

ระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ: บทบาทสำคัญในมะเร็ง

โกสินทร์ วิระสร¹, วิยะดา ปัญจรักษ์²

¹หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ²ภาควิชาสรีรวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

DNA Repair System: The Important Role in Cancers

Kosin Wirasorn¹, Wiyada Punjaruk²

¹Division of Oncology, Department of Medicine, ²Department of Physiology

Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

ระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair system) เป็นระบบที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อทุกเซลล์เพื่อให้ดีเอ็นเอมีความมั่นคงในการดำรงชีวิตต่อไปได้ แต่หากมีการทำงานของระบบนี้ไม่สมบูรณ์ อันเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนหรือการเปลี่ยนแปลงในระดับ epigenetic ก็สามารถก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้ในที่สุด โรคมะเร็งบางชนิดเกี่ยวข้องกับความผิดปกติที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เช่น hereditary nonpolyposis colorectal cancers (HNPCC) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Mismatch Repair (MMR) และ hereditary breast and ovarian cancers เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Breast Cancer (BRCA) การแสดงออกของยีนในระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอของโรคมะเร็ง ยังมีความสำคัญเป็นสารบ่งชี้ชีวภาพของโรคมะเร็งหลายๆ ชนิด ที่ใช้เพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย การพยากรณ์โรคมะเร็งและพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอสามารถพบในเซลล์มะเร็งที่มีความเสียหายของดีเอ็นเอที่เกิดจากผลของการรักษามะเร็งโดยเฉพาะเคมีบำบัดมีชีวิต ส่งผลให้เซลล์มะเร็งสามารถมีชีวิตต่อไปได้ ในปัจจุบันได้พยายามพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งแนวใหม่โดย

DNA repair is a key stone system for living cells to maintain DNA stability. The inactivation of this system resulting from mutation or epigenetic changes can cause cancers. Some cancers involve in some hereditary abnormalities e.g. the mutation of mismatch repair (MMR) gene causing hereditary nonpolyposis colorectal cancers (HNPCCs), Breast Cancer (BRCA) gene deficiency relating to hereditary breast and ovarian cancer syndromes. The expression of DNA repair genes plays an important role as a biomarker for many cancers and this expression increases the accuracy of diagnosis, anticipates prognosis and predicts chemotherapeutic responses. The mistake occurring during DNA repair pathways can allow cancer cells containing damaged DNA affected by cancer treatments, particularly chemotherapeutic agents to survive. Recently, new therapeutic trials are continuously developed to improve treatment responses. Interestingly, the inhibition of specific DNA repair by drugs is currently a novel cancer treatment option, which is expected to enhance the efficacy of treatment recognized as synthetic lethality, when it is

Correspondence author: Kosin Wirasorn; Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand; E-mail:wkosin@kku.ac.th

การใช้ยาเพื่อยับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เพื่อหวังผลในการส่งเสริมการออกฤทธิ์ของเคมีบำบัดเมื่อใช้ร่วมกัน เรียกว่า synthetic lethality แต่อย่างไรก็ตาม ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในการยับยั้งกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประโยชน์ในการรักษาก่อนนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ

combined with chemotherapy. Nevertheless, further clinical studies are essentially needed to confirm the benefits of using drugs for inhibition of specific DNA repair pathways.

Key words: DNA repair, cancer, targeted therapy, biomarker

ศรีนครินทร์เวชสาร 2556;28(4): 551-566 • Srinagarind Med J 2013; 28(4): 551-566

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย และในอีกหลายประเทศทั่วโลก และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของประชากรโลก สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง ได้แก่ การติดเชื้อ การได้รับสารเคมีหรือรังสี รวมทั้งการได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ผิดปกติ (genetic disorders) ซึ่งสาเหตุดังกล่าว ทำให้มีความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage) หากดีเอ็นเอเกิดความเสียหายจนไม่สามารถซ่อมแซมได้ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม ส่งผลให้เซลล์เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติจนพัฒนาเป็นโรคมะเร็งได้ในที่สุด^{1,2}

ลักษณะที่สำคัญของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ มีความสามารถในการแบ่งตัวโดยที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled growth) ความสามารถเพิ่มจำนวนได้ตลอดเวลาและมีอัตราการแบ่งตัวที่มากกว่าเซลล์ปกติของร่างกาย (unlimited proliferation) ความสามารถในการหลีกเลี่ยงการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (anti-apoptosis) และความสามารถในการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ได้ (metastasis) ลักษณะที่สำคัญดังกล่าว เป็นผลสืบเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของพันธุกรรม (genetics) และ epigenetic โดย epigenetic เป็นการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของดีเอ็นเอ

การกลายพันธุ์ (mutation) เป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง การกลายพันธุ์เกิดขึ้นได้จากหลายกลไก ได้แก่ point mutations, deletions, duplications, insertions, translocations, chromosome aberrations และการติดเชื้อไวรัส นอกจากนั้น การไม่ทำงานของพันธุกรรมในระดับของ epigenetics ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้โดยตรงต่อ

ดีเอ็นเอหรือสามารถเกิดโดยอ้อมจากการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน histones และโปรตีนอื่นๆ บนสายโครมาติน กลไกเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อลำดับเบสของดีเอ็นเอ และ/หรือเปลี่ยนแปลงการทำงานและการควบคุมของยีนและผลิตภัณฑ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดโรคมะเร็ง

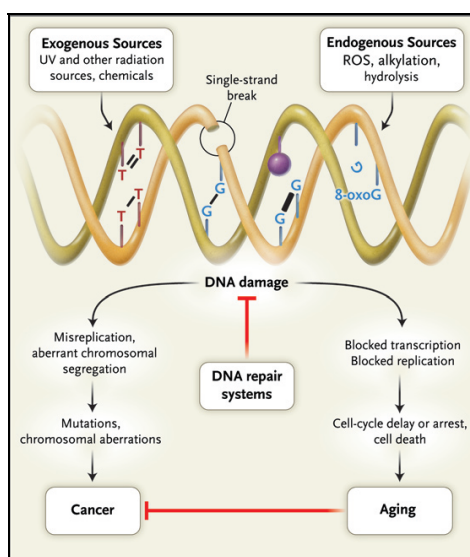
โรคมะเร็งเกิดจากการควบคุมที่ผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor genes) และยีนก่อมะเร็ง (oncogenes) การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีนก่อมะเร็งและการทำงานของยีนต้านมะเร็งที่ลดลง ทำให้มีการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ ในภาวะปกติ ยีนต้านมะเร็งจะทำหน้าที่ในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ และดูแลความเสถียรของรหัสพันธุกรรม (genetic stability) การทำหน้าที่ดังกล่าวของยีนต้านมะเร็งเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง นอกจากความสำคัญของยีนต้านมะเร็งแล้ว การทำงานของยีนในระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair genes) ก็มีความสำคัญเช่นกัน การทำงานที่มีประสิทธิภาพของยีนที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอ ถือว่าเป็นหัวใจหลักในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง การกลายพันธุ์หรือการทำงานที่ผิดปกติไปของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ ในที่สุด ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีนที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอด้วยการตัดของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide excision repair หรือ NER) เช่น การกลายพันธุ์ของยีน xeroderma pigmentosum (XP) ในผู้ป่วย xeroderma pigmentosum มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งผิวหนัง ยีนซ่อมแซมดีเอ็นเอชนิดการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด (mismatch repair หรือ MMR) ซึ่งหากมีความผิดปกติของยีนนี้จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งอื่นๆ ในระบบทางเดินอาหาร ยีนที่

ซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เชื่อมกันในระหว่างสายของดีเอ็นเอภายในโมเลกุลเดียวกันหรือนอกโมเลกุล (intra- หรือ interstrand cross link) เช่น ยีน Fanconi anemia และ excision repair complementary excision-1 (ERCC-1) ซึ่งยีนดังกล่าวมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร platinum กลไกการเปลี่ยนแปลงของยีนในระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอเหล่านี้ อาจเกิดได้จากการกลายพันธุ์ของยีนหรือการไม่ทำงานโดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงในระดับของ epigenetic ดังนั้น บทความนี้ได้รวบรวมการทำงานของระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการเกิดโรคมะเร็งและเชื่อมโยงกับลักษณะความผิดปกติของผู้ป่วยที่สามารถตรวจพบได้ทางคลินิก รวมทั้งการรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่โดยใช้ยับยั้งการทำงานของระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

