

ย่อวารสาร

Whole genome, transcriptome and methylome profiling enhances actionable target discovery in high-risk pediatric cancer

Wong M, Mayoh C, Lau LMS, et al. Nat Med. 2020 Nov;26(11):1742-53. doi: 10.1038/s41591-020-1072-4.

การรักษาโรคมะเร็งในเด็กมีการพัฒนาอย่างมากโดยเฉพาะในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถหายขาดจากโรคและเติบโตเป็นผู้ใหญ่และใช้ชีวิตได้ตามปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีภาวะโรคกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความยากลำบากอย่างมากในการเลือกแผนการรักษา ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีและเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในที่สุด การแพทย์แบบแม่นยำ (precision medicine) มีบทบาทมากขึ้นในการรักษาโรคมะเร็ง ช่วยเลือกการรักษาแบบพุ่งเป้า (targeted therapy) หรือภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) อุปสรรคสำคัญของการแพทย์แบบแม่นยำในโรคมะเร็งเด็ก คือมะเร็งในเด็กมี driver genes เหมือนกับโรคมะเร็งผู้ใหญ่เพียงร้อยละ 40 ทำให้ไม่สามารถใช้ยาหรือการรักษาที่ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ได้จำเป็นต้องมีการพัฒนาการรักษาใหม่ และมีข้อจำกัดความคุ้มค่าในการพัฒนาการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยผู้ใหญ่

โครงการ The Zero Childhood Cancer Program เป็นโครงการการแพทย์แบบแม่นยำระดับชาติโครงการแรกของประเทศออสเตรเลีย ใช้การตรวจ Whole Genome Sequencing (WGS) และ RNA sequencing (RNAseq) ทั้งใน germline และใน tumor ในผู้ป่วยโรคอายุน้อยกว่า 21 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูง 252 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งระบบประสาท 92 ราย มะเร็งเนื้อเยื่อ 62 ราย มะเร็งต่อมหมวกไต 20 ราย มะเร็งโลหิต 43 ราย และมะเร็งก้อนอื่น ๆ 35 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้วินิจฉัยใหม่ร้อยละ 48 โรคกลับเป็นซ้ำร้อยละ 42 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 10 ผู้ป่วยร้อยละ 2 เป็นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาครั้งแรก (secondary cancer)

ผลการศึกษาพบ molecular aberration ทั้งหมด 968 aberrations โดยร้อยละ 39.9 พบจากการตรวจด้วยการใช้ WGS ร่วมกับ RNAseq ร้อยละ 35.1 พบด้วยการตรวจด้วย WGS เพียงอย่างเดียว และร้อยละ 25.0 พบด้วยการตรวจด้วย RNAseq เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยร้อยละ 92 ตรวจพบ molecular aberrations อย่างน้อย 1 ชนิดใน tumor (somatic mutation) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้องอก (oncogenic) หรือป้องกันไม่ให้เกิดเนื้องอก (tumor suppressor) ที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรกได้แก่ TP53, CDKN2A/B, SMARCB1, NF1, H3F3A และ PDGFRA การ

ศึกษา molecular aberrations ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่วินิจฉัยก่อนหน้าจากการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วย 11 รายเนื่องจากตรวจพบ molecular alteration ที่จำเพาะเจาะจง เช่น EWSR1 fusion, histone H3 K27M mutations หรือ biallelic SMARCB1 deletion

การศึกษา germline WGS ในการศึกษาพบ germline mutation ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในผู้ป่วย 40 รายคิดเป็นร้อยละ 16.2 ซึ่งมากกว่าการศึกษาที่มีก่อนหน้า โดยผู้ป่วยเพียง 14 จาก 40 รายที่มีประวัติโรคมะเร็งในครอบครัวที่สงสัยว่ามี germline mutations

ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา 134 ราย (ร้อยละ 67) ได้รับคำแนะนำการรักษาแบบพุ่งเป้าจาก molecular alteration ที่ตรวจพบ โดยเป็นคำแนะนำจาก National Multidisciplinary Tumor Board (MTB) แบ่งระดับของคำแนะนำเป็น 5 ระดับ (Tier) ขึ้นอยู่กับระดับของหลักฐานที่อ้างอิงและผลจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ร่วมกับการมี clinical trial ที่มีอยู่ขณะที่ทำการศึกษา โดยอาจคำแนะนำการใช้ยาเพียงชนิดเดียว (single-agent therapies) หรือหลายชนิดร่วมกัน โดยการรักษาที่มีการแนะนำมากที่สุดได้แก่การใช้ยา กลุ่ม mTOR inhibitor ร่วมกับเคมีบำบัด ตามด้วย PARP inhibitor ร่วมกับเคมีบำบัด และ mTOR inhibitor ร่วมกับ CDK4/6 inhibitor

ผู้ป่วย 43 จาก 134 รายที่ได้รับคำแนะนำ (ร้อยละ 32) ได้รับการรักษาจริงตามคำแนะนำ ผู้ป่วย 4 รายมี complete response (CR), 7 รายมี partial response (PR), 14 ราย stable disease (SD) ในขณะที่ผู้ป่วย 10 ราย progressive disease (PD)

กล่าวโดยสรุปได้ว่าการตรวจ comprehensive molecular profiling ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็กที่รักษายากและมีความเสี่ยงสูงต่อการรักษาไม่สำเร็จ มีประโยชน์ในการช่วยเลือกแผนการรักษาในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งให้มีผลการรักษาที่ดีขึ้น

ปิติ เตชะวิจิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย