โครโมโซมผิดปกติที่พบบ่อยในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

อ.ดร. วิชนันท์ แย้มกมล

ปัจจุบันการตรวจความผิดปกติของโครโมโซมนับเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยการพยากรณ์โรค ชี้แนะการรักษา ตลอดจนติดตามการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมต่างคู่ (chromosome translocation) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งบางชนิดมีความสัมพันธ์อย่างจำเพาะกับแบบแผนการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซมที่เกิดขึ้นอีกด้วย[1,2] ตัวอย่างเช่น ในกลุ่มผู้ป่วย chronic myeloid leukemia (CML)สามารถพบการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 9 และ22[t(9;22)(q34;q11.2)]ได้มากกว่าร้อยละ90ในผู้ป่วย[3]การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 8 และ 21 [t(8;21)(q22;q22)] สามารถพบได้ร้อยละ5ของผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML)และพบได้มากถึงร้อยละ10ของผู้ป่วย AML-M2[4]ซึ่งการค้นพบความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ กับแบบแผนการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซมนี้ นำมาสู่การศึกษาความผิดปกติระดับยีนและกลไกการเกิดโรค

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ให้ความสำคัญกับการตรวจโครโมโซมและนำความผิดปกติของโครโมโซมมาใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการแยกชนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) ตามความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยและเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค(ตารางที่ 1) ตัวอย่างความผิดปกติที่สำคัญ ได้แก่[4]

ตารางที่ 1 การจำแนกมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ตรวจพบความผิดปกติระดับโครโมโซมโดยองค์การอนามัยโลก[4]

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
Provisional entity: AML with mutated NPM1
Provisional entity: AML with mutated CEBPA
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2);*BCR-ABL1*
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23);*MLL* rearranged
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22);*TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32);*IL3-IGH*
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)*

AMLที่พบความผิดปกติโครโมโซมt(8;21)(q22;q22)มียีนที่เกี่ยวข้องคือ *RUNX1*หรือ *AML1*ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 8 และ *RUNX1T1*หรือ *ETO*ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 21เมื่อเกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซม ทำให้เกิดการเชื่อมต่อกันของยีน *RUNX1*กับ *RUNX1T1*เกิดเป็นยีนลูกผสม *RUNX1-RUNX1T1*โปรตีนที่ถูกสร้างจากยีนลูกผสมนี้จะรบกวนการทำงานของ RUNX1 ปกติ ซึ่งทำหน้าที่เป็นโปรตีนควบคุมการแสดงออกยีนหรือtranscription factor ของยีนที่สำคัญต่อการเจริญของ myeloid progenitor cellเช่นgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)[5], macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) receptor[6]เป็นต้นส่งผลให้เกิดการหยุดชะงักการเจริญเป็นตัวแก่ของเซลล์ (cell differentiation) และพัฒนาเป็น AML ในที่สุด

Acute promyelocytic leukemia (APL) ที่พบความผิดปกติของโครโมโซม t(15;17)(q22;q12)โดยมียีนที่เกี่ยวข้องคือ *PML*(*promyelocyticleukemia gene*) ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 15 และ *RARA*(*retinoic acid receptor α gene)* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 เมื่อเกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซม ทำให้เกิดเป็นยีนลูกผสม *PML-RARA* โปรตีนลูกผสมที่สร้างขึ้นจากยีน *PML-RARA* นี้จะรบกวน nuclear steroid hormone receptor ใน retinoic acid (RA)-signaling pathway[7] ส่งผลให้เซลล์เกิดการหยุดชะงักการเจริญเติบโตที่ระยะ promyelocyte[8]ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติดังกล่าว มักมีการตอบสนองที่ดีเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย all-*trans* retinoic acidโดยเซลล์สามารถเจริญต่อจากระยะ promyelocyteได้[9]ทั้งนี้ t(15;17) พบได้ประมาณร้อยละ5-8ของผู้ป่วย AML[4]

B cell-acute lymphoid leukemia (ALL) ที่พบความผิดปกติของโครโมโซม t(9;22)(q34;q11)มียีนที่เกี่ยวข้องคือ *BCR* บนโครโมโซมคู่ที่ 9 และ *ABL* บนโครโมโซมคู่ที่ 22 เมื่อเกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนโครโมโซม ทำให้เกิดเป็น Philadelphia chromosome (Ph) และมียีนลูกผสม *BCR/ABL*เกิดขึ้นคล้ายกับความผิดปกติที่พบใน CMLแต่ต่างกันที่บริเวณรอยขาดของยีนทั้งสอง ทำให้เกิดยีนลูกผสมที่สร้างโปรตีนขนาดต่างกันเล็กน้อย โดยใน B-ALL ส่วนใหญ่ มักพบโปรตีนลูกผสม BCR/ABL ขนาด 190 kDa แต่ใน CML มักพบโปรตีนลูกผสมขนาด 210 kDaความผิดปกติโครโมโซมดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ25ของผู้ป่วย ALL ผู้ใหญ่ และประมาณ ร้อยละ 2-4ของผู้ป่วย ALL เด็ก[4]

เอกสารอ้างอิง

1. Crans HN, Sakamoto KM. Transcription factors and translocations in lymphoid and myeloid leukemia. Leukemia 2001:15;313–31.
2. Chen S-J, Shen Y, Chen Z. Apanoramic view of acute myeloid leukemia. Nature 2013;45(6):586-7.
3. Rowley JD. Letter: A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973;243:290-3.
4. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD, Porwit A, Le Beau MM, Thiele J, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow AH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th ed. Neuville s/Saône: International agency for research on cancer, 2008:110-47.
5. Frank R, Zhang J, Uchida H, Meyers S, Hiebert SW, Nimer SD.The AML1/ETO fusion protein blocks transactivation of the GMCSFpromoter by AML1B. Oncogene 1995;11:2667–74.
6. Zhang DE, Fujioka K, Hetherington CJ, Shapiro LH, Chen HM,Look AT, et al. Identification of a region which directs themonocytic activity of the colony-stimulating factor 1 (macrophage colony-stimulating factor) receptor promoter andbinds PEBP2/CBF (AML1). Mol Cell Biol1994;14:8085–95.
7. di MasiA, Leboffe L, Marinis ED, Pagano F. Cicconi L. Rochette-Egly C, et al. Retinoic acid receptors and cancer: from molecular mechanisms to therapy. Mol Aspects Med 2015;41C:1-115.
8. Testa U, Grignani F, Hassan HJ, Rogaia D, Masciulli R, GelmettiV, et al. Terminal megakaryocytic differentiationof TF-1 cells is induced by phorbol esters and thrombopoietinand is blocked by expression of PML/RARa fusion protein. Leukemia1998;12:563–70.
9. Wang ZY, Chen Z, Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. Blood 2008;111: 2505-15.