

Abstract

Background: Recent advance in treatment of lung cancer especially the targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) leading to the better outcomes. One of the most important biomarker for adenocarcinoma is the somatic mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) which serves as both predictive and prognostic biomarker. However, the EGFR mutation has been reported in approximately 30 percent of adenocarcinoma in general population. Thus searching for additional biomarkers for lung cancer is needed. Our projects aim to characterize both EGFR biomarker in a comprehensive manner and search for novel plasma biomarker of lung cancer.

Materials and Methods: Comprehensive pattern of EGFR mutation will be performed by mutation analysis of exon 18 to exon 21 of EGFR from 450 tumor tissue collections through 17 cancer centers throughout the country. Pattern of mutation will be analyzed in correlation to several clinical parameter including outcomes derived from TKI treatment. For plasma biomarker study, a quantitative PCR-based assay was used to determine the level of SHP1P2 methylation in plasma. Blood samples were prospectively collected from 58 patients with advanced NSCLC, 20 patients with early NSCLC and 52 healthy volunteers.

Results: Comprehensive pattern of EGFR mutation is currently ongoing. Expected results will be available within one year. In the plasma biomarker study, most of the healthy volunteers had undetectable levels of SHP1P2 methylation. In contrast, median level of SHP1P2 methylation in pre-treatment patients with advanced NSCLC was 770 pg/ml [0–26500 pg/ml] which was significantly higher than those of healthy controls. Furthermore, the advanced NSCLC patients who had baseline level of SHP1P2 methylation of less than 700 pg/ml had higher median progression-free survival (5.2 vs. 2.6 months, $p = 0.009$) and median overall survival (12.6 vs. 7.6 months, $p = 0.01$) when compared to those who had SHP1P2 methylation greater than 700 pg/ml. From the multivariate analysis, levels of SHP1P2 methylation were significantly associated with the survival rates in advanced NSCLC patients.

Conclusion: Circulating SHP1P2 methylation is a potential non-invasive biomarker for NSCLC. This biomarker may be used to develop risk-adaptive treatment for patients with lung cancer.

Keywords : Lung cancer, adenocarcinoma, biomarkers

บทคัดย่อ

ที่มา: ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งปอดอย่างมาก โดยเฉพาะการพัฒนาการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) มีการนำเอายาต้านไทโรซีนไคเนสมาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย โดยผลการศึกษาพบว่าได้ผลดีโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในเนื้อเยื่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังพบว่าการกลายพันธุ์ของ EGFR เป็นทั้งปัจจัยในการทำนายโรคและปัจจัยทำนายผลการตอบสนองต่อยาต้านไทโรซีนไคเนส อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วไปจะสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของ EGFR ได้เพียง 30 เปอร์เซ็นต์โดยประมาณ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ EGFR และตรวจหาปัจจัยทำนายโรคระดับโมเลกุลอื่นที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรคมะเร็งปอด โครงการวิจัยนี้แบ่งเป็นการศึกษาแบบแผนของการกลายพันธุ์ของ EGFR ในโรคมะเร็งปอดของประเทศไทย และโครงการศึกษาหาปัจจัยทำนายโรคระดับโมเลกุลในพลาสมาของผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการทดลอง: โครงการศึกษาแบบแผนการกลายพันธุ์ของ EGFR ในโรคมะเร็งปอดจะกระทำโดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของ EGFR บริเวณ exon 18 ถึง exon 21 โดยรวบรวมตัวอย่างเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่เคยได้รับยาต้านไทโรซีนไคเนสจำนวน 450 รายจากโรงพยาบาลทั่วประเทศทั้งหมด 17 แห่ง โดยจะเก็บข้อมูลทางคลินิกเพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับแบบแผนการกลายพันธุ์ของ EGFR สำหรับโครงการตรวจหาปัจจัยทำนายโรคในพลาสมา ใช้เทคนิคการตรวจด้วยพีซีอาร์เพื่อวัดระดับของ การเติมหมู่เมทิลบน SHP1P2 ในพลาสมาของผู้ป่วย โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 58 ราย มะเร็งปอดระยะที่ผ่าตัดได้ 20 ราย และอาสาสมัครที่ไม่มีโรคอีก 52 ราย

ผลการศึกษา: โครงการศึกษาแบบแผนการกลายพันธุ์ของ EGFR ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการ โครงการตรวจหาปัจจัยทำนายโรคในพลาสมาสามารถตรวจพบระดับ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่นมีค่าสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 770 pg/ml [0–26500 pg/ml] โดยสูงกว่าอาสาสมัครปกติที่ไม่สามารถวัดระดับได้อย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีระดับ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่นน้อยกว่า 700 pg/ml จะมีค่ามัธยฐานของการปลอดการกำเริบของโรค (5.2 เทียบกับ 2.6 เดือน, $p = 0.009$) และ ค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด (12.6 เทียบกับ 7.6 เดือน, $p =$

0.01) สูงกว่ากลุ่มที่มีค่าสูง 700 pg/ml เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate ระดับของ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชัน มีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทสรุป: การตรวจระดับของ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชันในพลาสมาเป็นวิธีการตรวจปัจจัยระดับโมเลกุลที่สะดวกและไม่อันตรายในการทำนายถึงการพยากรณ์โรค และอาจนำไปประกอบการตัดสินใจในการเลือกรักษาโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายในอนาคต