Chulalongkorn Medical Journal

Volume 44
Issue 11 *November 2000*

Article 8

11-1-2000

Cancer Genetics

T. Namkanisorn

N. Voravud

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

Namkanisorn, T. and Voravud, N. (2000) "Cancer Genetics," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 44: Iss. 11, Article 8.
DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.44.11.7
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol44/iss11/8

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

บทฟื้นฟูวิชาการ

พันธุศาสตร์โรคมะเร็ง

ธีรยุทธ นัมคณิสรณ์*
นรินทร์ วรวุฒิ*

Namkanisorn T, Voravud N. Cancer Genetics. Chula Med J 2000 Nov; 44(11): 873 - 86

The field of cancer genetics is rapidly expanding. Genetic susceptability to common epithelial and other cancers is increasingly recognised as a contributing factor in cancer development. The genetic basis of many cancers are well characterised, with many of the genes involved already indentified and the consequences of defective function elucidated. The relevance of such changes with regard to cancer risk, prognosis, early detection, differential diagnosis, targetting clinical surveillance, and potential interventions including chemoprevention, and the possible effect on response to treatment may have clinical implications in clinical oncology. For hematologic neoplasms, cytogenetic analysis now plays an integral role in the diagnostic work-up of patients. Despite recent technical improvements in cancer cytogenetics, solid tumors, on the contrary, are constituted only 27 % of the 22,000 neoplasms studied thus far. Although the information of cancer genetics in solid tumors is preliminary, it illustrates the important point that genetic aberrations may serve as disease markers in cancer diagnosis and management in the near future.

Key words: *Cancer genetics, Diagnosis, Prognosis, Prevention, Treatment.*

Reprint request : Namkanisorn T, Medical Oncology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 20, 2000.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เซลล์มะเร็งไม่ว่าจะเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือก้อนเนื้องอก (solid tumor) พบว่ามีโครโมโซมผิดปกติที่เกิดมาแบบเฉพาะกลุ่ม (clonal) และเกิดจากความผิดปกติในระดับพันธุกรรม การค้นพบความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้จะสามารถประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยแยกโรค การติดตามผู้ป่วยมะเร็ง การพยากรณ์โรค รวมทั้งการรักษาและการป้องกันโรค เช่น การพบความผิดปกติของโครโมโซมที่เปลี่ยนไปเมื่อโรครุนแรงมากขึ้น

ก้อนเนื้องอก (solid tumor) เป็นมะเร็งที่พบมากที่สุด แต่พบว่ามีเพียงร้อยละ 27 จาก 22,000 ชนิด ที่ทราบข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติทางโครโมโซมเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งมีข้อมูลมากกว่า [1]

ถึงแม้ว่าการศึกษาความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะเพิ่งเริ่มต้นจริงจังในระหว่างปี ค.ศ.1960s และปี ค.ศ.1970s พบว่ามีความผิดปกติของโครโมโซมถึงประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย แต่เมื่อมีการพัฒนาเทคนิคสามารถค้นพบความผิดปกติของโครโมโซมได้อย่างน้อยร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด เช่น Hodgkin's disease หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic lymphocytic leukemia (CLL) พบว่าส่วนใหญ่มี โครโมโซมปกติ แสดงว่าเซลล์มะเร็งในโรคเหล่านี้มี mitotic index ต่ำ การศึกษาจึงเกิดผลลบลวง (false negative) และตรวจไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมเซลล์มะเร็ง

การใช้เทคนิคใหม่ ๆ เช่น Fluorescence in situ hybridization (FISH) โดยใช้ DNA probe ที่เหมาะสมเพื่อศึกษาเซลล์ระยะ interphase โดยไม่ต้องเสียเวลาเพาะเลี้ยงเซลล์เพื่อเตรียมโครโมโซมที่จะศึกษาตามวิธีดั้งเดิมที่เคยทำอยู่ ทำให้สะดวกและประหยัดเวลามากขึ้น และป้องกันผลบวกและลบที่เกิดจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง[2] อย่างไรก็ตามถ้าบริเวณโครโมโซมที่ขาดหายไปมีขนาดเล็กมาก อาจต้องตรวจโดยวิธีอื่น ที่มีความไวในการตรวจเพิ่มขึ้น เช่น ตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ของตำแหน่ง short tandem repeats ที่อยู่ข้างตำแหน่งคู่ของโครโมโซมที่หายไป (loss of heterozygosity)

ผลทางพันธุกรรมของการเปลี่ยนแปลงโครโมโซม

การเปลี่ยนแปลงทางโครโมโซมอาจเกิดจากการสุ่ม (random) และการคัดเลือกเพื่อกำจัดโครโมโซมที่ไม่ให้ประโยชน์ การพบว่ามีความแตกต่างของความผิดปกติในมะเร็งแสดงถึงความไม่เสถียรของยีน (genetic instability) และผู้ศึกษาบางคนคิดว่ามีตำแหน่งที่เปราะของโครโมโซมที่ถูกเปลี่ยนแปลงทำให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ง่าย (chromosome fragile sites)[3]

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์มีการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมที่ตำแหน่งยีน *immunoglobulin (Ig)* ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดทีเซลล์มีการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมที่ตำแหน่งยีน *T-cell receptor*

ยีนที่อยู่ตรงตำแหน่งจุดแบ่งแยกของการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมยีนที่ผิดปกติในโรคมะเร็งสามารถแบ่งยีนเหล่านี้ตามหน้าที่ได้เป็น 5 ชนิด ดังนี้ (ดูตารางที่ 1)

1. Tyrosine or serine protein kinases
2. Cell surface receptors
3. Growth factors.
4. Inner mitochondrial membrane protein
5. Transcriptional regulating factors[4]

Transcription factors เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มต้น (initiation) ของ gene transcription ดังนี้

1. เลือกจับกับเป้าหมายลำดับจำเพาะของยีนที่ตำแหน่งส่วนที่ควบคุม (regulatory elements) ของยีน หรือจับกับโปรตีนอื่นในที่ตำแหน่งควบคุมยีน และมักจะทำหน้าที่แบบจำเพาะต่อเนื้อเยื่อ

2. เกี่ยวข้องกับการวิวัฒนาการและพัฒนา รวมทั้งการรักษาหน้าที่ของเซลล์ที่วิวัฒนาการแล้วกลไกของการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม (chromosomal translocations) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเซลล์ดังนี้

1. Fusion Protein ยีนจากแต่ละโครโมโซม มาเชื่อมกันเกิดยีนใหม่ (chimeric gene) สร้างโปรตีนที่เซลล์

ตารางที่ 1. การแบ่งชนิดของยีนที่เกิดจากการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม

ยีน	ตำแหน่ง	การสลับที่	ผลลัพธ์	โรคมะเร็ง
SRC FAMILY (TYR PROTEIN KINASES)				
ABL	9q34	t(9;22)	Fusion protein	CML/ALL
LCK	1p34	t(1,7)	Deregulated expression	T - ALL
SERINE PROTEIN KINASE				
BCR	22q11	t(9;22)	Fusion protein	CML/ALL
CELL SURFACE RECEPTOR				
TAN1	9q34	t(7;9)	Deregulated expressio	T - ALL
GROWTH FACTOR				
IL3	5q31	t(5;14)	Deregulated expressio	Pre - B - ALL
INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE PROTEIN				
BCL2	18q21	t(14;18)	Deregulated expression	NHL
TRANSCRIPTIONAL REGULATING FACTORS				
BCL3	19q13	t(14;19)	Deregulated expressio	B - CLL
LYT10	10q24	t(10;14)	Deregulated expression	B - NHL
PBX1	1q23	t(1;19)	Fusion protein	Pre - B - ALL
E2A	19p13	t(1;19)	Fusion protein	Pre - B - ALL
CAN	9q34	t(6;9)	Fusion protein	AML
HOX11	10q24	t(10;14)/t(7;10)	Deregulated expression	T - ALL
LYL1	19p13	t(7;19)	Deregulated expression	T - ALL
MYC	8q24	t(8;14)	Deregulated expression	B - ALL/T - ALL
PML	15q22	t(15;7)	Fusion protein	APL
RARA	17q12	t(15;7)	Fusion protein	APL
TAL1(SCL)	1p34	t(1;14)	Deregulated expression	T - ALL
TAL2	9q32	t(7;9)	Deregulated expression	T - ALL
RBTN1	11p15	t(11;14)	Deregulated expression	T - ALL
RBTN2	11p13	t(11;14)	Deregulated expression	T - ALL

ปกติ เปลี่ยนเซลล์ปกติเป็นเซลล์มะเร็ง[4] เช่น โปรตีน BCR/ABL จาก t (9; 12) ใน CML และ โปรตีน PML/RARA จาก t (15; 17) ใน AML (M3)

2. Deregulated Expression การสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมทำให้ยีนหนึ่งบนโครโมโซมสลับมาอยู่ใกล้ยีนที่โครโมโซมอื่น และมีผลควบคุมการทำหน้าที่ของยีนนั้น [4] เช่น

2.1 ยีนมะเร็ง *c-myc* จากโครโมโซมคู่ที่ 8 ย้ายมาอยู่ใต้การควบคุมของยีน *Ig H* บนโครโมโซม 14 ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของยีนเพิ่มขึ้น *c-myc* ทำให้เกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Burkitt's

2.2 การสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม (translocation) เป็นผลจากการกระตุ้นของยีนแบบ dominant

2.3 มะเร็งบางชนิด เช่น Retinoblastoma,

Wilms's tumor, และ มะเร็งลำไส้ใหญ่ เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ recessive จะพบในการกลายพันธุ์แบบเหล่านี้จะนำมาซึ่งการขาดผลิตภัณฑ์โปรตีนซึ่งยีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นยีนยับยั้ง (suppressor genes) ทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์

2.4 ลักษณะจำเพาะของยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) คือ การสูญเสียยีนอาจเกิด หายทั้งโครโมโซม หรือขาดหายบางส่วน หรือเกิดจากกลไกทางพันธุกรรม อื่น เช่น mitotic recombination (ดูตารางที่ 2)

การเรียกชื่อโครโมโซม (chromosome nomenclature)

การเปลี่ยนแปลงที่เข้าใจง่ายสุดคือ การเพิ่ม (+) หรือ การขาดหาย (-) ของโครโมโซมทั้งหมด, การแลกเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม (translocation) ซึ่งพบได้บ่อย การขาดหายไป (deletions) การเสีย DNA จากโครโมโซม และ การกลับส่วนของโครโมโซม (inversion) คือการที่โครโมโซมหนึ่งแตกเป็นสองชิ้น และ ส่วนกลางสลับขั้ว สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเซลล์ไขกระดูกจะผ่านกระบวนการโดยตรงหรือ หลังการเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture) 1-3 วัน [5] ส่วนต่อมน้ำเหลือง และ ก้อนเนื้องอกจะถูกย่อยออกเป็นสารละลาย และนำมาศึกษาทันทีหรือ เพาะเลี้ยงเซลล์ในระยะเวลาสั้น ๆ [6] และ เซลล์จะสัมผัสกับสารละลายเจือจาง, ตรึง และย้อมบนสไลด์

ตารางที่ 2. ยีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งทางพันธุกรรม

โรค	ยีน	ตำแหน่งบนโครโมโซม	โรคมะเร็ง
Basal cell nevus	*PTC*	9q22.3	Basal cell cancer, jaw cysts, medullobastoma
Familial breast/ovarian cancer	*BRCA1*	17q21	Breast, ovarian, colon, prostate cancer
Familial breast cancer	*BRCA2*	13q12-13	Breast cancer, male breast cancer
Familial melanoma	*p16*	9p21	Melanoma, pancreatic cancer
Familial polyposis coli	*APC*	5q21	Intestinal polyposis, colorectal cancer
Familial retinoblastoma	*RB*	13q24	Retinoblastoma, osteosarcoma
Familial Wilms' tumor	*WT1*	11p13	Wilms' tumor, WAGR*
Hereditary multiple exostoses	*EXT1*	11p11-13	Exostoses, chondrosarcoma
Li-Fraumeni	*p53*	17q13	Sarcomas, breast cancer
Neurofibromatosis-type 1	*NF1*	17q11.2	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, brain tumor
Neurofibromatosis-type 2	*NF2*	22q12	Acoustic neuroma, meningioma
Tuberous sclerosis	*TSC2*	16p13.3	Angiofibroma, renal angiomyolipoma
Von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25-26	Renal cell cancer, pheochromocytoma, Retinal angioma, hemangioblastoma

ก้อนเนื้องอก (SOLID TUMORS)

โครโมโซมที่พบว่าผิดปกติในก้อนเนื้องอก (solid tumor) มักจะซับซ้อนถึง แม้จะใช้มะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) ในการศึกษาก็ตาม อย่างไรก็ดีการศึกษาส่วนใหญ่มักทำในมะเร็งระยะที่เป็นมาก ซึ่งมักจะพบความผิดปกติเพิ่มเติมในขณะที่โรคมะเร็งกำเริบ[7-9] การแยกความแตกต่างระหว่างการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิกำเนิดเบื้องต้น และความผิดปกติที่สืบเนื่องต่อมาภายหลัง (secondary aberrations) มีความยุ่งยากกว่าในก้อนเนื้องอก (solid tumor) เมื่อเทียบกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว

แม้ว่าการเพิ่มการค้นพบความผิดปกติจะพบมากขึ้น ดังตารางที่ 3 จะมีส่วนน้อยที่พบลักษณะของความผิดปกติระดับอณู

ตารางที่ 3. ความผิดปกติจำเพาะทางพันธุกรรมของโรคมะเร็ง

ชนิดมะเร็ง	การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม
EPITHELIAL TUMORS	
Pleomorphic adenoma	Translocations of 12q13-15, t(3;8)(p21;q12)
Lung carcinoma	del(3) (p14-23)
Kidney carcinoma	del(3) (p14-23), t(3,5)(p13;q22)
Bladder carcinoma	i(5p), trisomy 7, monosomy 9
Wilms' tumor	del(11)(p13)
Ovarian carcinoma	add(19)(p13)
Prostate carcinoma	del(7) (q22), del(10) (q24)
MESENCHYMAL TUMORS	
Lipoma	Translocations of 12q13-15, ring chromosomes
Leiomyoma	Structural changes of 12q13-15, del(7) (q21q31), trisomy 12
Liposarcoma (myxoid)	t(12;16)(q13.3;p11.2)
Synovial sarcoma	t(X;18))(p11;q11)
Rhabdomyosarcoma	t(2;13) (q35-37;q14)
Malignant fibrous histiocytoma	add (19) (p13)
NEUROGENIC, NEUROECTODERMAL, AND GERM CELL TUMORS	
Meningioma	Monosomy 22, del(22)(q12-13)
Astrocytoma	del(9) (p13-24), dmin
Neuroblastoma	del(1)(32-36), hsr/dmin
Retinoblastoma	del(13)(q14), I(6)(p10)
Ewing's sarcoma, Askin tumor, Peripheral neuroepithelioma	t(11;22)(q24;q12)
Germ cell tumors	i(12)(p10)

I.Benign Tumors

1.1 Epithelial Neoplasms การศึกษา mixed tumors ของต่อมน้ำลาย (pleomorphic adenoma) [10] พบว่ามากกว่าร้อยละ 75 มีความผิดปกติของโครโมโซม 3p21, 8q12, and 12q13-15

พบว่า 3p21 จะอยู่ในตำแหน่งใกล้กับจุดแยกตัวในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก และมะเร็งไต ขณะที่จุดแยกตำแหน่ง 12q13-15 จะคาบเกี่ยวกับเนื้องอกมดลูกชนิด leiomyomas และ เนื้องอกไขมัน (lipogenic tumors) ทั้งชนิดไม่ร้ายแรง และร้ายแรง

1.2 Mesenchymal Neoplasms

Lipomas ส่วนใหญ่มีโครโมโซมผิดปกติ [11,12] และสามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ

1) reciprocal, translocations of 12q13-15

2) การเพิ่มจำนวนของโครโมโซมวงแหวนโดยมีโครโมโซมปกติ

3) ความผิดปกติอื่น ๆ

ความผิดปกติแบบเฉพาะกลุ่ม (clonal) สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 20 ในเนื้องอกมดลูกชนิด leiomyoma ได้แก่ t (12; 14)(q14-15; q23-24), del (7)(q21q31), + 12, และ ความผิดปกติของโครโมโซมที่ 6 (6p) [13]

1.3 Neurogenic Neoplasms

Meningiomas: เนื้องอกประสาทชนิดไม่ร้ายแรง (benign neurogenic tumors) มีลักษณะ monosomy 22 หรือ del (22q) เป็นข้อชี้แนะว่าการหายไปของยีนต้านมะเร็ง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม การขาดหายไปของ allele การศึกษาพบว่าอยู่ที่ตำแหน่ง 22q12-qter และยีนที่เกี่ยวข้องคือยีน *MN1*. [14]

II. Malignant tumors

2.1 ระบบทางเดินหายใจส่วนต้น (Upper Airways)

ลักษณะการเป็นซ้ำของมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma (SCC) ของศีรษะและคอ พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแบบ clonesที่ไม่เกี่ยวข้อง [15,16] โครโมโซมของมะเร็งศีรษะและคอ เป็น hyperdiploid จนถึงใกล้ tetraploid และพบจำนวนโครโมโซมผิดปกติ จะมีการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมที่ตำแหน่งส่วนกลาง (centromeric) ของโครโมโซม 1, 3, 8, 14, และ 15, นอกจากนี้ยังพบการขยายของยีน เช่น dmin และ hsr ของโครโมโซม 11 q 13

2.2 มะเร็งปอดและเยื่อหุ้มปอด

2.2.1)มะเร็งปอด เกือบทั้งหมดของมะเร็งปอดชนิด เซลล์เล็ก และส่วนใหญ่ของมะเร็งปอดชนิด non-small-cell, (NSCLCs) มี del (3p) และแบบแผนของโครโมโซมซับซ้อน

การจัดใหม่ของโครโมโซม (rearrangements of chromosomes) คู่ที่ 2, 5,8, 13,และ 17 พบได้บ่อยใน NSCLCs

การหายไปของโครโมโซมคู่ที่1p, 3p, 5q, 6q, 8p, 11p, 13q and 17p พบได้บ่อย

การหายไปของโครโมโซม Y และ การเพิ่มของโครโมโซม 7 (+7) ส่วนมากพบเป็นการเปลี่ยนแปลงในจำนวน ตำแหน่งที่โครโมโซมที่ 3 บริเวณแขนสั้น สองตำแหน่งคือ 3p14 และ 3p21 ประกอบด้วยยีนต้านมะเร็งและการกลายพันธ์ของยีน *RB1*(13q14) และ *TP53*(17q13)

การเปลี่ยนแปลงของยีน *FHIT* ที่ตำแหน่ง 3q 14 ก็พบในโรคมะเร็งทางเดินอาหารและมะเร็งปอด

2.2.2) มะเร็งเยื่อหุ้มปอด โครโมโซม ของ mesotheliomas จะซับซ้อน.[17] monosomy ของโครโมโซม 4 และ 22, polysomy ของโครโมโซม 5, 7, และ 20, และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างนำไปสู่การขาดหายของโครโมโซมคู่ที่ 3p (3p21)และ 9p (9p21-22) พบมากที่สุด

2.3 มะเร็งเต้านม

โครโมโซมผิดปกติทั้งแบบง่าย ๆ หรือซับซ้อนมีรายงานมากกว่า 400 ราย ความผิดปกติหลายชนิดเกิดแบบจำเพาะ, ทำให้เกิดการจัดใหม่ (rearrangements โดยเพิ่มของโครโมโซมคู่ที่ 1q, del (1q), del (3p) ร่วมกับหายไปของ 3p14, del (6q), hsr ของ 8p หรือ 8q

จำนวนโครโมโซมผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือ Trisomy ของโครโมโซมที่ 7, 8, 18 และ 20

การวิเคราะห์ทางอณูพบความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 17 ยีน *TP53* บนโครโมโซม 17p และ ยีน *BRCA1* บนโครโมโซม 17q, พบในมะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นเอง และมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดในครอบครัว

ความผิดปกติทางพันธุกรรมจากเซลล์เดียว สังเกตมากถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย เป็นไปได้ว่ามะเร็งเต้านมจะมีการเกิดเป็นหลายเซลล์

2.4 มะเร็งมดลูก

ลักษณะผิดปกติของมดลูกชนิด endometrial carcinomas จะมีเซลล์เดี่ยวแบบ diploid [18,19]

การเปลี่ยนแปลงที่พบได้บ่อยที่สุดคือ การได้รับยีนเพิ่มเติม ในตำแหน่งโครโมโซม 1q, การสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมที่ไม่ได้สมดุลย์ หรือการสร้าง isochromosome พบได้สามในสี่ของผู้ป่วย และ trisomy 10 ตามด้วยความผิดปกติของจำนวนโครโมโซม เช่น +2, +7, +12, และ -22

การศึกษาแยกกลุ่มทางพันธุกรรม พบว่าใน endometrial polyp จะมีการสลับเปลี่ยนระหว่างของโครโมโซมคู่ที่ 6 และ 12, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 6p21, และ 12q13-15.[18,19]

2.5 มะเร็งรังไข่

ส่วนใหญ่ของมะเร็งรังไข่ชนิด ovarian carcinomas มีโครโมโซมซับซ้อน [20,21] มีการสูญเสียของโครโมโซม X, 22,17, 13, 14, และ 8 การเพิ่มส่วนของโครโมโซม + 22 พบได้ไม่บ่อย

ประมาณ 50 % ของผู้ป่วยมีการสลับเปลี่ยนระหว่างของโครโมโซม 19

Well-differentiated carcinomas: มีแบบแผนของโครโมโซมไม่ซับซ้อน โดยบางครั้งพบร่วมกับโครโมโซม +12 ที่เป็นความผิดปกติอย่างเดียว โดยที่โครโมโซม +12 เป็นลักษณะของเนื้องอกรังไข่ชนิดไม่ร้ายแรง

การเปลี่ยนแปลง i (12p) พบได้บ่อยในมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumor แต่พบน้อยลงในมะเร็งอัณฑะชนิด germ cell tumor

2.6 มะเร็งต่อมลูกหมาก

Adenocarcinomas ส่วนใหญ่มีโครโมโซมปกติ [22,23] และส่วนน้อยมีความผิดปกติเฉพาะกลุ่ม (clone) โครโมโซม -y และ +7 ความผิดปกติอย่างอื่น ได้แก่ การสลับเปลี่ยนระหว่างของโครโมโซมคู่ที่ 1 หรือ 7q (ที่จำเพาะเป็นการขาดหาย), การหายของโครโมโซมคู่ที่ 8p และการขาดหายของ 10q

2.7 มะเร็งอัณฑะ

Germ cell tumor จะมีโครโมโซม i(12)(p10) [24,25] ความผิดปกติอย่างอื่น ได้แก่ การขาดหายของโครโมโซม 11, 13, 18 และ Y และพบว่า i (12p) พบได้บ่อยในมะเร็งอัณฑะมากกว่ามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumors

2.8 มะเร็งลำไส้ใหญ่

ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีโครโมโซมเป็นแบบ hypotri-ploid-hypotetraploid และส่วนใหญ่เป็น unidentified marker chromosomes.[26,27] พบมีการเปลี่ยนแปลงบ่อย ๆ ของ i (8q), 13q, 17 q, และ 1q, หรือ del (1)(p22) ความผิดปกติของจำนวนโครโมโซมที่พบมากสุดคือ การเพิ่มของโครโมโซม 7 13 และ X, การขาดหายไปของ Y, 18 , 14, 21, 4, 8 และ 15 การสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมทำให้เกิดการเพิ่มส่วนของโครโมโซมคู่ที่ 8q, 13q, 17q, และ 1q หรือการขาดหายไปของ 1p 8p 13p and 17p

และการศึกษาอณูพันธุศาสตร์ พบว่ามีการกลายพันธุ์หลายแบบ ในการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง Kinzler และคณะได้พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับหลายยีนในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ

1. *APC* บนโครโมโซมคู่ที่ 5
2. *KRAS*บนโครโมโซมคู่ที่ 12
3. *TP53* บนโครโมโซมคู่ที่ 17
4. *DCC* บนโครโมโซมคู่ที่ 18.

2.9 มะเร็งไต

มะเร็งไตมีความผิดปกติโครโมโซม โดยมีการขาดหายของ 3p,[28,29] ที่เหลือเป็น i(5) (p10) del(6q) และ +5, +7, -8, -9, +10, -Y

Nephroblastoma หรือ Wilms' tumor มีการสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 16

Ewing's sarcoma พบแบบ der (16) t (1; 16)(q10-21;q10-13)

มะเร็งบางชนิดมีการขาดหายของโครโมโซม 11p 13 ที่ตำแหน่งของยีน *WT1* ทำให้เกิดโรค Aniridia-Wilms' tumor syndrome

2.10 มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

Transitional cell carcinomas มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 11 พบประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด[30] โครโมโซมคู่ที่ 1 มีทั้งการขาดหายและการเพิ่มเท่าตัวของแขนยาวและแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 1q23-32 ความสำคัญทางชีววิทยาของการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ทราบแน่

ความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ i(5) (p10) +7, -9 และ del (10q) เป็นความผิดปกติหลักและดังนั้นจึงอาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรค

2.11 มะเร็งผิวหนัง

มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinomas และ basal cell carcinomas มีความผิดปกติเฉพาะกลุ่มหลายชนิด ความหลากหลายของโครโมโซมที่ผิดปกติ ทำให้บอกได้ว่ามะเร็งนี้น่าจะเป็นเซลล์มะเร็งหลายเซลล์มากกว่าเซลล์เดียว[31,32]

Malignant melanomas มักจะมีโครโมโซมซับซ้อนและเกี่ยวข้องแบบไม่เฉพาะของโครโมโซม 1, 6, 7, 9 และ 10[33,34] ความผิดปกติของโครโมโซม 1 สังเกตได้ประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม โดยเฉพาะ 1p13 หรือ 1p22 ร้อยละ 30 มี +7 หรือ –10 และร้อยละ 80 มี del (6q)

ที่สำคัญคือโครโมโซมตำแหน่ง 6q ในการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมามีการค้นพบว่าเมื่อนำโครโมโซม 6 ปกติไปใส่ในเซลล์มะเร็งเมลาโนมาสามารถทำให้กลายเป็น phenotype ที่ไม่ใช่มะเร็งได้[35]

Monosomy 9 และการขาดหายของโครโมโซม 9p21-22 ก็พบได้บ่อย[34]

2.12 มะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่ออ่อน

t (12; 16)(q13; p11) เป็นลักษณะของ myxoid liposarcomas.[36] ไม่มีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 12 และ 16 ใน malignant lipogenic tumors

ยีน *CHOP* ที่อยู่บน 12q13 จะทำหน้าที่ยับยั้งการ transcription

ยีน *FUS* ที่อยู่บน 16p11 ซึ่งมี transcription factor และมี fusion protein เกิดขึ้น

Lipomas ส่วนใหญ่มี 12q13 โดยเฉพาะ t (3; 12) แต่จะไม่พบว่ามีความผิดปกติของโครโมโซม 16

Bands 12q13-15 มี loci ของการวิวัฒนาการของเซลล์ไขมัน เมื่อมีการเปลี่ยนแปลง เช่น t (12,16) ที่พบใน Myxoid liposarcomas จะเกิดเป็น benign lipogenic tumors.

