

P53 และ c-erb B2 กับการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านม

สมบูรณ์ คีลาวัฒน์*

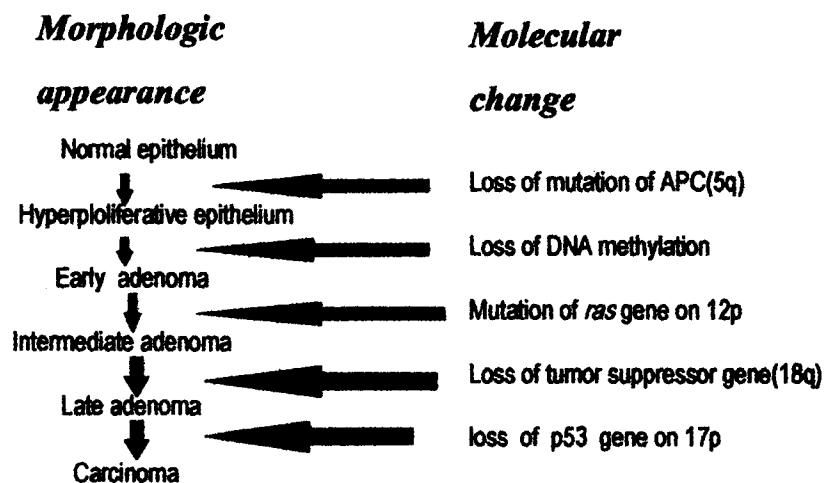
ในยุคก่อนที่เรื่องของ oncogenes และ antioncogenes จะเป็นที่รู้จัก ได้มีผู้อธิบายสาเหตุที่มะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้นตามอายุว่าเนื่องมาจากการที่เซลล์ปกติจะกลายเป็นมะเร็งได้นั้นต้องผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลงห้าถึงหกขั้นตอน การศึกษาในระดับยีนในยุคหลังพบว่ามะเร็งแต่ละชนิดที่เกิดในมนุษย์นั้นมักมีความผิดปกติของ oncogenes และ tumor-suppressor genes มากกว่าหนึ่งตำแหน่ง ซึ่งสนับสนุนแนวคิด multistep carcinogenesis ของการกำเนิดมะเร็ง⁽¹⁾

ตัวอย่างของ multistep carcinogenesis ที่มีการศึกษาและจะขอนำมายกตัวอย่างในที่นี้ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ซึ่งขบวนการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ปกติไปเป็นมะเร็งเริ่มตั้งแต่ normal epithelium เปลี่ยนไปเป็น hyperproliferative epithelium—early adenoma—intermediate adenoma—late adenoma—carcinoma

การเปลี่ยนแปลงในระดับยีนก็เริ่มจากการสูญเสียหน้าที่ของยีนที่เรียกว่า APC (Adenomatous polyposis coli) ที่โครโมโซม 5q ตามมาด้วยการผ่าเหล่าของยีน ras ที่ 12p แล้วจึงมีการสูญเสียหน้าที่ของ tumor suppressor gene (ยังไม่รู้ตำแหน่งแน่ชัด) ใน 18q และ p53 ในโครโมโซม 17p⁽¹⁾ ดังสรุปเป็นแผนภูมิไว้ดังนี้

ยีนที่เกี่ยวข้องในการกำเนิดมะเร็งเต้านมมีหลายชนิดเช่นกัน โดยมี p53 และ c-erb B2 รวมอยู่ด้วย

p53 เป็น tumor suppressor gene ซึ่งมีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซม 17p13.1 ในภาวะปกติยีนนี้จะทำหน้าที่ในการป้องกันมะเร็ง แต่เมื่อมีการสูญเสียหน้าที่การทำงานโดยมีการผ่าเหล่าเกิดขึ้นที่ยีนนี้ของทั้งสองโครโมโซมจะกลายเป็นปัจจัยเกื้อหนุนต่อการเกิดมะเร็งขึ้นมา การผ่าเหล่าที่เกิดในโครโมโซมข้างเดียวจะยังไม่พบความผิดปกติ เพราะยังมียีนอีกข้างหนึ่งทำหน้าที่ได้⁽¹⁾ ยีน p53 นี้จะสร้าง



*ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โปรตีน p 53 ขึ้นมา โดยในภาวะปกติโปรตีนที่สร้างขึ้นนี้จะสลายตัวง่าย แต่โปรตีนที่สร้างจากยีนที่ผ่าเหล่านี้อาจมีเสถียรภาพสูงกว่า ในเซลล์ปกติที่มียีน p 53 ที่ปกตินี้ ถ้าถูกนำไปย้อมหาโปรตีน p53 ด้วยวิธีทาง immunohistochemistry มักจะให้ผลลบ แต่ในเซลล์ที่มียีน p53 ที่ผ่าเหล่า การย้อมมักให้ผลบวก (p53 protein immunoreactivity) เนื่องจากโปรตีน p53 ซึ่งเกิดจากยีน p53 ที่ผิดปกตินี้ย่อยสลายยากกว่าและสะสมอยู่ในนิวเคลียส⁽²⁾ การผ่าเหล่าของ p53 พบในโรคมะเร็งหลายชนิด นอกจากมะเร็งเต้านมแล้วยังมีมะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น⁽¹⁾

c- erb B2 เป็นยีนที่ควบคุมการสร้าง growth factor receptors ของเซลล์ การผ่าเหล่าของยีนชนิดนี้ทำให้มีการสร้าง growth factor receptors ออกมาจำนวนมาก (c-erb B2 overexpression) เป็นผลให้เซลล์มีแนวโน้มในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น เนื่องจากโปรตีน c-erb B2 เป็น growth factors receptors ดังนั้นการย้อมโปรตีนนี้โดยวิธีทาง immunohistochemistry จึงพบโปรตีนชนิดนี้ติดอยู่ที่บริเวณเซลล์เมมเบรนซึ่งเป็นที่อยู่ของ growth factor receptors มะเร็งที่มีความผิดปกติของยีนนี้ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งปอดและมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นต้น⁽¹⁾

การศึกษาจากหลายสถาบัน ได้นำ p53 และ c- erb B2 มาหาความสัมพันธ์ต่อการพยากรณ์โรค (prognosis) ของมะเร็งเต้านม^(2,9) การศึกษาเหล่านี้มักนำปัจจัยสองชนิดนี้ไปเทียบกับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค เช่น ขนาดของก้อนมะเร็ง (4,10), การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง^(5,7,8,9), histological patterns, histological grades ของเซลล์มะเร็ง^(3,4,6,9), hormone receptors^(2,3,9,10), proliferating index^(2,4,7), ploidy status^(3,7) และโปรตีน bcl-2⁽⁶⁾

จากการศึกษาส่วนใหญ่บ่งชี้ว่า การตรวจพบ p53 protein immunoreactivity และ c-erb B2 overexpression ในมะเร็งเต้านมแสดงว่ามะเร็งมีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เพราะโปรตีนสองชนิดนี้มักพบร่วมกับปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคทางด้านลบ เช่น พบใน

poorly differentiated carcinomas มากกว่า well differentiated carcinoma เป็นต้น

ดังนั้นสองปัจจัยนี้จึงเป็นส่วนหนึ่งในปัจจัยต่าง ๆ ที่ใช้ในการบอกการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านม ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ ได้แก่ การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง การลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงเช่น ผิวหนัง กระดูกซี่โครง ฯลฯ ขนาดของก้อนมะเร็ง histologic subtypes, histologic grades, estrogen และ progesterone receptors, proliferating index, ploidy status, angiogenesis เป็นต้น⁽¹¹⁾

การศึกษาเหล่านี้ทำให้เกิดความรู้ใหม่ ๆ ขึ้นมา และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการบอกการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมได้ ในประเทศไทยซึ่งกำลังมีปัญหาทางด้านเศรษฐกิจผู้เขียนเห็นว่า การนำ markers ทั้งสองมาใช้คงไม่เหมาะสมเนื่องจากมี prognostic index หลายชนิดสามารถนำมาใช้ได้โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม อย่างไรก็ตาม การติดตามวิทยาการใหม่ ๆ ก็เป็นเรื่องที่พึงกระทำ

อ้างอิง

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th edn. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1999: 261-327
2. Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, Serio G, Palma PA. p53 and c-erb B-2 protein expression in breast carcinomas, an immunohistochemical study including correlations with receptor status, proliferation markers, and clinical stage in human breast cancer. Am J Clin Pathol 1992; 98: 408-418
3. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, and Lopes CS. Ductal carcinoma in situ of the breast, histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erb B-2

- protein. *Cancer* 1995 Apr; 75: 2123-31
4. Mack L, Kerkliet N, Doig G, and O'Malley FP. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erb B-2, bcl-2, and ki-67. *Hum Pathol* 1997 Aug; 28(8): 974-9
 5. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C, Martinazzi S. Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma, an immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1993 Sep; 100: 213-7
 6. Quinn CM, Ostrowski JL, Harkins L, Rice AJ and Loney DP. Loss of bcl-2 expression in ductal carcinoma in situ of the breast relates to poor histological differentiation and to expression of p53 and c-erb B-2 proteins. *Histopathology* 1998 Dec; 33(6): 531-6
 7. Midulla C, Giovagnoli MR, Valli C, Vecchione A. Correlation between ploidy status, Erb-B2 and p53 immunohistochemical expression in primary breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1995 Jun; 17(3): 157-62
 8. Ioakim-Liossi A, Karakitsos P, Markopoulos C, Aroni K, Delivelioti K, Gogas J, Kyrkou K. DNA content and p53 protein expression in ductal breast cancer. *Cytopathology* 1997 Oct; 8 (5): 322-7
 9. Bebenek M, Bar JK, Harlozinska A, Sediacek P. Prospective studies of p53 and c-erb B-2 expression in relation to clinicopathological parameters of human ductal breast cancer in the second stage of clinical advancement. *Anticancer Res* 1998 Jan-Feb; 18(1B): 619-23
 10. Gohring UJ, Schari A, Hecke C, Ahr A, Crombach G. p53 protein in 204 patients with primary breast carcinoma - immunohistochemical detection and clinical value as a prognostic factor. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256(3): 139-46
 11. Susan C, Lester and Ramzi S. Cotran. The breast. In Cotran RS, Kumar V, Collins T. eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th edn. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999: 1114-5