บทความฟื้นวิชา

การนำผลการตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไขกระดูกเสื่อม

จันทนา ผลประเสริฐ
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งไขกระดูกเสื่อม (Myelodysplastic syndrome, MDS) จัดเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิดมัยอิลอยด์ชนิดหนึ่ง ที่มีลักษณะของโรคหลากหลาย บางส่วนมีการดำเนินโรคไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia, AML) ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงที่เกิดจากเม็ดเลือดต่ำ การตรวจไขกระดูกพบเซลล์ที่มีลักษณะรูปร่างผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของโครโมโซมร่วมด้วย ปัจจุบันมีเทคนิคการตรวจชีเควนซิ่งใหม่ (next generation sequencing, NGS) เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในโรคไขกระดูกเสื่อม ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสามารถนำไปใช้ประกอบการพิจารณาการดูแลผู้ป่วยได้ในทุกระยะของโรค ตั้งแต่ช่วยในการวินิจฉัย บอกการพยากรณ์โรค ช่วยในการตัดสินใจวางแผนการรักษาโรค บทความนี้จะกล่าวถึงการนำข้อมูลการกลายพันธุ์ของยีนไปใช้ในทางเวชปฏิบัติเพื่อประกอบการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งไขกระดูกเสื่อม

How to Integrate Molecular Findings into Clinical Practice in Myelodysplastic Syndrome

Chantana Polprasert

Abstract:

Myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous disorders which manifest various clinical features. Some patients present with indolent behavior but some progress to acute myeloid leukemia. Patients with MDS present with cytopenia(s), dysplasia of blood cells and approximately half of them showed abnormal cytogenetics. Next generation sequencing (NGS) revealed somatic mutations in MDS which involved in various mechanisms of pathogenesis. Somatic mutations have an impact on many steps of disease management from diagnosis and prognosis to treatment plans. This article will conclude utility of molecular information to clinical practice in MDS patients.

โรคไขกระดูกเสื่อม Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นโรคที่เกิดการสร้างโคลนที่ผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยไขกระดูกจะมีลักษณะที่มีเซลล์เพิ่มขึ้นแต่มีรูปร่างที่ผิดปกติไป การตรวจเลือดของผู้ป่วยจะพบเม็ดเลือดต่ำและผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงที่จะดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นไปสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันได้ (acute myeloid leukemia, AML) ในปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยโรค MDS อาศัยการดูรูปร่างของเซลล์ที่ผิดปกติและผลการตรวจโครโมโซมเป็นหลัก ซึ่งมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ที่มีผลการตรวจโครโมโซมที่ปกติ และผู้ป่วยบางส่วนมีรูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดที่ไม่ได้ผิดปกติมากที่จะให้การวินิจฉัย ทำให้มีผู้ป่วยอีกเป็นจำนวนมากที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่ชัดเจนได้

ปัจจุบันได้มีการใช้มี next generation sequencing เพื่อตรวจหาความผิดปกติระดับโมเลกุล พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย MDS มีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งอย่างน้อย 1 ยีน[1] ยีนที่พบว่ามีการเกิดซ้ำ (recurrent somatic mutation) ในโรค MDS พบว่ามีประมาณ 40 ยีน ซึ่งยังมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษาอีกด้วย Table 1 แสดงชนิดของยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์ซ้ำในโรค MDS[2]

ประโยชน์ของการตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลในแง่การวินิจฉัยโรค MDS

มีการศึกษาข้อมูลทางการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วย MDS 944 คน โดยตรวจ 104 ยีน ยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุด ได้แก่ *TET2* และ *SF3B1* (พบประมาณร้อยละ 33) รองลงมาได้แก่ *ASXL1* (ร้อยละ 24) *SRSF2* (ร้อยละ 17) *DNMT3A* (ร้อยละ 13) และ *RUNX1* (ร้อยละ 10) ตามลำดับ[1] ซึ่งมีการศึกษาอีก 3 การศึกษาที่ให้ผลในทางเดียวกัน[3-5] ดังนั้นการศึกษาความผิดปกติทางด้านการกลายพันธุ์ของยีนอาจเป็นเครื่องมือช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค MDS ได้ แต่มีข้อจำกัดคือการนำผลความผิดปกติทางด้านการกลายพันธุ์ของยีนไปใช้นั้นมีความแตกต่างจากการตรวจความผิดปกติของโครโมโซม คือการตรวจพบความผิดปกติของโครโมโซมบางชนิด เช่น monosomy 7 อาจจะ

Table 1 Gene mutations in myelodysplastic syndrome[2]

Pathway	Genes	Pathway	Genes	Pathway	Genes
Chromatin regulation/	*ASXL1*	DNA methylation	*TET2*	Cohesin Complex	*STAG2*
modifications	*EZH2*		*DNMT3A*		*RAD21*
	EP300		*IDH1*		*SMC3*
	KDM6A		*IDH2*		*SMC1A*
	ATRX	Tumor suppressors	*TP53*	Ubiquitination	*FANCL*
	MLL2		*WT1*		*BRCC3*
Spliceosomal	*SF3B1*		*CDKN2A*		*FBXW7*
machinery	*SRSF2*		*PTEN*	Cell signaling	*CBL*
	U2AF1	Transcription regulation	*RUNX1*		*CSF3R*
	ZRSR2		*CUX1*		*FLT3*
	U2AF2		*CEBPA*		*JAK2*
	SF1		*ETV6*		*KIT*
	LUC7L2		*CREBBP*		*KRAS*
DNA repair	*ATM*		*NPM1*		*MPL*
	DCLRE1C		*PHF6*		*NF1*
Other	*ETNK1*		*GATA2*		*NRAS*
	SETBP1		*BCOR*		*PTPN11*
	CRNNA1		*IRF1*		*RIT1*
	PIGA		*CTCF*		*GNAS*
	LAMB4		*NCOR2*		*SH2B3*
	GPR98				*BRAF*
					GPRC5A

Table 2 Comparison of spectrum between myelodysplastic syndrome and other causes of cytopenia[8]

	Non-clonal ICUS	CHIP	CCUS	Lower risk MDS	Higher risk MDS
Clonality	-	+	+	+	+
Dysplasia	-	-	-	+	+
Cytopenia	+	-	+	+	+
BM blast%	< 5	< 5	< 5	< 5	< 19
Overall risk	Very low	Very low	Low (?)	Low	High

ICUS, idiopathic cytopenia of undetermined significance; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CCUS, clonal cytopenia of undetermined; MDS, myelodysplastic syndrome

นำไปสู่การให้การวินิจฉัยโรค MDS ได้ถึงแม้ว่าลักษณะความผิดปกติของรูปร่างเซลล์เม็ดเลือดจะไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยโรค MDS แต่การตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนโดยที่ไม่พบความผิดปกติของรูปร่างเซลล์เม็ดเลือดยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรค MDS ได้เนื่องจากมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีการตรวจพบโคลนที่มีการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่มนี้ในผู้ที่ไม่ได้มีความผิดปกติทางด้านโลหิตวิทยา และพบอุบัติการณ์นี้มากขึ้นในผู้ที่อายุมาก พบได้ร้อยละ 10 ในผู้ที่อายุ 70 ปี และร้อยละ 18 ในผู้ที่อายุ 90 ปี[6,7] ยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์มีหลายชนิด รวมไปถึงยีนที่พบในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอิลอยด์ด้วย เป็นที่น่าประหลาดใจว่าการกลายพันธุ์ของยีนที่พบบ่อยได้แก่ *DNMT3A, ASXL1* และ *TET2*[6,7] ซึ่งพบบ่อยในโรค MDS เช่นกัน ถึงแม้ว่าการตรวจพบโคลนที่มีการกลายพันธุ์ของยีนจะเพิ่มความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งทางโลหิต แต่ก็ไม่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนชนิดไหนที่จะทำนายได้ว่าคนนั้นจะมีการดำเนินโรคกลายเป็นโรคมะเร็งทางเม็ดเลือด

ได้มีการให้คำจำกัดความเรียกภาวะที่พบโคลนที่มีการกลายพันธุ์ของยีนโดยที่คนๆ นั้นไม่ได้มีความผิดปกติทางด้านโลหิตวิทยาเลยว่า clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) ซึ่งพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่แย่กว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน[8] กลุ่มที่พบว่ามีความผิดปกติของยีนและมีค่าเม็ดเลือดต่ำด้วยเรียกว่า clonal cytopenia of undetermined (CCUS) มีการศึกษาที่พบว่ากลุ่ม CCUS (ร้อยละ 23) พบมากกว่า MDS (ร้อยละ 17)[9] อีกกลุ่มหนึ่งที่พบเฉพาะเม็ดเลือดต่ำแต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน เรียกว่า idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) กลุ่มนี้พบว่ามีอัตราการดำเนินโรคไปเป็น โรค MDS และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ต่ำกว่า ดังนั้น ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีเม็ดเลือดต่ำ และยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรค MDS ได้อย่างชัดเจน แต่ข้อมูลทางด้านโมเลกุลก็สามารถช่วยบอกได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มไหนอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะมีการดำเนินโรคเร็วและสมควรติดตามผลอย่างใกล้ชิด Table 2 แสดง spectrum ของกลุ่มเม็ดเลือดต่ำ[8]

นอกจากนี้ ข้อมูลความผิดปกติระดับโมเลกุล ยังช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคบางอย่าง เช่น การพบการกลายพันธุ์ของ *TET2* และ *SRSF2* ร่วมกันพบว่ามีความจำเพาะต่อโรค chronic myelomonocytic leukemia (CMML) ถึงร้อยละ 97.6[10] จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลมีส่วนช่วยในแง่ของการให้การวินิจฉัยโรค MDS และอาจช่วยในการบ่งชี้ถึงโรคอื่นด้วย

การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนนอกจากจะบอกชนิดของยีนที่ผิดปกติแล้ว ยังสามารถให้ข้อมูลถึงปริมาณของเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีนอีกด้วย เรียกว่าค่า variant allele frequency (VAF) โดยมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า กลุ่ม CHIP ที่มีการดำเนินโรคไปเป็น MDS หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (AML) มีค่า VAF สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้มีการดำเนินโรค (ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 10)[6,7,11] ผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคไปสู่ MDS หรือ AML มักจะมีปริมาณการกลายพันธุ์ที่เพิ่มมากขึ้นรวมไปถึงการมีโคลนผิดปกติขึ้นมาใหม่ ดังนั้นการตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุล จึงสามารถใช้ประโยชน์ในแง่การเฝ้าระวังการดำเนินของโรคได้ด้วย

ความผิดปกติระดับโมเลกุลบางชนิดมีความสัมพันธ์กับลักษณะของโรคและช่วยบอกพยาธิการเกิดโรคได้

การกลายพันธุ์ของยีนบางชนิดมีความสัมพันธ์กับลักษณะที่แสดงออกของตัวโรค ยีน *SF3B1* เป็นยีนที่อยู่ในกลุ่มของ splicing machinery ทำหน้าที่ในการตัด intron และต่อ exon ของ mRNA ซึ่งเป็นยีนที่มีความสำคัญในการเกิดโรค MDS ชนิดความเสี่ยงต่ำ (low-risk MDS) พบการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* ถึงร้อยละ 60-80 ในกลุ่มที่มี ring sideroblast (RARS, RCMD-RS, MDS/MPN-RST) พบเพียงร้อยละ 20-28 ในผู้ป่วย MDS ทั้งหมด[12,13] การพบการกลายพันธุ์ของ *SF3B1* มีความสัมพันธ์

อย่างมากกับการเกิด ring sideroblast (ค่า positive predictive value ร้อยละ 97.7) และปริมาณการกลายพันธุ์ที่วัดจากค่า VAF มีความสัมพันธ์กับจำนวน ring sideroblast ในไขกระดูกอีกด้วย[13] มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การกลายพันธุ์ของ *SF3B1*ทำให้การทำงานของ spliceosome เสียไปโดยจะเข้าจับผิดที่ ที่ตำแหน่ง 3' splice site มากกว่า 200 ครั้งส่งผลให้เกิด frameshift mutation ในหลายๆ ยีน[14] การศึกษาโดยวิธี RNA sequencing ในเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* ทำให้เกิดการทำงานที่เสียไปของยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง hemoglobin และเมตาบอลิสมของ mitochondria มีผลให้เกิดการสะสมของเหล็กใน mitochondria และมีการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติไป[15-17] สารที่มีเป้าหมายของการออกฤทธิ์ต่อระยะสุดท้ายของการสร้างเม็ดเลือดแดง เช่น luspatercept และ sotatercept พบว่าทำให้ภาวะซีดดีขึ้นโดยเฉพาะใน low-risk MDS ที่มี ring sideroblast และมีการกลายพันธุ์ของ *SF3B1* จะเห็นได้ว่า การตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนบางชนิดมีความสัมพันธ์กับลักษณะของโรค ช่วยในการจัดกลุ่มย่อยของโรคและยังเป็นเป้าหมายใหม่ในการคิดค้นยารักษาโรคอีกด้วย

