

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) มีการนำยาต้านไทโรซีนไคเคนสماใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย โดยผลการศึกษาพบว่าได้ผลดีโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งปอดชนิดอัลตราโนโนมาร์ซิโนมาที่มีการกลยุทธ์ของยีน EGFR ในเนื้อเยื่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังพบว่าการกลยุทธ์ของ EGFR เป็นหัวใจสำคัญในการทำนายโรคและปัจจัยทำนายผลการตอบสนองต่อยาต้านไทโรซีนไคเคนส์อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วไปจะสามารถตรวจพบการกลยุทธ์ของ EGFR ได้เพียง 30 เปอร์เซนต์โดยประมาณ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ EGFR และตรวจหาปัจจัยทำนายโรคระดับโมเลกุล อีกที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรคมะเร็งปอด โครงการวิจัยนี้แบ่งเป็นการศึกษาแบบแผนของการกลยุทธ์ของ EGFR ในโรคมะเร็งปอดของประเทศไทย และโครงการศึกษาหาปัจจัยทำนายโรคระดับโมเลกุลในพลาสมารูปแบบผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการทดลอง: โครงการศึกษาแบบแผนการกลยุทธ์ของ EGFR ในโรคมะเร็งปอดจะกระทำโดยการตรวจหาการกลยุทธ์ของ EGFR บริเวณ exon 18 ถึง exon 21 โดยรวมรวมตัวอย่างเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่เคยได้รับยาต้านไทโรซีนไคเคนจำนวน 450 รายจากโรงพยาบาลทั่วประเทศไทย 17 แห่ง โดยจะเก็บข้อมูลทางคลินิกเพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับแบบแผนการกลยุทธ์ของ EGFR สำหรับโครงการตรวจหาปัจจัยทำนายโรคในพลาสม่า ใช้เทคนิคการตรวจด้วยพีซีอาร์เพื่อวัดระดับของ การเติมหมู่เมทิลบน SHP1P2 ในพลาสมารูปแบบผู้ป่วย โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 58 ราย มะเร็งปอดระยะที่ผ่าตัดได้ 20 ราย และอาสาสมัครที่ไม่มีโรคอีก 52 ราย

ผลการศึกษา: โครงการศึกษาแบบแผนการกลยุทธ์ของ EGFR ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการ โครงการตรวจหาปัจจัยทำนายโรคในพลาสมารูปแบบ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่น มีค่าสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย 770 pg/ml [0–26500 pg/ml] โดยสูงกว่าอาสาสมัครปกติที่ไม่สามารถวัดระดับได้อย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีระดับ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่นน้อยกว่า 700 pg/ml จะมีค่ามัธยฐานของการปลดการกำเริบของโรค (5.2 เที่ยบกับ 2.6 เดือน, $p = 0.009$) และ ค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด (12.6 เที่ยบกับ 7.6 เดือน, $p =$

0.01) สูงกว่ากลุ่มที่มีค่าสูง 700 pg/ml เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate ระดับของ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่น มีความสัมพันธ์กับอัตราการอญ่ารอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทสรุป: การตรวจระดับของ SHP1P2 ที่มีเมทิลเลชั่นในพลาสม่าเป็นวิธีการตรวจปัจจัยระดับไม่เลกุลที่สะดวกและไม่อันตรายในการทำนายลึงการพยากรณ์โรค และอาจนำไปประกอบการตัดสินใจในการเลือกรักษาโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายในอนาคต