เปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 17

กล่าวโดยสรุป point mutation สามารถบอกพยากรณ์โรค MDS ได้โดยไม่ขึ้นกับ อายุ และ IPSS risk group

พญ. จินดารัตน์ ชัยโพธิ์คำ
แพทย์ประจำบ้าน
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