ระบบการทำงานของยีนที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอ

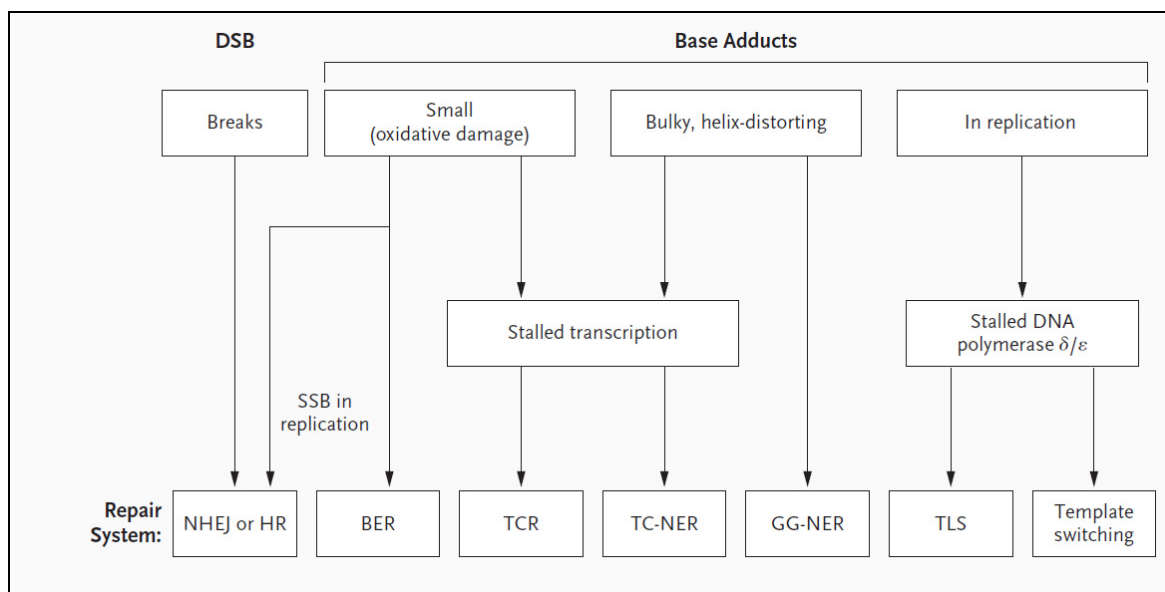
เมื่อเกิดความเสียหายขึ้นกับดีเอ็นเอ ซึ่งอาจเกิดได้จากปัจจัยภายนอกร่างกาย เช่น รังสีอัลตราไวโอเลต ยาต่างๆ รวมทั้งเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา หรือปัจจัยที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย เช่น อนุมูลอิสระที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมภายในเซลล์ ปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ ซึ่งกลไกความเสียหายของดีเอ็นเอ ได้แก่ การแทนที่เบส (base substitution) การเปลี่ยนแปลงของเบส (base change) ความผิดพลาดในการจำลองดีเอ็นเอ (DNA

replication error) การสูญเสียเบส (base missing), การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเบส (alteration of base) การขาดของสายใดสายหนึ่งของดีเอ็นเอ (single-strand break) หรือทั้งสองสายของดีเอ็นเอขาด (double-strand break) และ cross-linking นำมาซึ่งการแก่ชราของเซลล์หรือการกลายพันธุ์และพัฒนาไป เป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด (รูปที่ 1) ดังนั้น ในภาวะปกติร่างกายจะมีระบบการทำงานของยีนที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอให้กลับมาสู่โครงสร้างเดิมและสามารถทำงานได้ตามปกติ ระบบดังกล่าว ได้แก่ การซ่อมแซมด้วยการตัดออกของเบส (base excision repair หรือ BER) การซ่อมแซมด้วยการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide excision repair หรือ NER) การซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด (mismatch excision repair) และ homologous recombination ซึ่งในแต่ละระบบประกอบด้วยยีนที่ทำหน้าที่ร่วมกันหลายยีน และนอกจากนั้นการทำงานในแต่ละระบบขึ้นกับระดับของความเสียหายของดีเอ็นเอ (รูปที่ 2) สำหรับการทำงานในแต่ละระบบมีหลักการที่คล้ายกัน คือ ทำการตรวจสอบและจดจำความผิดพลาดของดีเอ็นเอที่เสียหาย แล้วกำจัดเบสที่ไม่ถูกต้องออกจากโมเลกุลของดีเอ็นเอ หลังจากนั้นมีการสังเคราะห์ดีเอ็นเอบริเวณช่องว่างที่เกิดขึ้นจากการกำจัดเบสที่ไม่ถูกต้อง ทำให้ลำดับเบสของดีเอ็นเอสมบูรณ์และเชื่อมต่อบริเวณที่ซ่อมแซมเข้าด้วยกัน โดยการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอไลเกส (DNA ligase)



รูปที่ 1 แสดงสาเหตุของความเสียหายต่อดีเอ็นเอและผลที่ตามมา (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 7)

คำอธิบาย ความเสียหายต่อดีเอ็นเอเกิดจากปัจจัยภายนอกในร่างกาย เช่น รังสีอัลตราไวโอเลต หรืออนุมูลอิสระอื่นๆ และสารเคมีต่างๆ รวมทั้งเคมีบำบัด และปัจจัยภายในร่างกาย ได้แก่ อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species หรือ ROS) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย การเกิดปฏิกิริยา alkylation หรือ hydrolysis ก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอในรูปแบบต่างๆ เช่น interstrand และ intrastrand crosslinks, bulky chemical adducts, abasic หรือทำปฏิกิริยากับเบส ส่งผลทำให้การจำลองตัวของดีเอ็นเอผิดปกติ (misreplication) การแยกกันของโครโมโซมผิดปกติ (aberrant chromosomal segregation) นำมาซึ่งการกลายพันธุ์ หรือ การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม แล้วเกิดเป็นโรคมะเร็งในที่สุด หรือผลของความเสียหายต่อดีเอ็นเอ ยับยั้งการถอดรหัสและแปลรหัสของพันธุกรรม ก่อให้เกิดการหยุดของวัฏจักรของเซลล์ หรือการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสทำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการความชราของเซลล์



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ รูปแบบความเสียหายของดีเอ็นเอและระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ใช้ (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 7)

การซ่อมแซมด้วยการตัดออกของเบส (base excision repair หรือ BER)

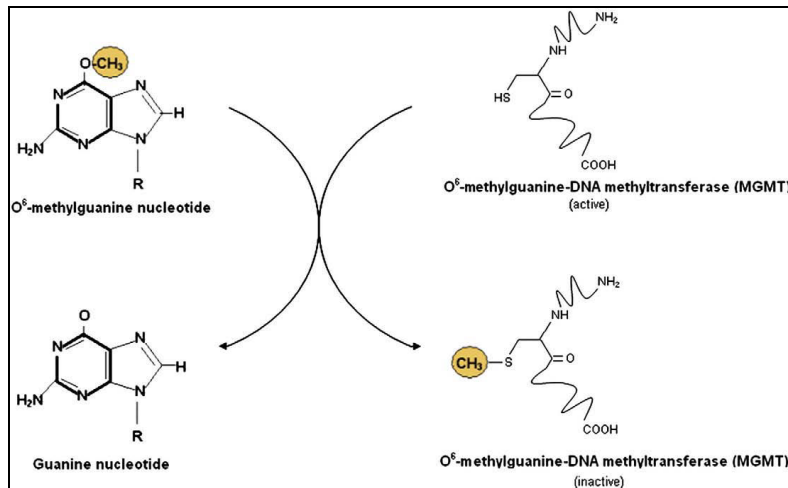
เบสของดีเอ็นเอที่เสียหายจะถูกจดจำตำแหน่งและตัดออกโดยเอนไซม์ดีเอ็นเอไกลโคซิลเลส (DNA glycosylase) ซึ่งทำหน้าที่สลายพันธะไกลโคไซด์ที่เชื่อมระหว่างเบสและโมเลกุลของน้ำตาล ในตำแหน่งที่เบสหายไปจะถูกซ่อมแซมโดยกระบวนการการเติมเบสเพิ่มเข้ามา และเชื่อมต่อสายดีเอ็นเอด้วยเอนไซม์ DNA ligase กลไกความเสียหายของดีเอ็นเอที่พบได้บ่อยในมะเร็ง คือ การแทนที่เบสในกลุ่มเดียวกัน ที่เรียกว่า transition โดยการเปลี่ยนจากเบสไพริมิดีน ไซโตซีน (cytosine; C) เป็นเบสไพริมิดีน ไทมีน (thymine; T) หรือเรียกว่า C to T transition ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวพบบ่อยใน

บริเวณ CpG dinucleotides ของจีโนม (genome) บริเวณใกล้เคียงกับตำแหน่งในการเริ่มต้นของกระบวนการถอดรหัสของยีน (transcription) สำหรับสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงที่พบบ่อย คือ การเติมหมู่เมทิล (methyl group) แทนที่หมู่อะมิโนในโมเลกุลของไซโตซีน แล้วกลายเป็น methylcytosine ซึ่งเมื่อมีการจำลองดีเอ็นเอ (DNA replication) จะทำให้ methylcytosine เปลี่ยนเป็น methylguanine ที่จับกับเบสไทมีนแทนอะดีนีน (adenine; A)

o-6-methylguanine-DNA-methyltransferase หรือ MGMT เป็นเอนไซม์ที่ถอดรหัสของเอนไซม์ O-6-methyltransferase เอนไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่ซ่อมแซมการทำลายของดีเอ็นเอจากปฏิกิริยา alkylation ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเติม methyl

หรือ ethyl group ให้กับออกซิเจนตำแหน่งที่ 6 ของเบสกวีนีน (guanine; G) ทำให้เกิดการเข้าคู่ของ O⁶-methylguanine กับเบสไทมีนมากกว่าเบสไซโตซีน (ในภาวะปกติเบสกวีนีนจะเข้าคู่กับเบสไซโตซีน ในขณะที่เบสไทมีนจะเข้าคู่กับเบสอะดีนีน) ส่งผลให้มีการกลายพันธุ์ของยีนและเกิดโรคมะเร็งในที่สุด เอนไซม์ MGMT เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซมความผิดปกติดังกล่าวและป้องกันความผิดปกติของดีเอ็นเอ

โดยการย้ายหมู่ methyl ไปสู่เบสไซโตซีนในโมเลกุลของตัวเอง (รูปที่ 3) การเกิดปฏิกิริยา methylation บริเวณควบคุมการแสดงออกของยีน *MGMT* (*MGMT* promoters) เป็นการเปลี่ยนแปลงแบบ epigenetics ทำให้ไม่มีการแสดงออกของยีน *MGMT* ความผิดปกติดังกล่าวพบได้ในมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งสมองชนิด glioblastomas ซึ่งเป็นมะเร็งปฐมภูมิของสมองที่มีการพยากรณ์ของโรคแย่ที่สุด



รูปที่ 3 แสดงการทำงานของโปรตีน O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) (คัดลอกจาก Patel R, Shervington A. Telomerase and DNA repair in glioma. Biochem, Biophys. Acta 2009;1792:275-9.)

คำอธิบาย เมื่อเกิดปฏิกิริยา methylation ของเบสกวีนีน กลายเป็น O⁶-methylguanine โปรตีน MGMT ทำหน้าที่ตัดหมู่ methyl จากเบสมาสู่โมเลกุลตัวเอง

MGMT methylation กับการรักษามะเร็งสมอง

ยีน *MGMT* เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 โดยบริเวณการควบคุมการแสดงออกของยีนนี้พบว่าไม่มีส่วนควบคุมการแสดงออกของยีนที่เรียกว่า constitutive regulatory element ได้แก่ TATA box และ CAT box เหมือนกับหลายๆ ยีนที่ทำหน้าที่เป็นยีนต้านมะเร็งตำแหน่งที่ควบคุมการแสดงออกของยีนดังกล่าว ประกอบด้วย CpG island โดย CpG island ที่ปกติจะมีขนาด 300-3,000 bp โดย CpG island จะพบการเรียงสลับกันของเบสไซโตซีนและเบสกวีนีนเป็นจำนวนมาก ยีน *MGMT* พบ CpG island อยู่ในตำแหน่งสายทาง 5 ของยีน และประกอบด้วยโมเลกุลของ CpGs 97 โมเลกุล ในเนื้อเยื่อปกติบริเวณดังกล่าวส่วนมากเป็น unmethylated

แต่ในเนื้อเยื่อมะเร็งพบการเกิด methylation บริเวณ CpGs ได้บ่อยและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างสายโครมาตินที่จับกันแน่นมากขึ้นและป้องกันไม่ให้จับกับ transcription factors ทำให้เกิดการไม่ถอดรหัสของยีนดังกล่าวเรียกว่า gene silencing³

การแสดงออกของยีน *MGMT* เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพ (bio-marker) ที่มีความสำคัญสำหรับพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด gliomas พบว่า ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกที่ลดลงของยีน *MGMT* มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด carmustine (BCNU) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบการแสดงออกที่สูงขึ้นของยีน *MGMT*⁴ เช่นเดียวกับผลการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งสมอง gliomas ที่ได้รับ

การรักษาด้วยเคมีบำบัด temozolamide พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับต่ำของยีน *MGMT* มีระยะเวลาของการปลอดโรคมะเร็งหรือระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยรวมที่นานกว่า⁵ ซึ่งระดับที่ต่ำของยีน *MGMT* เกิดจาก epigenetic silencing โดยมีปฏิกิริยา methylation บริเวณควบคุมการแสดงออกของยีน (promoter methylation) *MGMT* ดังนั้น การตรวจพบ *MGMT* promoter methylation จึงเป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็ง (cancer biomarker) ที่บ่งบอกทั้งการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยและการตอบสนองที่ดีต่อเคมีบำบัดสูตรที่มี alkylating agents นอกจากนี้ มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยสมอง glioblastomas เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาด้วยเคมีบำบัด temozolamide ร่วมกับรังสีรักษา

และรังสีรักษาอย่างเดียว พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด temozolamide และรังสีรักษา ผู้ป่วยที่มี *MGMT* promoter methylation มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 และ 5 ปี มากกว่าผู้ป่วยที่พบ unmethylated *MGMT* promoters (ที่ 2 ปี พบร้อยละ 49 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15 และที่ 5 ปีพบร้อยละ 14 เปรียบเทียบกับร้อยละ 8 ตามลำดับ) เช่นเดียวกับผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว (ผู้ป่วยที่ตรวจพบ methylated *MGMT* promoter มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี เป็นร้อยละ 24 และ 5 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่พบ unmethylated *MGMT* promoter พบเพียงแค่อ้อยู่ 2 และ 0 ตามลำดับ)⁶

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย HNPCC ตาม the Amsterdam Criteria I และ II ตามลำดับ

เกณฑ์การวินิจฉัย HNPCC ตาม Amsterdam Criteria I (1990)

- มีการแสดงลักษณะต่อไปนี้ทุกข้อ ได้แก่
- มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีความสัมพันธ์แบบ first-degree กับผู้ป่วยที่เหลืออย่างน้อย 2 ราย
- มีการแสดงของโรคใน 2 รุ่นที่ติดกัน
- มีผู้ป่วยอย่างน้อย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่เมื่ออายุน้อยกว่า 50 ปี
- ต้องไม่ใช่ familial adenomatous polyposis และกลุ่มอาการของ polyposis อย่างอื่น

เกณฑ์การวินิจฉัย HNPCC ตาม Amsterdam Criteria II (1998)

- มีผู้ป่วยอย่างน้อย 3 รายที่มี HNPCC-associated cancer ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเยื่อบุมดลูก มะเร็งลำไส้เล็ก มะเร็ง ท่อไต หรือ มะเร็งกรวยไต
- มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีความสัมพันธ์แบบ first-degree กับผู้ป่วยที่เหลืออย่างน้อย 2 ราย
- มีการแสดงของโรคใน 2 รุ่นที่ติดกัน
- มีผู้ป่วยอย่างน้อย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัย HNPCC-associated cancer เมื่ออายุน้อยกว่า 50 ปี
- ต้องไม่ใช่ familial adenomatous polyposis และกลุ่มอาการของ polyposis อย่างอื่น
- ก่อนมะเร็งควรได้รับการยืนยันโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา

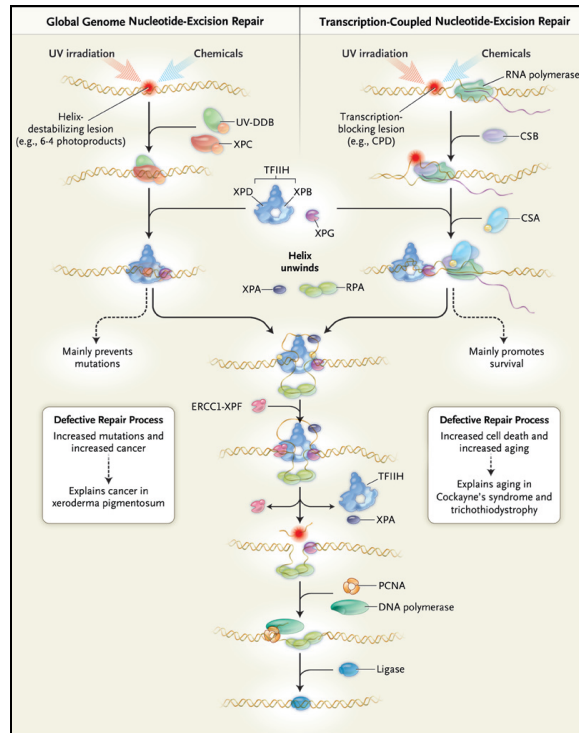
การซ่อมแซมด้วยการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide excision repair หรือ NER)

ระบบการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ (NER system) ประกอบด้วย 2 กลไก ได้แก่ กลไกการซ่อมแซมของจีโนมทั้งหมด (global genome repair หรือ GGR) ทำหน้าที่ซ่อมแซมการทำลายของดีเอ็นเอในส่วนที่ไม่ทำงานของการถอดรหัสของจีโนม (transcriptionally inactive parts of the

genome) และกลไก transcription-coupled repair (TCR) เป็นกลไกสำหรับการซ่อมแซมของดีเอ็นเอในส่วนที่ถอดรหัสเท่านั้น การทำงานของ NER ทั้งสองกลไกนี้มีความแตกต่างกันในแง่ปัจจัยที่ใช้ในการจดจำตำแหน่งที่เสียหายของดีเอ็นเอ กล่าวคือ โปรตีน xeroderma pigmentosum C (XPC) เป็นโปรตีนที่จดจำตำแหน่งในระบบของ GGR ในขณะที่โปรตีน Cockayne syndrome complementation group protein

A (CSA) และ CSB รวมทั้งเอนไซม์ RNA polymerase II เป็นโปรตีนจดจำตำแหน่งในกลไกของ TCR หลังจากจดจำตำแหน่งของดีเอ็นเอที่เสียหายหรือนิวคลีโอไทด์ที่ผิดปกติแล้ว ทั้ง GGR และ TCR จะมีลำดับขั้นตอนการทำงานในการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เหมือนกัน กล่าวคือ ดีเอ็นเอที่เสียหายจะถูกแยกให้เป็นสายเดี่ยวและถูกตัดบริเวณที่มีความผิดปกติ

โดยการทำงานของ excision repair cross complementation 1 (ERCC 1) และ XPF แล้วค่อยสร้างดีเอ็นเอสายใหม่และเชื่อมต่อกับสายเก่าโดยการทำงานของ DNA ligase (รูปที่ 4) ดังนั้น การทำงานของยีนกลุ่ม XP และ ERCC-1 จึงมีความสำคัญในระบบนี้อย่างมาก



รูปที่ 4 แสดงกลไกในระดับโมเลกุลของการทำงานของระบบการซ่อมแซมด้วยการตัดออกของเบส (Base excision repair หรือ BER) (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 7)

คำอธิบาย ความเสียหายของดีเอ็นเอสามารถเกิดขึ้นได้ทุกตำแหน่งในจีโนม เช่น ความเสียหายของดีเอ็นเอจากได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตก่อให้เกิดความเสียหาย ต้องใช้ระบบการซ่อมแซมด้วยการตัดออกของเบส ซึ่งมี 2 กลไก ได้แก่ Global Genome Nucleotide-Excision Repair (GG-NER) และ Transcription-Coupled Nucleotide-Excision Repair (TC-NER) ซึ่ง 2 กลไกอาศัยโปรตีนเชิงซ้อนในการจดจำตำแหน่งที่เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอต่างกัน กล่าวคือ GG-NER อาศัยโปรตีน XPC ในขณะที่ TC-NER อาศัยโปรตีน CSB และ CSA หลังจากนั้น กลไกการทำงานทั้งสองแบบจะเหมือนกันโดยอาศัยโปรตีนเชิงซ้อน ERCC1-XPF ในการจดจำตำแหน่งและตัดตำแหน่งที่เกิดความเสียหายและมีการสร้างเบสคู่สมใหม่ด้วยเอนไซม์ DNA polymerase และเชื่อมสายของดีเอ็นเอที่ผ่านการซ่อมแซมแล้วด้วยเอนไซม์ ligase ตามลำดับ

โรค Xeroderma pigmentosum กับความเสี่ยงสูงของมะเร็งผิวหนัง

โรค Xeroderma pigmentosum เกิดจากความผิดปกติของยีน XP ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ซึ่งประกอบด้วย XPA ถึง XPG ที่ทำงานโดยการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ที่ผิดปกติ โรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้และมีอาการแสดงของเม็ดสีที่ผิดปกติของผิวหนังบริเวณที่ได้รับแสง (sun-induced pigmentation) ส่งผลให้มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้นประมาณ 2,000 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป นอกจากนี้ ยังมีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคมะเร็งอื่นๆ ได้ด้วย เช่น มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น กลุ่มอาการนี้เป็นผลสืบเนื่องจากความผิดปกติในกลไก GGR และอาจพบความผิดปกติของกลไก TCR รวมด้วย ทำให้มีความเสียหายที่สะสมทั้งจีโนม ส่งผลให้มีการกลายพันธุ์และโรคมะเร็งในที่สุด ผู้ป่วยที่เป็น xeroderma pigmentosum ที่มีความผิดปกติของกลไก TCR รวมด้วยจะมีการเสื่อมของเซลล์สมองอย่างรวดเร็ว⁷

Excision repair cross complementation 1 (ERCC 1) กับเคมีบำบัดสูตร platinum

เคมีบำบัดสูตร platinum ทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ โดยจับกับโมเลกุลของดีเอ็นเอซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งภายในสายโมเลกุลของดีเอ็นเอ (intra-strand DNA molecules) หรือระหว่างสายของโมเลกุลดีเอ็นเอ (inter-strand DNA molecule) เกิดเป็นโมเลกุลที่เรียกว่า platinum-DNA adduct (pt-DNA adduct) ทำให้สายทั้งสองของดีเอ็นเอไม่สามารถแยกออกจากกันในกระบวนการจำลองของดีเอ็นเอ (DNA replication) และทำให้โครงสร้างของดีเอ็นเอเกลียวคู่บิดเบี้ยว ส่งผลต่อการถอดรหัสและการแปลรหัส (translation) ของดีเอ็นเอตามลำดับ การตัดออกบริเวณของ pt-DNA adduct ด้วยระบบการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ เป็นระบบที่ทำงานร่วมกันของเอ็นไซม์อย่างน้อย 20 ชนิด ERCC1 เป็นเอ็นไซม์ที่มีบทบาทอย่างมากในระบบนี้ โดยการจดจำและตัดตำแหน่งที่เสียหายของดีเอ็นเอออก ยีน *ERCC1* มีขนาดโมเลกุล 15 kb และประกอบด้วย 10 exon โดยมีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 (19q13.2-q13.3) ยีนดังกล่าวทำหน้าที่ในการถอดรหัสสำหรับโปรตีน

ERCC 1 ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ endonuclease ที่มีความจำเพาะต่อโครงสร้างโมเลกุลที่จะตัดออก⁸ บทบาทของ ERCC 1 ในแง่ทางคลินิกนั้นถูกนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพของโรคมะเร็งในแง่การพยากรณ์ของโรค และ/หรือ การพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร platinum ของมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเยื่อบุช่องท้อง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งหลอดอาหาร โรคมะเร็งที่ ERCC 1 มีบทบาทมากที่สุด คือ มะเร็งปอดชนิด non-small cells โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะเริ่มต้น มีการรวบรวมการศึกษาจำนวน 9 การศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งปอดชนิด non-small cells ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและได้ประเมินโปรตีน ERCC 1 ในก้อนมะเร็งร่วมด้วย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ตรวจพบการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของโปรตีน ERCC 1 มีระยะเวลาการรอดชีวิตที่นานกว่ากลุ่มที่ไม่พบหรือพบการแสดงออกที่ลดลงของโปรตีนดังกล่าวอย่างใดก็ตาม ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดสูตร platinum ซึ่งส่วนใหญ่เป็น cisplatin พบว่า ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ ERCC 1 กลับพบว่า มีระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งน้อยกว่า⁹ นอกจากนี้ มีการศึกษา meta-analysis ของมะเร็งปอดทั้งระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ ERCC 1 ในก้อนมะเร็ง พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร platinum ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกในระดับสูงของ ERCC 1 มีระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยรวมน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกในระดับต่ำ โดยมีค่า hazard ratio เท่ากับ 1.61 และโดยช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.2-2.1¹⁰ ซึ่งอธิบายจากเซลล์มะเร็งมีการใช้โปรตีน ERCC 1 ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอหลังจากเกิดความเสียหายจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด platinum ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาลดลง ส่งผลให้มีการรอดชีวิตโดยรวมที่ลดลง

การซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด (Mismatch excision repair) (รูปที่ 5)

หน้าที่หลักของระบบการซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด คือ กำจัดเบสที่เข้าคู่ผิด (base-base mismatch) และกำจัด insertion-deletion loops เบสที่เข้า

คู่มือเป็นผลจากการเลื่อนไหลของ DNA polymerase ในระหว่างกระบวนการจำลองของดีเอ็นเอ โดยมีผลกระทบต่อดีเอ็นเอที่ไม่มีตำแหน่งของชุดเบสซ้ำ (non-repetitive DNA) ส่งผลให้มีการแทนที่เบส เช่น จากเบสกวีนีน เป็นเบสไทมีน เป็นต้น สำหรับ insertion-deletion loops ส่งผลต่อดีเอ็นเอที่มีลำดับของชุดเบสซ้ำ (repetitive DNA) ซึ่งส่วนใหญ่มีความยาว 1-5 เบส โดยมีการเรียงตัวของเบสซ้ำต่อกันเป็นช่วงยาวไม่เกิน 100 ลำดับ เรียกว่า microsatellite ทำให้มีความไม่เสถียรภายในดีเอ็นเอชนิดที่มี microsatellite ซึ่งเรียกว่า microsatellite instability หรือ MSI การทำงานของการซ่อมแซมดีเอ็นเอในระบบนี้มีความต้องการโปรตีนอย่างน้อย 6 ชนิด ได้แก่ Mult homolog 1 (MLH1), MLH3, MutS homolog 2 (MSH2), MSH6, postmeiotic segregation increased 1 (PMS1) และ PMS2 โปรตีนเชิงซ้อนที่ทำหน้าที่จดจำตำแหน่งที่นิวคลีโอไทด์ที่เข้าคู่กันผิดเกิดจากโปรตีน MSH2 กับ MSH6 หรือ MSH3 ขึ้นอยู่กับว่าเป็น base-base mismatch หรือ insertion-deletion loop เรียกว่า hMutS- α และ hMutS- β ตามลำดับ สำหรับโปรตีนเชิงซ้อนที่เกิดจากโปรตีน MLH1 และ PMS2 เรียกว่า hMutL- α โปรตีนเชิงซ้อนเหล่านี้ทำหน้าที่จดจำตำแหน่งที่เสียหายดังกล่าวและทำงานประสานกับโปรตีนอื่นๆ ที่มีความสำคัญในระบบนี้ ได้แก่ proliferating cell nuclear antigens, DNA polymerase δ and ϵ , single-stranded DNA-binding proteins และอาจจะมีเอนไซม์ helicase นอกเหนือไปจากโปรตีน PMS2 และโปรตีน MLH1 ที่จะเกิดโปรตีนเชิงซ้อนด้วยกันแล้วนั้น ทั้งคู่ยังสามารถเกิดโปรตีนเชิงซ้อนกับโปรตีน MLH3 หรือ PMS1 และพบว่าโปรตีนเชิงซ้อนระหว่าง MLH1 และ MLH3 มีหน้าที่หลักในการซ่อมแซมของ insertion-deletion loops¹¹ การไม่ทำงานหรือทำงานผิดปกติของยีนเหล่านี้มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับมะเร็งในกลุ่ม hereditary non-polyposis colon cancers หรือ HNPCCs

Hereditary non-polyposis colon cancers (HNPCCs)

เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบบ่อยที่สุดที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ (hereditary colon cancers) พบร้อยละ 5-8 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด¹² โดยพบว่าผู้ป่วยจะมีอายุน้อยกว่าที่พบในกลุ่มที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic cases)

กล่าวคือ มีอายุน้อยกว่า 50 ปี นอกจากมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้วผู้ป่วย HNPCCs สามารถเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูกได้บ่อยเช่นกัน นอกจากนั้น ยังพบโรคมะเร็งอื่นๆ ได้แก่ มะเร็งลำไส้เล็ก มะเร็งท่อน้ำดีและกรวยไต จากข้อมูลของ The International Collaborative Group on HNPCC maintains a database of HNPCC-associated mutations พบว่า ยีนที่มีการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย คือ MSH2 และ MLH1 ซึ่งโปรตีนที่เป็นผลิตภัณฑ์ของยีนทั้งสองมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับระบบการซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด การกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ทำให้ขาดปฏิกิริยาที่สำคัญระหว่าง โปรตีนกับโปรตีน หรือ โปรตีนกับดีเอ็นเอ การกลายพันธุ์ของยีน MSH2 และ MLH1 จะมีการแสดงออกทางคลินิกแบบ 'classical' HNPCC families ซึ่งจะมีลักษณะทางคลินิกครบสมบูรณ์ตามเกณฑ์การวินิจฉัย HNPCCs ตาม the Amsterdam criteria I (ตารางที่ 1 นอกจากนี้ตารางที่ 1 ยังได้แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยตาม the Amsterdam criteria II ที่มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมากขึ้น) และพบว่ามีระดับสูงของ microsatellite instability (MSI) ในก้อนมะเร็ง โดยระดับสูงของ MSI ถูกจำกัดความว่ามีความไม่เสถียรมากกว่า 2 loci ใน 5 loci หรือ ตั้งแต่ร้อยละ 30-40 ขึ้นไปของ loci ที่ทำการศึกษา¹³ สำหรับการกลายพันธุ์ของยีน MSH6 พบได้บ่อยมากขึ้น การกลายพันธุ์ของยีน MSH6 พบในครอบครัวที่มีลักษณะอาการไม่เป็นแบบฉบับของ HNPCCs ร่วมกับลักษณะทางคลินิกต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ ตรวจพบมะเร็งขณะอายุมาก (late onset) พบมะเร็งเยื่อบุมดลูกได้บ่อยและพบว่ามีระดับต่ำของ microsatellite instability ในก้อนมะเร็ง¹⁴

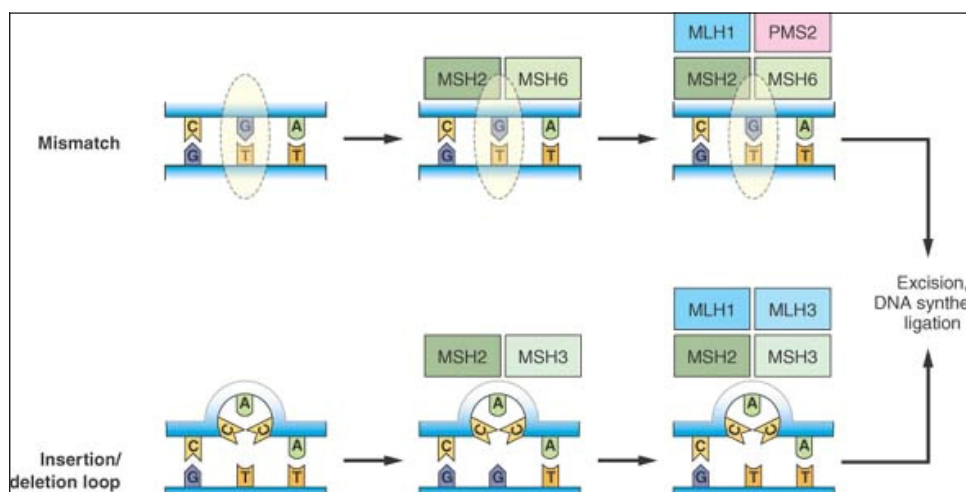
สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่แบบไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic cases) ตรวจพบ microsatellite instability ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนในระบบการซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด เพียงร้อยละ 15 ของ sporadic cases ทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่า ก้อนมะเร็งที่พบระดับสูงของ microsatellite instability ส่วนใหญ่เกิดจากปฏิกิริยา hypermethylation บริเวณควบคุมการแสดงออกของยีนมากกว่าที่จะพบการกลายพันธุ์หรือการขาดหายไปของอัลลีลใดอัลลีลหนึ่ง (loss of heterozygosity) ดังที่พบในผู้ป่วยที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม¹⁵ นอกจากนั้น

ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบระดับสูงของ microsatellite instability มีลักษณะทางคลินิกที่พบบ่อย ได้แก่ ตำแหน่งของก้อนมะเร็งอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่ข้างขวา มีลักษณะเป็น poorly differentiated tumors และเป็น mucinous types นอกจากนี้ยังพบว่ามีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte infiltration อย่างมากในก้อนมะเร็ง ผู้ป่วยที่ตรวจพบระดับสูงของ microsatellite instability ในก้อนมะเร็งจะมีระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่าและมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะเดียวกันที่ตรวจพบการคงที่ของระดับ microsatellite (microsatellite-stable หรือ MSS)¹⁶

การซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่ขาด (DNA strand break repair)

การขาดของสายดีเอ็นเอ เกิดได้ 2 แบบ ได้แก่ การขาดของสายใดสายหนึ่งของดีเอ็นเอ (single-strand break) และสายทั้งสองของดีเอ็นเอขาด (double-strand break) สำหรับ single-strand break เกิดจากการทำลายพันธะฟอสโฟไดเอสเทอร์ (phosphodiester bond) ระหว่างนิวคลีโอไทด์ที่อยู่บนดีเอ็นเอสายเดียวกันและจะถูกซ่อมด้วยเอนไซม์ DNA ligase การซ่อมแซม single-strand damage นี้ไม่ซับซ้อนและสามารถแก้ไขดีเอ็นเอได้ค่อนข้างสมบูรณ์ ซึ่งระบบการ

ซ่อมมี 3 ระบบ ได้แก่ BER, NER, และ MMR ดังได้กล่าวข้างต้น หากดีเอ็นเอที่เสียหายไม่ได้รับการซ่อมแซมก่อน replication ก็จะทำให้เกิด double-strand break ตามมาซึ่งมีกลไกของการซ่อมแซมที่ซับซ้อนมากกว่า การซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เกิด double-strand break มีสองกระบวนการหลักๆ คือ Homologous recombination (HR) และ Non-homologous end joining (NHEJ) (รูปที่ 5) การซ่อมแซมแบบ NHEJ เป็นการเชื่อมต่อปลายทั้งสองที่ขาดเข้าด้วยกันด้วย DNA ligase เป็นกระบวนการซ่อมแซมที่ง่ายแต่มีโอกาสผิดพลาดสูงมากและก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้ ในขณะที่กระบวนการของ HR มีความซับซ้อนมากและเป็นกระบวนการที่เกิดในวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) ในระยะ S/G2 หลังจากมีการจำลองตัวของดีเอ็นเอแล้ว เกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนพันธุกรรม (genetic exchanges) ระหว่างโมเลกุลของดีเอ็นเอที่มีเบสปรกติกับดีเอ็นเออีกโมเลกุลหนึ่งที่มีเบสผิดปกติ โปรตีน BRCA-1 และ BRCA-2 (Breast Cancer-1 และ -2) เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับระบบการซ่อมแซมนี้ ทั้ง *BRCA-1* และ *BRCA-2* เป็นยีนต้านมะเร็งและโปรตีนที่เกิดจากยีนดังกล่าวร่วมกับโปรตีน RAD51 ทำให้มีโปรตีนเชิงซ้อนเพื่อที่จะซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่เสียหาย



รูปที่ 5 การซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด (Mismatch excision repair)

(คัดลอกจาก <http://www.cixip.com/index.php/page/content/id/1816>)

คำอธิบาย ความเสียหายของดีเอ็นเอแบบ mismatch หรือ insertion-deletion loop ทำให้การทำงานของระบบการซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด โดยการทำงานของโปรตีนกลุ่ม MSH, MLH และ PMS

ยีน BRCA-1 และ BRCA-2 กับการเกิดมะเร็งเต้านม

การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* และ *BRCA-2* พบได้ร้อยละ 2-6 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุรังไข่ สำหรับข้อมูลในผู้หญิงทั้งหมด พบความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* คือ 1 ใน 800 ถึง 1 ใน 1,400 และความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-2* คือ 1 ใน 450 ถึง 1 ใน 800 สำหรับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในพาหะของการกลายพันธุ์ (carrier) ของยีน *BRCA-1* และ *BRCA-2* คือ ร้อยละ 45-80 ในขณะที่ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุรังไข่ของพาหะการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* คือ ร้อยละ 45-60 และ 11-35 สำหรับพาหะการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA2* นอกจากนั้น พบความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าวเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้นด้วย เช่น ผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* มีโอกาสที่จะเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 20 เมื่ออายุ 40 ปี และความเสี่ยงดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 37 เมื่ออายุ 50 ปี ร้อยละ 55 เมื่ออายุ 60 ปี และมากกว่าร้อยละ 70 เมื่ออายุ 70 ปี ตามลำดับ¹⁷ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมและมะเร็งเยื่อบุรังไข่ในผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายทอดของยีนดังกล่าวตั้งแต่กำเนิด (Hereditary Breast and Ovarian Cancers) มีความแตกต่างจากผู้ป่วย sporadic ได้แก่ ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า พบการเกิดมะเร็งเต้านมทั้งสองข้างมากกว่า มะเร็งมีลักษณะเป็น poorly differentiated tumors และมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่า ก้อนมะเร็งที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* ส่วนมากจะไม่พบตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และโปรตีน human epidermal growth factor 2 (HER-2) หรือที่เรียกว่า triple negative breast cancers (TNBC) และพบ TNBC ได้มากกว่า sporadic สำหรับก้อนมะเร็งที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-2* พบตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนได้มากกว่า sporadic ส่วนตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และโปรตีน HER-2 พบไม่แตกต่างจาก sporadic¹⁸ ผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* มีระยะเวลาปลอดจากโรคมะเร็งและการรอดชีวิตโดยรวมน้อยกว่าผู้ป่วย sporadic ในขณะที่ผู้ป่วยที่มียีน *BRCA-2* กลายพันธุ์มีระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างจากผู้ป่วย sporadic สำหรับการตอบสนองต่อเคมีบำบัดกลับพบว่า

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มียีน *BRCA-1* ที่ผิดปกติมีอัตราการตอบสนองต่อเคมีบำบัดมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเต้านมชนิดอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและแพร่กระจายที่สูง ส่งผลให้ระยะเวลาปลอดจากโรคมะเร็งและการรอดชีวิตโดยรวมหลังจากได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดน้อยกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่นๆ¹⁹ สำหรับมะเร็งเยื่อบุรังไข่ พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของยีน *BRCA-1* มีอายุโดยเฉลี่ยน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีพาหะของยีน *BRCA-2* และผู้ป่วย sporadic (อายุเฉลี่ย 52, 62 และ 63 ปี ตามลำดับ) และไม่พบความแตกต่างของลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเยื่อบุรังไข่ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนดังกล่าวทั้งคู่เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย sporadic สำหรับผลของการรักษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* หรือ *BRCA-2* มีระยะเวลาปลอดจากโรคมะเร็งและระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย sporadic²⁰

นอกจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งเยื่อบุรังไข่ที่พบได้บ่อยในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* หรือ *BRCA-2* แล้วนั้น ยังพบอุบัติการณ์โรคมะเร็งอื่นๆ เพิ่มขึ้นด้วย ได้แก่ มะเร็งเต้านมในผู้ชาย มะเร็งเยื่อบุมดลูก มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมาก

ดังนั้น การตรวจหาพันธุกรรมที่ผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงมีความสำคัญต่อการวางแผนเพื่อป้องกันการเกิดโรคมะเร็งอื่นๆ ของผู้ป่วยเองและคนในครอบครัว ซึ่งลักษณะกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรมสำหรับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ได้แก่²¹

- พบมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่าปกติ กล่าวคือ น้อยกว่า 50 หรือ 45 ปี
- พบมะเร็งเยื่อบุรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ หรือ มะเร็งปฏุมภูมิของเยื่อบุผนังช่องท้อง
- พบมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง หรือ มะเร็งเต้านมร่วมกับมะเร็งเยื่อบุรังไข่
- พบมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยชาย
- มีประวัติครอบครัวที่เป็นมะเร็งเต้านม และ/หรือ มะเร็งเยื่อบุรังไข่ มากกว่าสองคนขึ้นไป
- มีเชื้อสายชาวยิวอัสเคนาซี (Ashkenazi Jewish ancestry)

สำหรับการตรวจคัดกรองในผู้ที่เป็นพาหะของยีน *BRCA* เครือข่ายศูนย์มะเร็ง the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ได้แนะนำ ดังนี้²²

- การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม โดยการตรวจภาพทางรังสีเต้านมปีละครั้งทุกปี (annual mammography) ร่วมกับการตรวจเต้านมโดยแพทย์ หรือ ผู้ที่ทำงานทางสาธารณสุขที่ได้รับการฝึกฝน ทุก 6-12 เดือน โดยเริ่มที่อายุ 25 ปี หรือ ขึ้นอยู่กับประวัติครอบครัว

สำหรับสมาคมมะเร็งวิทยา the European Society for Medical Oncology (ESMO) ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย annual mammography และ การตรวจด้วยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging หรือ MRI) โดยเริ่มที่อายุ 25-30 ปี²³

- การตรวจคัดกรองมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง ยังไม่พบวิธีการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพที่ดี แต่อย่างไรก็ตาม NCCN แนะนำในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ว่าการตรวจอัลตราซาวด์บริเวณอุ้งเชิงกรานและระดับของสารบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็ง Cancer Antigen-125 (CA-125) ทุก 6 เดือน ควรพิจารณาเมื่ออายุ 35 ปี หรือ 5-10 ปีก่อนอายุของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องท้องที่ตรวจพบที่น้อยที่สุดในครอบครัว²²

แนวทางการรักษามะเร็งแนวใหม่ด้วยยายับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair inhibitors)

เซลล์มะเร็งเมื่อเกิดความเสียหายของดีเอ็นเอจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ทำให้เซลล์ใช้กลไกการซ่อมแซมต่างๆ ดังที่กล่าวข้างต้นเพื่อให้เซลล์มะเร็งยังคงมีชีวิตอยู่ได้ จากหลักการดังกล่าว นำมาซึ่งแนวทางการรักษามะเร็งแนวใหม่โดยการใช้เคมีบำบัดหรือรังสีที่ก่อให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็งร่วมกับยายับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เพื่อเพิ่มการทำลายเซลล์มะเร็งมากขึ้น เรียกว่า synthetic lethality ยายับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ที่มีการศึกษาได้แก่

ยายับยั้ง poly (ADP-ribose) polymerase (PARPi) กับยีน *BRCA*

ก่อนมะเร็งที่ขาดการทำงานของยีน *BRCA* (*BRCA*-deficient tumors) การขาดยีน *BRCA-1* นำมาซึ่งการควบคุม

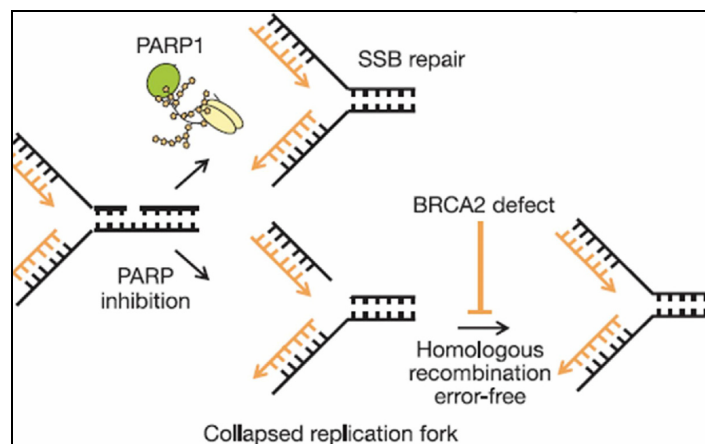
ที่ผิดปกติของกลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ทำให้เซลล์มะเร็งมีความไวต่อเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ เช่น เคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ การยับยั้งเอนไซม์ (PARPi) เป็นแนวทางการรักษาใหม่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องท้องหรือมะเร็งเต้านมที่ไม่พบการทำงานของยีน *BRCA* โดย PARP มีบทบาทสำคัญในการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาดของสายใดสายหนึ่งของดีเอ็นเอ ในภาวะปกติสายที่ขาดของดีเอ็นเอที่ไม่ได้รับการซ่อมแซม ก่อนการจำลองตัวของดีเอ็นเอจะกลายเป็นสายทั้งสองของดีเอ็นเอขาด ซึ่งจะถูกรักษาโดยการการทำงานของยีน *BRCA* ที่ปกติ อย่างไรก็ตาม ในเซลล์ที่ยีน *BRCA* ไม่ทำงานหรือหายไป สายทั้งสองของดีเอ็นเอขาดที่ไม่ได้รับการซ่อมแซมก่อให้เกิดความไม่เสถียรเสถียรของจีโนมและก่อให้เกิดการตายของเซลล์ (รูปที่ 6)

ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญ ได้แก่ iniparib และ olaparib สำหรับ iniparib (4-iodo-3-nitrobenzamide) เป็นยาที่ยับยั้ง PARP แบบถาวร (irreversible) มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของตัวรับสัญญาณแบบ triple negative เปรียบเทียบการรักษาด้วยเคมีบำบัดสองขนานระหว่าง gemcitabine และ carboplatin ร่วมกับ iniparib กับเคมีบำบัด พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ iniparib มีอัตราของประโยชน์ที่ได้รับทางคลินิก (clinical benefit rate) ที่มากกว่า (ร้อยละ 55.7 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 33.9 โดยที่ค่า $p=0.015$) อัตราการตอบสนองโดยรวมมากกว่า (ร้อยละ 52.5 เปรียบเทียบกับ 32.5 โดยที่ค่า $p=0.023$) ระยะเวลาที่โรคไม่เป็นมากขึ้นมากกว่า (5.9 เดือน เปรียบเทียบกับ 3.6 เดือน โดยที่ค่า $p=0.012$) และระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยรวมมากกว่า (12.3 เดือน เปรียบเทียบกับ 7.7 เดือน โดยที่ค่า $p=0.014$) กลุ่มที่ไม่ได้รับ²⁴ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของ iniparib ในการศึกษาครั้งที่ 3 กลับพบว่าผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ไม่ว่าจะเป็นอัตราการตอบสนองโดยรวม (ร้อยละ 34 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 30) ระยะเวลาที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (5.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 4.1 เดือน โดยที่ค่า $p=0.027$ ซึ่งสูงกว่าที่ผู้วิจัยตั้งไว้คือ 0.01) และระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยรวม

(11.8 เดือน เปรียบเทียบกับ 11.1 เดือน โดยมีค่า $p=0.28$)²⁵ สำหรับข้อมูล olaparib มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA-1* และ *BRCA-2* โดยบริหารยาแบบรับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม วันละสองเวลา พบว่า มีอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 33 และมีผู้ป่วย 2 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete responses)²⁶ นอกจากนี้ ได้มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ที่มีการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคมะเร็งใน 12 เดือนหลังจากได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร platinum เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาด้วย olaparib โดยบริหารยาแบบรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองเวลา และขนาด 400 มิลลิกรัม วันละสองเวลา กับเคมีบำบัด pegylated liposomal doxorubicin (PLD) พบว่า ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลามิถุนฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้นทั้งสามกลุ่ม (6.5 เปรียบเทียบกับ 8.8 และ 7.1 เดือน ในผู้ป่วยกลุ่ม 200 มิลลิกรัม 400 มิลลิกรัม และ PLD ตามลำดับ) รวมทั้งระยะเวลามิถุนฐานของการรอดชีวิตโดยรวมด้วย²⁷ สำหรับผล

การศึกษาของ olaparib ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *BRCA-1* หรือ *BRCA-2* ให้การรักษาด้วยยา olaparib โดยบริหารยาแบบรับประทานขนาด 100 มิลลิกรัม 2 เวลาต่อวัน หรือ 400 มิลลิกรัม 2 เวลาต่อวัน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อนประมาณ 3 สูตร พบอัตราการตอบสนองโดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยา ขนาด 400 มิลลิกรัม ร้อยละ 41 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 100 มิลลิกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 22²⁸ สำหรับการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิด triple negative โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับเคมีบำบัด หรือ เคยได้รับเคมีบำบัด ไม่เกิน 1 สูตร ให้การรักษาด้วย olaparib โดยบริหารยาแบบรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองเวลา ร่วมกับเคมีบำบัด paclitaxel พบอัตราการตอบสนองแบบบางส่วน (partial response) สูงถึงร้อยละ 53²⁷

ดังนั้น พบว่าย่ายับยั้งการทำงานของ PARP มีผลการศึกษาที่ดีในมะเร็งที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* แต่อย่างไรก็ตาม ควรต้องรอผลการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับยาดังกล่าว



ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง การซ่อมแซมแบบ homologous recombination ยีน *BRCA* และ *PARP* (คัดลอกจาก <http://prescottgenetics10.wikispaces.com/Functioning+of+BRCA+gene>)

คำอธิบาย การซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่ขาด (DNA strand break repair) เมื่อมีการขาดของสายใดสายหนึ่งของดีเอ็นเอ (single-strand break) เซลล์จะมีการซ่อมแซมโดยอาศัย *PARP* หากดีเอ็นเอที่เสียหายไม่ได้รับการซ่อมแซมก่อน replication ก็จะทำให้เกิดสายทั้งสองของดีเอ็นเอขาด (double-strand break) ซึ่งเซลล์มีการซ่อมแซมด้วย *BRCA* ในผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานหรือขาดหายไปของยีน *BRCA* ไม่สามารถซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาดด้วย Homologous recombination ดังนั้น หากผู้ป่วยดังกล่าวได้รับเคมีบำบัดที่ก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็ง และยับยั้ง *PARP* จึงทำให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด

ยายับยั้งเอนไซม์ MGMT กับผลการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

Lomeguatrib [6-(4-bromo-2-thienyl) methoxy purin-2-amine] เป็นยาต้านทานที่มีโครงสร้างคล้ายซับสเตรท (pseudosubstrate) ของเอนไซม์ MGMT กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ทำให้เอนไซม์ MGMT ไม่ทำงาน ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตอบสนองต่อเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating มากขึ้น ผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนัง melanoma ระยะแพร่กระจายเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพระหว่างการรักษาสองขนานระหว่าง lomeguatrib และเคมีบำบัด temozolamide กับเคมีบำบัด temozolamide เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวม (ร้อยละ 13.5 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 17.3) และระยะเวลาพื้นฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (65.5 วัน เปรียบเทียบกับ 68 วัน) ซึ่งผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสองขนานไม่ได้ดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด temozolamide อย่างเดียว²⁹ เช่นเดียวกับผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย³⁰ ที่ให้การรักษาด้วยยาสองขนาน คือ lomeguatrib และ temozolamide ที่มีระยะเวลาพื้นฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้นเพียง 50 วัน

o-6-benzylguanine (O6BG) เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MGMT คล้ายกับ lomeguatrib ผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิด gliomas ที่กลับมาเป็นซ้ำซึ่งประกอบด้วย glioblastoma multiforme และ anaplastic gliomas หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด temozolamide ขนานเดียว พบว่า มีอัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 9 ระยะเวลาพื้นฐานของการรอดชีวิตโดยรวม 24.7 สัปดาห์ และระยะเวลาพื้นฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น 7.9 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงคือ กดไขกระดูกพบได้สูงถึงร้อยละ 48³¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของยาทั้งสองขนานในผู้ป่วยเด็กที่มีเนื้องอกสมองชนิด high grade gliomas และ brain stem gliomas ที่กลับมาเป็นซ้ำหรือเคยได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาหรือเคมีบำบัด temozolamide พบอัตราการตอบสนองโดยรวมในผู้ป่วย high grade gliomas ร้อยละ 4 และ ไม่พบการตอบสนองเลยในผู้ป่วย brain stem gliomas³²

Decitabine กับ Epigenetics ของ Mismatch Repair Gene

Decitabine เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของปฏิกิริยา methylation ของดีเอ็นเอ โดยยาเข้าไปภายในโครงสร้างของดีเอ็นเอและยับยั้งเอนไซม์ DNA methyltransferase (DNMT) นอกจากนั้น พบว่า decitabine ทำให้ยีนที่ซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิดที่ไม่ทำหน้าที่ เนื่องจากเกิดปฏิกิริยา methylation กลับมาทำหน้าที่ได้ใหม่ โดยเฉพาะยีน *MLH1* ซึ่งหากไม่มีการทำหน้าที่ของยีนจะทำให้เซลล์สูญเสียความสามารถในตรวจพบความผิดปกติที่เกิดจากผลของยาเคมีบำบัด ส่งผลให้เซลล์ไม่เกิดอะพอโทซิสและดื้อต่อเคมีบำบัด ได้แก่ busulfan, platinum, thioguanine, etoposide และ doxorubicin ปัจจุบัน decitabine มีบทบาทในการรักษาผู้ป่วย myelodysplastic syndrome (MDS) เนื่องจากสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมได้อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการรักษาของมะเร็งอื่นๆ ยังไม่ดีมาก³³ ดังผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งช่องคลอดที่กลับมาเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย โดยให้การรักษาสองขนานระหว่างเคมีบำบัด cisplatin และ decitabine พบอัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 38 ระยะเวลาพื้นฐานของการรอดชีวิตโดยรวม 19 สัปดาห์และระยะเวลาพื้นฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น 16 สัปดาห์แต่อย่างไรก็ตาม พบว่ามีผลข้างเคียงคือ เม็ดเลือดขาวต่ำในอัตราที่สูงคือ ร้อยละ 68 และมีรายงานผู้ป่วย 1 รายที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ³⁴

พบว่า ผลการศึกษาส่วนใหญ่ของยายับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ยังเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ซึ่งมีการรายงานผลการรักษาที่ขึ้นหลังจากใช้ยากลุ่มดังกล่าวกับเคมีบำบัด ยกเว้น ในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ MGMT ดังนั้น ควรต้องรอผลการศึกษาที่ชัดเจนก่อนที่จะนำยาเหล่านี้มาใช้จริงในเวชปฏิบัติ

สรุป

ระบบการซ่อมแซมดีเอ็นเอ มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อทุกเซลล์เพื่อใช้ในการดำรงชีวิตต่อไปได้ แต่หากมีการทำงานของระบบนี้ไม่สมบูรณ์ อันเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนหรือการเปลี่ยนแปลงในระดับ epigenetic ก็สามารถเกิดมะเร็งได้ในที่สุด และสามารถที่จะถ่ายทอดทางพันธุกรรม

ได้ เช่น HNPCC จากการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่ม MMR และ hereditary breast and ovarian cancers จากการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* การแสดงออกของยีนเหล่านี้ในก้อนมะเร็งมีความสำคัญเป็นสารบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็งหลายๆ ชนิด ที่ใช้ในการพยากรณ์โรคและพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด ในปัจจุบันได้พยายามพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งแนวใหม่ด้วยยายับยั้งการซ่อมแซมดีเอ็นเอเพื่อส่งเสริมการออกฤทธิ์ของเคมีบำบัด ที่เรียกว่า synthetic lethality แต่อย่างไรก็ตาม ยาส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาควรต้องรอผลการศึกษาที่ชัดเจนก่อนนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

- ศศิธร คาคตสนิท, ชฎามาศ พินิจสุนทร, วัชรินทร์ ลอยลม, พวงรัตน์ ยวงนิชัย. ผลเสียต่อเซลล์เมื่อมีการปรับตัวที่ไม่สมดุลต่อภาวะเครียดที่เกิดกับยีนภายหลังกรดดีเอ็นเอและการอักเสบ. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2554; 26: 127-35.
- รุ่งลาวัลย์ ศิลากิจ, นิษณา นามวาท. พลาสมาไมโครอาร์เอ็นเอ: ตัวบ่งชี้ชีวภาพในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2555; 27: 310-6.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, Van den Bent MJ, Wick W, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010 ;6:39–51.
- Belanich M, Pastor M, Randall T, Guerra D, Kibitel J, Alas L, et al. Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine. *Cancer Res* 1996 ;56:783–8.
- Chinot OL, Barrié M, Fuentes S, Eudes N, Lancelot S, Metellus P, et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2007 ;25:1470–5.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009 ;10:459–66.
- Hoeijmakers JHJ. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009 ;361:1475–85.
- Altaha R, Liang X, Yu JJ, Reed E. Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med*. 2004 ;14:959–70.
- Breen D, Barlési F. The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 ;33:805–11.
- Hubner RA, Riley RD, Billingham LJ, Popat S. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) status and lung cancer outcomes: a meta-analysis of published studies and recommendations. *PLoS ONE* 2011;6:e25164.
- Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001 ;10:735–40.
- Lynch HT, Chapelle A de la. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999 ;36:801–18.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 ;58:5248–57.
- Kolodner RD, Tytell JD, Schmeits JL, Kane MF, Gupta RD, Weger J, et al. Germ-line msh6 Mutations in Colorectal Cancer Families. *Cancer Res* 1999 ;59:5068–74.
- Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, De la Chapelle A, Peltomäki P. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 2000 ;156:1773–9.
- Lin CC, Lai YL, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang S-H, et al. Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012 ;27:277–86.

17. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol* 2011;.
18. Veronesi A, De Giacomi C, Magri MD, Lombardi D, Zanetti M, Scuderi C, et al. Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. *BMC Cancer* 2005;5:70.
19. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ;28:375–9.
20. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000 ;283:2260–5.
21. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007 ;16:241–60.
22. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 ;8:562–94.
23. Balmaña J, Díez O, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol* 2009 ;20 Suppl 4:19–20.
24. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011 ;364:205–14.
25. (O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, Rugo HS, Miller K, Yardley DA, et al. (2011b) A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 29(Suppl.): abstract 1007.)
26. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010 ;376(9737):245–51.
27. Weil MK, Chen A. PARP Inhibitor Treatment in Ovarian and Breast Cancer. *Curr Probl Cancer* 2011;35:7–50.
28. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010 ;376(9737):235–44.
29. Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A, et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007 ;25:2540–5.
30. Khan OA, Ranson M, Michael M, Olver I, Levitt NC, Mortimer P, et al. A phase II trial of lomeguatrib and temozolomide in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008 ;98:1614–8.
31. Quinn JA, Jiang SX, Reardon DA, Desjardins A, Vredenburg JJ, Rich JN, et al. Phase II trial of temozolomide plus o6-benzylguanine in adults with recurrent, temozolomide-resistant malignant glioma. *J Clin Oncol* 2009 ;27:1262–7.
32. Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, McLendon RE, Poussaint TY, Wallace D, et al. A phase II study of O6-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Neurooncol* 2012 ;106:643–9.
33. De Vos D, Van Overveld W. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Hematol* 2005 ;84 Suppl 1:3–8.
34. Pohlmann P, DiLeone LP, Cancelli AI, Caldas APF, Dal Lago L, Campos O Jr, et al. Phase II trial of cisplatin plus decitabine, a new DNA hypomethylating agent, in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2002 ;25:496–501.