227277

ที่มา การทำงานที่มากกว่าปกติของยีนคิทพบว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งเนื้อเยื่อ เกี่ยวพันระบบทางเดินอาหารหรือจิสท์ และยังเป็นเป้าหมายต่อการรักษาด้วยยาอีมาทีนิบ การกลายพันธุ์ของยีนคิทที่ต่างกันสามารถทำนายการตอบสนองต่อยาอีมาทีนิบ ผู้วิจัยต้องการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนคิทเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันระบบทางเดินอาหารหรือจิสท์ในประเทศไทยและศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยาอีมาทีนิบ

ผู้ป่วยและวิธีการ ผู้ป่วย 36 รายที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันระบบทางเดินอาหารหรือจิสท์ และมีชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545-2551 นำมาสกัดสารพันธุกรรม และทำการตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ด้วยวิธี พีซีอาร์ และตรวจดีเอ็นเอซีเควนท์ทุกราย จากนั้นนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการตอบสนองของยา ระยะเวลาที่ไม่มีการลุกลามของโรค และระยะเวลาการรอดชีวิต

ผลการวิจัย สามารถสกัดสารพันธุกรรมและตรวจเพิ่มเติมได้ 24 ราย ,15 รายใน 24 ราย (62.5%) พบการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 11 , 4 ราย (16.7%) พบการกลายพันธุ์ ของยีนคิทเอคซอน 9 ลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 11 พบว่า 66.7% เป็น Deletion, 20% เป็น Complex mutation, 13.3% เป็น Substitution ในขณะที่ ทั้งหมด 4 รายของการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 9 เป็น Duplication หลังจากที่ติดตามผู้ป่วยนาน เฉลี่ย 22.5 เดือน พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันระบบทางเดินอาหารหรือจิสท์ ระยะกระจายที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 11 มีแนวโน้มในการตอบสนองการรักษาดีกว่าในกลุ่มที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 11 โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 62.5 เทียบกับร้อยละ 37.5, p=.74 , ระยะเวลาที่ไม่มีการลุกลามของโรค 33.06 เดือน เทียบกับ 21.6 เดือน, p=.08 และระยะเวลาการรอดชีวิต 41.7 เดือน เทียบกับ 31.3 เดือน , p=.26

สรุปผลการวิจัย ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนคิท ในมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันระบบทางเดินอาหารหรือจิสท์ ในผู้ป่วยไทยเหมือนกับประเทศอื่นๆ ลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนคิทที่ต่างกัน เป็นปัจจัยที่ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอีมาทีนิบ ระยะเวลาที่ไม่มีการลุกลามของโรค และระยะเวลาการรอดชีวิต โดยการกลายพันธุ์ของยีนคิทเอคซอน 11 มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาอีมาทีนิบ, ระยะเวลาที่ไม่มีการลุกลามของโรค และระยะเวลาการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ลักษณะดังกล่าว

227277

Background Activating mutations of *KIT* have been described to be the crucial molecular pathogenesis of gastrointestinal-stromal tumor (GIST). Individual *KIT* mutations show different prognosis and differential response to the treatment with imatinib. We investigated the prevalence and pattern of *KIT* mutation in GIST in Thai patients.

Methods Thirty six GIST patients diagnosed and treated at the King Chulalongkorn Memorial Hospital during 2002-2008 who had adequate archival paraffin-embedded tumor tissue were identified. DNA was extracted from tumor tissue and then amplified by PCR with primers for *KIT* exon 11 and exon 9. All PCR products were subjected to direct sequencing. The associations between *KIT* mutation and tumor response to treatment, time to progression (TTP), and overall survival (OS) were analyzed.

Results We successfully amplified 24 out of 36 tumor materials. Mutations of *KIT* exon 11 were detected in 15 out of 24 tumors (62.5%) and mutations of *KIT* exon 9 were demonstrated in 4 tumors (16.7%). Most of *KIT* exon 11 mutations were deletion (10/15:66.7%), complex mutation (3/15: 20%) and substitutions (2/15: 13.3%). Mutations of *KIT* exon 9 were all gene duplication (4/4: 100%). The median follow-up time was 22.5 months. There was a trend toward better treatment outcomes in advanced GIST with *KIT* exon 11 mutations than non-*KIT* exon 11 mutations. The objective response were 62.5% vs 37.5% (p=0.74), TTP were 33.1 months vs 21.6 months (p=0.08) and OS were 41.7 months vs 31.3 months (p=0.26) for *KIT* exon11 mutation vs non-*KIT* exon11 mutation respectively.

Conclusion Our study shows similar prevalence of *KIT* mutations in Thai GIST patients consistent with the other previous reports. Mutation of exon 11 associates with better imatinib response, time to progression, and overall survival.