Synovial sarcomas พบว่าทุกรายมี t (X; 18) (p11; q11) [37] ซึ่งถือว่า t (X; 18) เป็นการเปลี่ยนแปลงอันแรกที่เกี่ยวข้องกับโครโมโซมเพศ ซึ่งเกิดจากการรวมกันระหว่างยีน *SSX* บน Xp และยีน *SYT* บนโครโมโซม 18 และเชื่อว่าทำให้เกิด fusion transcription factor.

Rhabdomyosarcomas พบว่าส่วนมากมี reciprocal t (2; 13)(q35-37: q14) โดยมักจะพบใน alveolar type แต่ก็พบได้ใน undifferentiated และ แบบ embryonal.[38]

Ewing's sarcoma พบ t(11;22)(q24;q12)[39] การเคลื่อนสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซมอาจพบได้ใน peripheral neuroepithelioma, Askin's tumor และ eshtesioneuroblastoma จากความผิดปกติของโครโมโซมดังกล่าวทำให้เกิด chimeric transcription factor ซึ่งมี transactivation domain ของยีน *EWS* (11q24)

Malignant fibrous histiocytomas มีการจัดใหม่ของโครโมโซมคู่ที่19p13 โดยมีการเพิ่มขึ้นของโครโมโซมซึ่งยังไม่ทราบว่ามาจากไหน

โครโมโซมวงแหวนที่เพิ่มขึ้น (Supernumerary ring chromosomes) พบใน low-malignant fibrous histiocytoma และ dermatofibrosarcoma protuberans และโรคหลังยังสามารถพบความผิดปกติของโครโมโซมเป็น t (17;22) (q22;q13)

2.13 มะเร็งระบบประสาท

Astrocytomas พบการขาดหายของโครโมโซมคู่ที่ 10, 22 และโครโมโซม Y และเพิ่มของโครโมโซมคู่

ที่ 7[40-42] โครงสร้างที่เปลี่ยนมักจะเป็นที่ 1p, 1q, 6q, 9p และ 19q และมักจะเป็นการขาดหายไปของโครโมโซม Double-minute chromosomes มักพบได้บ่อยในโรค oligodendroqliomas ซึ่งจะคล้ายกับมะเร็งชนิด low-grade astrocytomas และมีโครโมโซมที่ไม่ซับซ้อน

Ependymoma จะมีการเปลี่ยนแปลงโครโมโซมหลายแบบ เช่น +7, +12, -17 และ –22.

Primitive neuroectodermal tumors (medulloblastomas) จะมีโครโมโซม i(17) (q10) และบางครั้งมี t (11;22) (q24;q12) ซึ่งพบใน Ewing's sarcoma นอกจากนี้ยังพบ –x, -y, del(6q), +7, -10, -17, -22 และ dmin.

Neuroblastomas จะมีความผิดปกติจะเป็นการขาดหายของโครโมโซมและส่วนปลาย 1p[43,44] 1p36 จะหายไปทุกราย[44] และนอกจากนี้พบว่าสองในสามของผู้ป่วย มี hsr และ dmin ซึ่งจะพบในมะเร็งระยะเป็นมาก และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์มะเร็งที่เพาะเลี้ยงพบว่ามีการเพิ่มปริมาณของยีนมะเร็ง *MYCN*

Retinoblastoma จัดเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกิดไม่ใช่แบบถ่ายทอดในครอบครัว ร้อยละ 33 จะพบว่ามี i(6p) ร้อยละ 20 จะมี Monosomy 13 or del (13q)

ดังนั้นการขาดหายของโครโมโซม จะพบได้ไม่บ่อยใน hemizygosity หรือ homozyosity ที่ retinoblastoma locus (*RB1*) ใน 13q14[45]

Retinoblastoma เป็น paradigm สำหรับ Knudson's two-hit model อธิบายว่าทำไมมะเร็งที่ถ่ายทอดแบบ Autosomal dominant ที่ระดับของ organism อาจจะเป็น autosomal recessive ที่ระดับเซลล์เป้าหมายทั้งสอง alleles ของยีน *RB1* ที่ตำแหน่ง 13q14 ต้องถูกยับยั้งก่อนที่เซลจะกลายเป็นมะเร็ง ผู้ป่วย retinoblastoma ในครอบครัวซึ่งมักเป็นในอายุน้อย และเป็นทั้งสองข้าง จะมีหนึ่ง allele ที่ถูกยับยั้ง ใน germ line และอีกหนึ่ง allele จะเป็นการขาดหายไปของโครโมโซม 13q ในเวลาต่อมา ส่วน retinoblastoma เกิดขึ้นเองโดยไม่มีประวัติครอบครัวเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของทั้งสอง alleles ของยีน RB โดยที่ไม่มี germ line predisposing

ความสำคัญทางคลินิคของความผิดปกติของโครโมโซมของโรคมะเร็ง

1. การวินิจฉัยโรค

สำหรับโรคมะเร็งของระบบโลหิต การศึกษาทางพันธุกรรมจะมีบทบาทในการวินิจฉัยโรคโดยการตรวจเม็ดเลือด,ไขกระดูก หรือต่อมน้ำเหลือง เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคว่าเป็นมะเร็งจริง บอกชนิดของโรคมะเร็ง และให้ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค การวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้อาจได้ผลยากหรือลบจาง โดยเฉพาะโครโมโซม –x, -y และ +7 ในเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่มะเร็งที่เกิดจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ระยะสั้นที่ได้จากผู้ป่วยในหลอดทดลอง และถ้าพบความผิดปกติของโครโมโซมแบบเฉพาะกลุ่ม ชี้บ่งว่าชิ้นเนื้อที่ตรวจเป็นโรคมะเร็ง ตัวอย่างเช่นการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมอาจจะมีประโยชน์ในการบอกพยาธิสภาพของเหลว ในร่างกายที่เกิดขึ้นที่ไม่สามารถวินัจฉัยได้ว่าเป็นอะไร เพื่อบอกว่าอาจเป็นมะเร็งได้จากการตรวจทางพันธุกรรม

2. การวินิจฉัยแยกโรค

ในบางกรณีถ้าพบลักษณะที่จำเพาะกับโรคมะเร็งบางชนิด สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคได้ เช่น t (11; 12) พบใน Ewing's sarcoma, t (2;13) พบใน rhabdomyosarcomas, t (x;18) พบใน synovial sarcoma และ t (12;16) พบใน myxoid sarcoma.

กรณีของเด็กที่พบพยาธิสภาพแบบ round cell tumors การตรวจทางพันธุกรรมจะช่วยแยกโรคได้ เพราะ Ewing's sarcoma, neuroblastomas, rhabdomyosarcomas และ NHL มีลักษณะทางโครโมโซมที่แตกต่างกัน และสามารถช่วยในการเลือกวิธีการรักษาให้ตรงกับโรคที่เป็นได้ [46]

การตรวจทางพันธุกรรมอาจตรวจชิ้นเนื้อที่ได้จาก fine needle aspiration ได้

3. การพยากรณ์โรค

การตรวจโครโมโซมของโรคมะเร็งสามารถบอกการพยากรณ์โรคได้ เช่น

มะเร็งอัณฑะชนิด germ cell tumor อัตราเสี่ยงต่อการล้มเหลวของการรักษาขึ้นอยู่กับความผิดปกติของ

โครโมโซม i(12)(p10)[24]

มะเร็งต่อมลูกหมาก มีความผิดปกติแบบเฉพาะกลุ่ม (clonal) พบบ่อยในมะเร็งที่มีพยาธิสภาพ poorly differentiated carcinomas และมีอัตราการรอดชีวิตสั้นและการพยากรณ์โรคไม่ดี [22]

มะเร็งสมองในเด็ก medulloblastomas ถ้ามีการสูญเสียของโครโมโซม 17p จะมี การพยากรณ์โรคที่เลว

ในปี ค.ศ.1986, Sandberg และคณะ พบว่า bladder tumor [30] ชนิด non-invasive grades I และ II จะมีแบบแผนของโครโมโซมเป็น near-diploid จะพบมีความผิดปกติทางโครโมโซมน้อยกว่า grade III ซึ่งโรครุนแรงกว่า การพบว่ามี cytogenetic marker จะเป็นการพยากรณ์โรค พบว่าโรคจะเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเทียบร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติทางโครโมโซม

Brodeur และคณะได้ศึกษาทาง พันธุศาสตร์และแบ่งมะเร็งชนิด nephroblastoma ออกเป็น 3 กลุ่ม [43] ดังนี้

กลุ่มแรกมีพยากรณ์โรคที่ดีพบมี hyperdiploid หรือ near-triploid chromosome number โดยไม่มี del (1p), hsrs หรือ dmins ซึ่งแสดงถึงการเพิ่มของยีน N-myc

กลุ่มที่สองมีการพยากรณ์ดีปานกลาง พบมี near-diploid หรือ tetraploid numbers โดยไม่มี del(1p) หรือ N-myc amplification ซึ่งผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่มากกว่า 1 ปี และมี advanced diseases

กลุ่มที่สามมีการพยากรณ์โรคไม่ดีพบมี near-diploid หรือ tetraploid ร่วมกับ del (1p) และมี N-myc [43]

ในปี ค.ศ.1990, Trent และคณะ ได้ศึกษาทางพันธุกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา 62 ราย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม 7 และ 11 และจะมีอัตราการรอดชีวิต สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติดังกล่าว[47] Rydholm และคณะ เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและพยาธิสภาพของผู้ป่วย 7 ราย malignant fibrous histiocytoma พบโครโมโซม 19p+ และ 13 ราย ไม่มี 19p+ [48] หลังจากติดตามไป 18 เดือน พบว่า 8 ใน 9 ที่มี 19p+ พบว่ามีการแพร่กระจาย และการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ หรือทั้งสอง และที่พบผู้ป่วย 4 ใน13 ที่ไม่มีโครโมโซม 19 p+ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี supernumerary ring markers จะลดความเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำ

ต่อมาในปี ค.ศ.1992, Pejovic และคณะ ได้ประเมินผู้ป่วย 88 รายที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งรังไข่ และพบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซมมักพบในระยะที่เป็นมาก และมีโอกาสที่จะมีรอยโรคเหลืออยู่หลังการผ่าตัด ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการรักษาสูงขึ้น [49]

ถึงแม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรมและข้อมูลทางคลินิคของผู้ป่วยมะเร็งชนิด ก้อนเนื้องอก (solid tumor) ยังมีไม่มากเท่ากับผู้ป่วยมะเร็งของระบบโลหิตวิทยา ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมอาจใช้เป็นเครื่องหมายตรวจสอบโรคมะเร็งได้ เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติกับข้อมูลอื่น ๆ ทางคลีนิค ความสัมพันธ์ที่พบอาจนำไปสู่การวินิจฉัยโรคการพยากรณ์โรค และการรักษาโรคที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

Glossary

centromere จุดของโครโมโซมซึ่งเป็นที่จับของ spindle fiber ตำแหน่งของ centromere จะบ่งบอกว่าเป็น metacentric (เป็นรูปตัว X เช่น โครโมโซม 1, 3, 16, 19, 20) หรือ acrocentric (เป็นรูปตัววายหัวกลับ เช่น โครโมโซม 13 ถึง 15, 21, 22, Y)

clone (ความผิดปกติเฉพาะกลุ่ม) เซลล์สองเซลล์หรือมากกว่าที่เหมือนกัน อาจมีจำนวนโครโมโซมเพิ่มขึ้นหรือขาดหายไป

deletion ส่วนของโครโมโซมที่ขาดหายไปจากผลของการแยกของโครโมโซมสองที่

diploid โครโมโซมปกติทั้งจำนวนและส่วนประกอบ

haploid จำนวนโครโมโซมครึ่งหนึ่งของปกติ เช่น 23 โครโมโซม

hyperdiploid โครโมโซมที่เพิ่มขึ้น โดยมีจำนวนโครโมโซม 47 หรือมากกว่า

hypodiploid การขาดหายของโครโมโซม โดยมีจำนวนโครโมโซม 45 หรือน้อยกว่า inversion มีการ

แยกของสายโครโมโซมสองแห่ง และมีการหมุนของสายโครโมโซม ถ้าทั้งสองแห่งของการแยกโครโมโซมอยู่ด้านเดียวกันของ centromere จะเรียกว่า paracentric inversion ถ้าทั้งสองแห่งของการแยกโครโมโซมอยู่ด้านตรงกันข้างของ centromere จะเรียกว่า pericentric inversion

isochromosome โครโมโซมซึ่งมีลักษณะเหมือนกันสองชุดอยู่ที่แขนของโครโมโซมข้างเดียวกัน และมีการขาดหายไปของแขนโครโมโซมอีกข้างไป เช่น isochromosome 17(I (17)(q 10)) ประกอบด้วยสองชุดของโครโมโซมอยู่ด้วยกันแยกโดย centromere โดยมีการขาดหายไปของโครโมโซมแขนสั้น

karyotype (แบบแผนโครโมโซม) การจัดแยกโครโมโซมโดยโครโมโซมที่ใหญ่ที่สุดจะอยู่ลำดับแรก และโครโมโซมที่เล็กที่สุดจะอยู่ลำดับสุดท้าย เช่น โครโมโซมปกติของเพศหญิง จะมีโครโมโซมเป็น 46,XX โครโมโซมของเพศชายเป็น 46,XY

translocation (การสลับเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม) การแยกอย่างน้อยสองโครโมโซมแล้วมีการแลกเปลี่ยนโครโมโซมโดยไม่มีการสูญหายของโครโมโซม

อ้างอิง

1. Mitelman F. Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer, 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1994.
2. Le Beau MM. Fluorescence in situ hybridization in cancer diagnosis. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Important Advances in Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 29
3. Le Beau MM. Chromosomal fragile sites and cancer-specific rearrangements. Blood 1986 Apr; 67(4): 849 - 58
4. Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. Nature 1994 Nov 10; 372(6502): 143 - 9
5. Le Beau MM. Cytogenetic analysis of hematologic malignant disease. In: Barch MA, ed. Association of Cytogenetics Technologists Technical Manual. New York: Raven Press, 1991: 395.
6. Mandahl N. Methods in solid tumor cytogenetics. In: Rooney DE, Czepulkowski BH, eds. Human Cytogenetics: a Practical Approach. Vol 2. Malignancy and Acquired Chromosome Abnormalities. เมือง IRL Press, 1991.
7. Heim S, Mitelman F. Cancer Cytogenetics, 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995.
8. Heim S, Mitelman F. Cytogenetics of Solid Tumors. Adv Histopathol 1995; 15: 37
9. Sandberg AA. The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia, 2nd ed. New York: Elsevier, 1990.
10. Sandros J, Stenman G, Mark J. Cytogenetic and molecular observations in human and experimental salivary gland tumors. Cancer Genet Cytogenet 1990 Feb; 44(2): 153 - 67
11. Mandahl N, Heim S, Arheden K, Rydholm A, Willen H, Mitelman F. Three major cytogenetic subgroups can be identified among chromosomally abnormal solitary lipomas. Hum Genet 1988 Jul; 79(3): 203 - 8
12. Sreekantaiah C, Leong SP, Karakousis CP, McGee DL, Rappaport WD, Villar HV, Neal D. Cytogenetic profile of 109 lipomas. Cancer Res 1991 Jan 1: 51(1) : 422 - 33
13. Pandis N, Heim S, Bardi G, Floderus UM, Willen H, Mandahl N. Chromosome analysis of 96 uterine leiomyomas. Cancer Genet Cytogenet 1991 Aug; 55(1): 11 - 8
14. Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjold M, Collins VP. Molecular genetic analysis of

chromosome 22 in 81 cases of meningioma. Cancer Res 1990 Sep 15; 50(18): 5863 - 7

15. Jin Y, Mertens F, Mandahl N, Heim S, Olegard C, Wennerberg J, Biorklund A. Chromosome abnormalities in eighty-three head and neck squamous cell carcinomas: influence of culture conditions on karyotypic pattern. Cancer Res 1993 May 1; 53(9): 2140 - 6
16. Van Dyke DL, Worsham MJ, Benninger MS, Drause CI, Baker SR, Wolf GT, Drumheller T. Recurrent cytogenetic abnormalities in squamous cell carcinomas of the head and neck region. Genes Chrom Cancer 1994 Mar; 9(3): 192 - 206
17. Hagemeijer A, Versnel MA, Van Drunen E, Moret M, Bouts MJ, van der Kwast TH. Cytogenetic analysis of malignant mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 1990 Jul 1; 47(1): 1 - 28
18. Bardi G, Pandis N, Schousboe K, Holund B, Heim S. Near-diploid karyotypes with recurrent chromosome abnormalities characterize early stage endometrial cancer. Cancer Genet Cytogenet 1995 Apr; 80(2): 110 - 4
19. Milatovich A, Heerema NA, Palmer CG. Cytogenetic studies of endometrial malignancies. Cancer Genet Cytogenet 1990 May; 46(1): 41 - 53
20. Jenkins RB, Bartelt D Jr, Stalboerger P, Persons D, Dahl RJ, Podratz K. Cytogenetic studies of epithelial ovarian carcinoma. Cancer Genet Cytogenet 1993 Nov; 71(1): 76 - 86
21. Pejovic T, Heim S, Mandahl N, Baldutorp B, Elmfors B, Floderus UM, Furgyik S. Chromosome aberrations in 35 primary ovarian carcinomas. Genes Chrom Cancer 1992 Jan; 4(1): 58 - 68
22. Brothman AR, Peehl DM, Patel AM, MacDonald GR, McNeal JE, Ladaga LE. Cytogenetic evaluation of 20 cultured primary prostatic tumors. Cancer Genet Cytogenet 1991 Aug; 55(1): 79 - 84
23. Lundgren R, Heim S, Mandahl N, Anderson H, Mitelman F. Chromosome abnormalities are associated with unfavorable outcome in prostatic cancer patients. J Urol 1992 Mar; 147(3 pt 2): 784 - 8
24. Chaganti RS, Rodriguez E, Bosl GJ. Cytogenetics of male germ cell tumors. Urol Clin North Am 1993 Feb; 20(1): 55 - 66
25. Geurts van Kessel A, Suijkerbuijk RG, Sinke RJ, Looijenga L, Oosterhmis JW. Molecular cytogenetics of human germ cell tumors: i(12p) and related chromosomal anormalies. Eur Urol 1993; 23(1): 23 - 9
26. Muleris M, Salmon RJ, Dutrillaux B. Cytogenetics of colorectal adenocarcinomas. Cancer Genet Cytogenet 1990 Jun; 46(2): 143 - 56
27. Bardi G, Sukhikh T, Pandis N, Fenger C, Kronborg O, Heim S. Karyotypic characterization of colorectal adenocarcinomas. Genes Chrom Cancer 1995 Feb; 12(2): 97 - 109
28. Dal Cin P, Li FP, Prout GR, Jr, Huben RP, Limon J, Ferti - Passantonopoulou A. Involvement of chromosomes 3 and 5 in renal cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet 1988; Oct 1; 35(1): 41 - 6
29. Kovacs G, Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. Cancer Res 1989; Feb 1; 49(3): 651 - 9
30. Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome

studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. J Urol 1994 Mar; 151(3): 545 - 60