ยังมีการกลายพันธุ์ของยีนอื่นๆอีกที่มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของโรคด้วย ได้แก่ *NRAS, RUNX1, TP53* พบว่าสัมพันธ์กับเกล็ดเลือดต่ำและพบจำนวนเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนที่เพิ่มมากขึ้น[3] ปริมาณเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ของ *RUNX1* (VAF) มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำด้วย[18] การกลายพันธุ์ของ *TET2* มักพบร่วมกับโครโมโซมที่ปกติ ในขณะที่การกลายพันธุ์ของ *TP53* มักพบร่วมกับโครโมโซมชนิด complex ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[3]

บทบาทของการกลายพันธุ์ของยีนในการตัดสินใจเลือกการรักษา

ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจะเป็นวิธีเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรค MDS ได้ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้เนื่องจากสูงอายุและมีโรคประจำตัวร่วมหลายโรค การรักษาด้วยยาในกลุ่ม DNA methyl transferase inhibitors (DNMTi) ได้แก่ 5'azacitidine และ decitabine จึงจัดเป็นการรักษามาตรฐานอย่างหนึ่ง ในผู้ป่วย MDS การตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลมีส่วนช่วยในการพยากรณ์ประโยชน์ของการให้การรักษาด้วยยาในกลุ่มดังกล่าว

ยีน *TET2* จะถอดรหัสเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกลไก epigenetic ของการแสดงออกของยีน ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของยีนชนิดนี้ได้บ่อยในโรค MDS, MDS/MPN และ AML มีการศึกษา 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *TET2* จะตอบสนองดีต่อยา DNMTi มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์[19,20] พบว่าการตอบสนองสัมพันธ์กับขนาดของโคลนของยีนที่ผิดปกติ โดยถ้า VAF มากกว่าร้อยละ 10 สัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อ DNMTi ที่ ร้อยละ 60 เทียบกับ การตอบสนองที่ร้อยละ 43 ในกลุ่มที่มีค่า VAF น้อยกว่าร้อยละ 10[20]

การกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* แสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำและเพิ่มความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปสู่โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (AML)[21] พบว่าการกลายพันธุ์ของ *DNMT3A* มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม DNMTi ทั้งใน MDS และ AML การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* พยากรณ์ถึงการตอบสนองที่ลดลงต่อ cytotoxic chemotherapy (ร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์) และยังเป็นปัจจัยที่พยากรณ์ถึงผลการรักษาที่ไม่ดีหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก[22,23] การกลายพันธุ์ของยีน *TET2, DNMT3A, ASXL1* และ *RUNX1* ก็เป็นปัจจัยที่แสดงถึงผลการรักษาที่ไม่ดีหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

นอกจากนี้ข้อมูลความผิดปกติทางด้านโมเลกุลยังสามารถนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการคิดค้นยาใหม่ๆ ได้ ดังเช่น การตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิด gain-of-function mutation ของ *IDH1*และ *IDH2* ในโรค MDS และ AML นำไปสู่งานวิจัยทางคลินิกของ IDH inhibitor ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่รุนแรง ยกตัวอย่างการศึกษาหนึ่ง ซึ่งทำเป็นงานวิจัยทางคลินิก phase I พบว่า IDH1 inhibitor ให้ผลการตอบสนองชนิด complete remission ร้อยละ 18 และการตอบสนองโดยรวม overall response ร้อยละ 36 ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1*[24]

ยังมีการกลายพันธุ์ของยีนอีกหนึ่งชนิดที่นำไปสู่การพัฒนายาใหม่คือ luspatercept ซึ่งเป็น Smad2/3 inhibitor มีผลการวิจัยทางคลินิก phase II ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยง low/int-1 จากคะแนน IPSS พบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยมีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้น 1.5 g/dLและลดการได้รับเลือดมากกว่า 4 ยูนิตต่อ 8 สัปดาห์[25] ซึ่งการตอบสนองที่ดีนั้นพบเฉพาะในผู้ป่วยที่มี ring sideroblast เท่านั้น (ร้อยละ 54 เทียบกับร้อยละ 0 ในผู้ป่วยที่ไม่มี ring sideroblast) และในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับ splicing factor โดยเฉพาะ *SF3B1* มีการตอบสนองถึงร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม splicing factor

ประโยชน์ของการกลายพันธุ์ของยีนและการบอกการพยากรณ์ของโรค MDS

ปัจจุบันการพยากรณ์ของโรค MDS ยังอาศัยข้อมูลทางด้านโครโมโซม จำนวนเม็ดเลือดที่ต่ำ ปริมาณเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน ตาม IPSS และ IPSS-R ยังไม่มีเครื่องมือพยากรณ์โรค MDS ที่นำ

ข้อมูลทางด้านความผิดปกติของโมเลกุลเข้ามาร่วมด้วย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีนกับการพยากรณ์ของโรค ดังเช่น การกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* พบว่าสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไปสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* จะมี median survival เป็น 2 เท่าของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *DNMT3A* (965 เทียบกับ 433 วัน) ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *DNMT3A* มีการดำเนินโรคไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 28 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของ *DNMT3A*[26]

การกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิดก็มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคจากการศึกษาของ Bejar และคณะ โดยตรวจความผิดปกติของยีน 110 ยีนในผู้ป่วย MDS จำนวน 439 คน พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน 5 ยีนเป็น independent predictor ที่แสดงถึงผลไม่ดีต่อโรคในการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ได้แก่ *ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2* และ *ETV6* โดยพบว่าถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีนชนิดใดชนิดหนึ่งใน 5 ชนิดนี้ จะทำให้ผู้ป่วยเพิ่มลำดับชั้นความเสี่ยงของโรคขึ้น 1 ขั้น[3] อีกการศึกษาทำโดย Haferlach และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 875 คน ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของยีน 25 ชนิดที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยการวิเคราะห์แบบ univariate analysis ซึ่งยีน 5 ชนิดข้างต้นก็รวมอยู่ในนั้นด้วย มีเพียงการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* ชนิดเดียวเท่านั้นที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ดี[1] นอกจากนี้ปริมาณเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน (VAF) ก็มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย MDS ได้เช่นกัน มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี VAF ของการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* มากกว่าร้อยละ 40 ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสายมัยอิลอยด์สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ไม่ดี พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพียงแค่ 124 วันเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่มี VAF ของการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ที่น้อยกว่าร้อยละ 20 ซึ่งจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวกว่า 5 เท่า[27]

ได้มีการศึกษาที่นำข้อมูลการกลายพันธุ์ของยีนเข้าไปรวมอยู่ในเครื่องมือบอกการพยากรณ์ของโรค Nazha และคณะ ได้ทำการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน 62 ชนิดในผู้ป่วย MDS หรือ CMML และนำข้อมูลทางความผิดปกติระดับโมเลกุลเข้าไปรวมกับ IPSS-R พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน *ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, SRSF2* และ *NPM1* สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ไม่ดี ในขณะที่ *SF3B1* สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ดี เมื่อนำมาใช้ในกลุ่มตรวจสอบพบว่ามีเพียงการกลายพันธุ์ของ *EZH2, SF3B1* และ *TP53* เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis นำไปสู่การสร้างแบบประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย โดยแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low) กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง-1 (intermediate-1) กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง-2 (intermediate-2) และกลุ่มความเสี่ยงสูง ซึ่งมี median overall survival เรียงตามลำดับดังนี้ 37.4, 23.2, 19.9, 12.1 เดือน[28] การบอกการพยากรณ์โรคโดยใช้ข้อมูลด้านการกลายพันธุ์ของยีนร่วมด้วยยังไม่ได้เป็นที่ใช้อย่างแพร่หลาย ในอนาคตถ้าการตรวจ next generation sequencing สามารถทำได้อย่างแพร่หลายและมีมาตรฐานที่ทัดเทียมกัน การนำข้อมูลด้านการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในทางคลินิกมากขึ้น

กล่าวโดยสรุป ถึงแม้ว่า ณ ปัจจุบัน การตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลโดยเฉพาะการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนในโรค MDS ยังไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรค MDS ในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยภาวะเม็ดเลือดต่ำได้ แต่การตรวจดังกล่าวก็มีข้อมูลมากมายที่ชี้ให้เห็นประโยชน์ในแง่ของการสนับสนุนการวินิจฉัย การบอกการพยากรณ์โรค และการคาดเดาถึงการตอบสนองต่อการรักษาได้อีกด้วย นอกจากนี้ ยังทำให้พบเป้าหมายใหม่สำหรับการคิดค้นยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นต่อไป

References

1. *Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, NagaeG, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28:241-7.*
2. *Moyo TK, Savona MR. Molecular testing in patients with suspected myelodysplastic syndromes. Curr Hematol Malig Rep 2016;11:441-8.*
3. *Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2011;364:2496-506.*
4. *Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122: 3616-27.*
5. *Walter MJ, Shen D, Shao J, Ding L, White BS, Kandoth C, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2013;27:1275-82.*
6. *Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014;371:2477-87.*
7. *Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, MarBG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371:2488-98.*

8. *Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015;126:9-16.*
9. *Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, Lin K, et al. MDS associated somaticmutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. Blood. 2015;126:2355-61.*
10. *Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, DellaPorta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. Blood. 2014;124:1513-21.*
11. *Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, Barrans SL, Bowen DT, Crouch S, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression. Blood. 2015;126:2362-5.*
12. *Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. N Engl J Med. 2011;365:1384-95.*
13. *Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boultwood J, Della-Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of SF3B1 mutationsin myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms. Blood. 2011;118:6239-46.*
14. *Shiozawa Y, Sato-Otsubo S, Gallì A, Yoshida K, Yoshizato T, SatoY, et al. Comprehensive analysis of aberrant RNA splicing in myelodysplastic syndromes. Blood. 2014;124:826.*
15. *Conte S, Katayama S, Vesterlund L, Karimi M, Dimitriou M, Jansson M, et al. Aberrant splicing of genes involved in haemoglobin synthesis and impaired terminal erythroid maturationin SF3B1 mutated refractory anaemia with ring sideroblasts. Br J Haematol. 2015;171:478-90.*
16. *Dolatshad H, Pellagatti A, Fernandez-Mercado M, Yip BH, Malcovati L, Attwood M, et al. Disruption of SF3B1 results inderegulated expression and splicing of key genes and pathways inmyelodysplastic syndrome hematopoietic stem and progenitor-cells. Leukemia. 2015;29:1092-103.*
17. *Dolatshad H, Pellagatti A, Liberante FG, Llorian M, Repapi E, Steeples V, et al. Cryptic splicing events in the iron transporter ABCB7 and other key target genes in SF3B1-mutant myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30:2322-31.*
18. *Sallman DA, Komrokji R, Vaupel C, Cluzeau T, Geyer SM, McGraw KL, et al. Impact of TP53 mutation variant allele frequency on phenotype and outcomes in myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30:666-73.*
19. *Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-DeMas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. Leukemia. 2011;25:1147-52.*
20. *Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Perez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. Blood. 2014;124:2705-12.*
21. *Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, Smith BD, Tefferi A, Johnson DE, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. Leukemia. 2014;28:1774-83.*
22. *Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, Zibellini S, Bernardi M, Rizzo E, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2016.DOI:10.1200/JCO.2016.67.3616*
23. *Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32:2691-8.*
24. *DiNardo C, de Botton S, Pollyea DA, Stein EM, Fathi AT, Roboz GJ, et al. Molecular profiling and relationship with clinical response in patients with IDH1 mutation-positive hematologic malignancies receiving AG-120, a first-in-class potent inhibitor of mutant IDH1,in addition to data from the completed dose escalation portion of the phase 1 study. Blood. 2015;126:1306.*
25. *Platzbecker U, Germing U, Giagounidis A, Götze K, Kiewe P, Mayer KT, et al. Biomarkers of ineffective erythropoiesis predict response to luspatercept in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): final results from the phase 2PACE-MDS study. Blood. 2015;126:2862.*
26. *Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillot M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2011;25:1153-8.*
27. *Sallman DA, Komrokji R, Vaupel C, Cluzeau T, Geyer SM, McGraw KL, et al. Impact of TP53 mutation variant allele frequency on phenotype and outcomes in myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30:666-73.*
28. *Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone DJ, Patel BJ, Gerds AT, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30:2214-20.*