31. Heim S, Mertens F, Jin YS, Mandahl N, Johansson B, Biorklund A, Wennerberg J. Diverse chromosome abnormalities in squamous cell carcinomas of the skin. Cancer Genet Cytogenet 1989; May; 39(1): 69 - 76
32. Mertens F, Heim S, Mandahl N, Johansson B, Mertens O, Persson B, Salemark L. Cytogenetic analysis of 33 basal cell carcinomas. Cancer Res 1991; Feb 1; 51(3): 954 - 7
33. Trent JM, Thompson FH, Meyskens FL Jr. Identification of a recurring site involving chromosome 6 in human malignant melanoma. Cancer Res 1989; Jan 15; 49(2): 420 - 3
34. Cowan JM, Francke U. Cytogenetic analysis in melanoma and nevi. In: Nathanson L, eds. Melanoma Research: Genetics, Growth Factors, Metastases and Antigens. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1991:3
35. Trent JM, Stanbridge EJ, McBride HL, Meese EU, Casey G, Araujo DE, Witkowski CM. Tumorigenicity in human melanoma cell lines controlled by introduction of human chromosome 6. Science 1990; Feb 2; 247 (4942): 568 - 71
36. Turc-Carel C, Limon J, Dal Cin P, Rao U, Karakousis C, Sandberg AA. Cytogenetic studies of adipose tissue tumors. II. Recurrent reciprocal translocation t(12;16)(q13;p11) in myxoid liposarcomas. Cancer Genet Cytogenet 1986; Dec; 23(4): 291 - 9
37. Turc-Carel C, Dal Cin P, Limon J, Rao U, Li FP, Corson JM, Zimmerman R, Parry DM. Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia: nonrandom translocation in synovial sarcoma. Proc Natl Acad Sci USA 1987 Apr; 84(7): 1981 - 5
38. Douglass EC, Valentine M, Etcubanas E, Parham D, Webber BL, Houghton PJ, Houghton JA. A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. Cytogenet Cell Genet 1987; 45(3-4): 148 - 55
39. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, Thiery JP, Olschwang S. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases and remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet 1988 Jun; 32(2): 229 - 38
40. Jenkins RB, Kimmel DW, Moertel CA, Schultz CG, Scheithauer BW, Kelly PJ. A cytogenetic study of 53 human gliomas. Cancer Genet Cytogenet 1989 Jun; 39(2): 253 - 79
41. Bigner SH, Mark J, Bigner DD. Cytogenetics of human brain tumors. Cancer Genet Cytogenet 1990 Jun 15; 47(2): 141 - 54
42. Neumann E, Kalousek DK, Norman MG, Steinbok P, Cochrane DD, Goddard K. Cytogenetic analysis of 109 pediatric central nervous system tumors. Cancer Genet Cytogenet 1993 Nov; 7(1): 40 - 9
43. Brodeur GM. Neuroblastoma: clinical significance of genetic abnormalities. Cancer Surv 1992; 9(4): 673 - 88
44. Weith A, Martinsson T, Cziepluch C, Bruderlein S, Amler LC, Berthold F, Schwab M. Neuroblastoma consensus deletion maps to

1p36.1-2. Genes Chrom Cancer 1989 Nov;1(2): 159-66

45. Squire J, Gallie BL, Phillips RA. A detailed analysis of chromosomal changes in heritable and non-heritable retinoblastoma. Hum Genet 1985; 70(4): 291-301

46. Fletcher JA, Kozakewich HP, Hoffer FA, Lage JM, Weidner N, Tepper R, Pinkus GS. Diagnostic relevance of clonal cytogenetic aberrations in malignant soft-tissue tumors. N Engl J Med 1991 Feb 14; 324(7): 436-42

47. Trent JM, Meyskens FL, Salmon SE, Ryschon K, Leong SP, Davis JR. Relation of cytogenetic abnormalities and clinical outcome in metastatic melanoma. N Engl J Med 1990 May 24; 322(21); 1508-11

48. Rydholm A, Mandahl N, Heim S, Kreicberge A, Willen H, Mitelman F. Malignant fibrous histiocytomas with a 19p+ marker chromosome have increased relapse rate. Genes Chrom Cancer 1990 Nov; 2(4): 296-9

49. Pejovic T, Himmelmann A, Heim S, Mandahl N, Floderus UM, Furgyik S, Elmfors B. Prognostic impact of chromosome aberrations in ovarian cancer. Br J Cancer 1992 Feb; 65(2): 282-6

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้จากการอ่านบทความเรื่อง **"พันธุศาสตร์โรคมะเร็ง"** โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ซองพร้อมซองเปล่าจ่าหน้าซองถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร
และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

คำถาม - คำตอบ

1. การเปลี่ยนแปลงยีนต่อไปนี้เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ **ยกเว้น**
   - ก. ยีน *c-myc*
   - ข. ยีน *APC*
   - ค. ยีน *K-ras*
   - ง. ยีน *DCC*
2. ความผิดปกติของโครโมโซม i(12)(p10) เกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดใด
   - ก. มะเร็งสมองในเด็ก
   - ข. มะเร็งเต้านม
   - ค. มะเร็งอัณฑะ
   - ง. มะเร็งลำไส้ใหญ่

สำหรับบทความเรื่อง **"พันธุศาสตร์โรคมะเร็ง"** จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 44 ฉบับที่ 11
เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2543

1. (ก) (ข) (ค) (ง)
2. (ก) (ข) (ค) (ง)
3. (ก) (ข) (ค) (ง)
4. (ก) (ข) (ค) (ง)
5. (ก) (ข) (ค) (ง)

3. ข้อใดต่อไปนี้มีการพยากรณ์โรค**ที่ดี**
   ก. มะเร็งต่อมลูกหมากที่มีพยาธิสภาพแบบ poorly differentiated carcinoma
   ข. มะเร็งสมองที่มีการสูญเสียโครโมโซม 17p
   ค. มะเร็งชนิด nephroblastoma ที่มี hyperdiploid chromosome number
   ง. มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมาที่มีการเปลี่ยนแปลงโครโมโซม 7 และ 11
4. Solid tumor ที่พบว่ามีความผิดปกติของโครโมโซมพบประมาณร้อยละเท่าใด
   ก. 17
   ข. 27
   ค. 37
   ง. 47
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ Li-Fraumeni Syndrome **ยกเว้น**
   ก. เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยีนต้านมะเร็ง *RB*
   ข. ความผิดปกติของโครโมโซมอยู่บน 17q13
   ค. สัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม
   ง. สัมพันธ์กับมะเร็ง sarcoma

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) **กรุณาส่งคำตอบ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330