

BIOMARKUESIT TUMORAL TE KANCERI I MUSHKËRIVE



Albion Luzha

Doktor i Mjekësisë

Abstrakti

Kanceri i mushkërive llogaritet si një nga shkaktarët kryesorë të vdekjeve nga sëmundjet malinje në botë.

Diagnoza e hershme e tij përbën një hap kyç në fillimin e hershëm të terapisë dhe zvogëlimin e morbiditetit dhe mortalitetit të lidhur me të.

Biomarkuesit tumoralë përbëjnë një vegël të rëndësishme në manualin diagnostik histopatologjik duke mundësuar një diagnozë të personalizuar, e për më tepër një klasifikim të saktë, prognozimin e kohëve të fundit edhe një cak të suksesshëm të terapisë antineoplastike.

Hyrje

Kanceri i mushkërive është një nga shkaqet kryesore të vdekjeve nga sëmundjet malinje në mbarë botën, duke përfshirë rreth 10 milionë vdekje në vitin 2020, me rreth 2.2 milionë raste të reja [1].

Sipas Fondit Botëror të Kërkimit të Kancerit, kanceri i mushkërive është kanceri më i shpeshtë tek

meshkujt dhe kanceri i tretë më i zakonshëm tek femrat. [2]

Faktorët e rrezikut

Shumica dërrmuese (85-90%) e rasteve të kancerit të mushkërive janë për shkak të përdorimit afatgjatë të duhanit, ndërsa 10-15% e rasteve ndodhin tek njerëzit që nuk kanë pirë kurrë duhan.

Te jo-duhanpirësit si faktor rreziku llogariten: ekspozimi ndaj gazit të radonit, asbestit, "tymit të dorës së dytë", ndotjes së ajrit, metaleve toksike, blözës, tallashit dhe pluhurit të qymyrit.

Mosha tipike në diagnozë është 70 vjeç, me dominim të meshkujve.

Shkalla e mbijetesës pesëvjeçare e pacientëve me kancer të mushkërive është afërsisht 21%, kryesisht për shkak se shumica e pacientëve të sapo diagnostikuar paraqesin sëmundje të avancuar ose metastatike. [3]

Pasqyra klinike përfshin: Kollë të vazhdueshme, hemoptizë, humbje peshe, lodhje, frymëzënie.

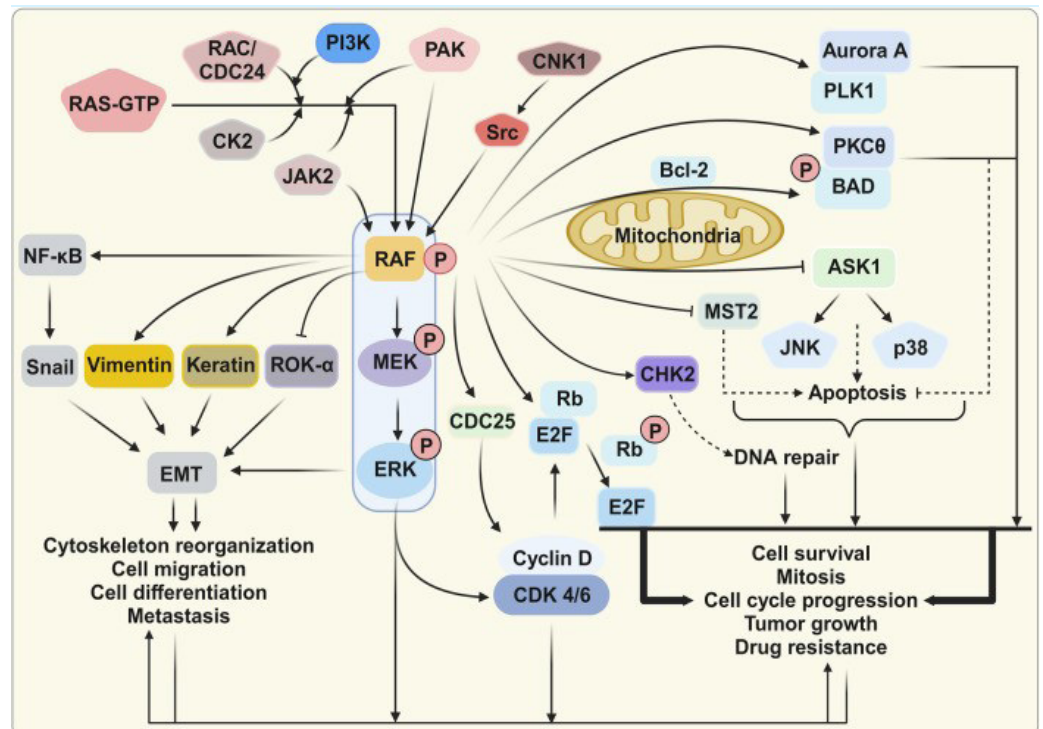


Figura 1. Rruga sinjalizuese e RAS: Rregullimi i pavarur nga kinaza i sinjalizimit që ndërvepron me RAF. Tre proteina efektore RAF, Bcl-2 agonist i vdekjes qelizore (BAD), kinaza 1 që rregullon sinjalin e apoptozës (ASK1) dhe kinaza 2 e ngjashme me Ste20 të gjitarëve (MST2), janë rregullator negativ të apoptozës të pavarur nga kinaza. RAF mund të përmirësojë përparimin e ciklit qelizor përmes rrugës së kinazës së lidhur me sinjalin jashtëqelizor (ERK) dhe RAF mund të rregullojë ciklin qelizor në një mënyrë të pavarur nga kinaza. RAF ndërvepron me kinazën 1 të ngjashme me polo (PLK1) dhe kinazën Aurora A (Aurora-A). Gjatë migrimit të qelizave, RAF gjithashtu funksionon si një rregullator hapësinor i kinazës së lidhur me Rho (ROK-α, një efektor në rrjedhën e poshtme të RHO, në një mënyrë të pavarur nga kinaza duke frenuar aktivitetin ROK-α. Disa substrate shtesë RAF, të tilla si NF-κB, Vimentin, Kërmit dhe Keratin, janë të lidhura me organizimin e citoskeletit

(Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2023 Dec 18;8(1):455. doi: 10.1038/s41392-023-01705-z. PMID: 38105263; PMCID: PMC10725898).

Korrespondenca:
albion.luzha@hotmail.com

Në ekzaminim klinik mund të vërehen fish-këllima respiratore në auskultim.

Rentgenografia native mund të shfaq zakonisht leziona në formë monedhe ndërsa në CT vërehen nodujt e pakalcifikuar.

Komplikimet më të shpeshta përfshijnë: Sindromën e Vena cava superior/sindroma "thoracic outlet", tumorin Pancoast, Sindromën Horner, sindromat endocrine (paraneoplastike), kompresionin e nervit laringeal rrekurent, si dhe efuzione pleurale e perikardiale. [4]

Metodat

Është bërë rishikimi i detajuar i literaturës nga databazat relevante biomjekësore lidhur me përdorimin e biomarkerëve tumoralë të kanceri pulmonar.

Rezultatet

Biomarkuesit tumoralë përfshijnë: Receptorin e faktorit të rritjes epidermale (EGFR), Kinaza e limfomës anaplastike (ALK), Homologu onkogjen viral i sarkomës së minjve Kirsten (KRAS), Proto-onkogjeni ROS 1, Receptori i tirozinës kinazës (ROS1), Receptori 2 i faktorit të rritjes epidermale të njeriut (HER2), MET proto-onkogjeni, Proto-onkogjen B-RAF, serinë/treonin kinazë (BRAF), Receptori neurotrofik i tirozinë kinazës 1 (NTRK1), Receptori i faktorit të rritjes fibroblastike (FGFR), Receptori i domenit të disoidinës tirozinë kinazës 2 (DDR2).

1. Receptori i faktorit të rritjes epidermale

(EGFR) është një receptor i tirozinës kinazës, anëtar i familjes ERBB

Gjeni EGFR ndodhet në krahun e shkurtër të kromozomit 7 në pozicionin 12. Kur ligandi jashtëqelizor lidhet me EGFR, ai gjeneron homo - ose heterodimerizim të receptorit, duke çuar në fosforilimin e vendeve në tirozinë kinazën citoplazmike dhe aktivizimin e rrugëve të ndryshme ndërqelizore, të cilat çojnë në përhapjen e qelizave, metastazën dhe parandalimin e apoptozës. [5]

EGFR është i mbishprehur në 62% të karcinomës me qeliza jo të vogla (NSCLC) dhe shprehja e tij është shoqëruar me një prognozë të dobët.

Përafërsisht 10% e pacientëve me adenokarcinoma të mushkërive në Shtetet e Bashkuara dhe 30% deri në 50% në Azinë Lindore kanë tumore të mushkërive të shoqëruara me mutacione EGFR.

Këto mutacione kodojnë për një pjesë të domenit të kinazës EGFR si dhe përafërsisht 90% e mutacioneve të EGFR ndodhin si fshirje brenda kornizës në ekzonin 19 ose si mutacione të gabuara në ekzonin 21 (përkatesisht 44% dhe 41% e të gjitha mutacioneve). [6]

2. Limfoma kinaza anaplastike (ALK) është një receptor i tirozinës kinazës, anëtar i superfamiljes së receptorëve të insulinës.

Gjeni ALK ndodhet në krahun e shkurtër të kromozomit 2 në pozicionin 23.

Rirregullimi i gjenit ALK u identifikua fillimisht në limfomën me qeliza të mëdha anaplastike dhe më pas u përshkrua në një nëngrup të tumoreve NSCLC që strehojnë një bashkim të gjeneve 4 (EML4) të proteinave të lidhura me mikrotubulat e ekinodermës.

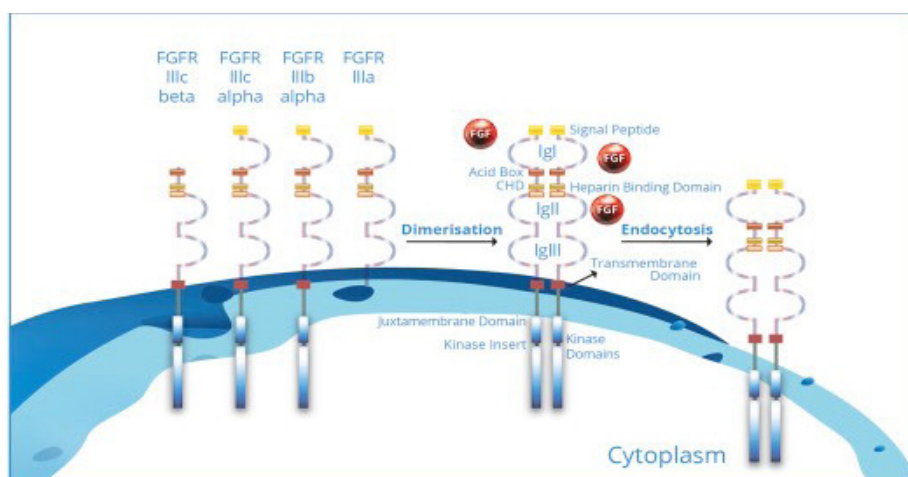
Fuzioni EML4-ALK është zbuluar në 3.7% deri në 7% të NSCLC-ve zakonisht te adenokarcinomat dhe është më e zakonshme tek pacientët e rinj jo-duhanpirës. [7]

Ekzistojnë disa variante rirregullimi EML4-ALK dhe gjithashtu bashkimi ALK me partnerë të tjerë më pak të shpeshtë, si p.sh. anëtari i familjes kinesin 5B (KIF5B), gjeni i bashkuar me TRK (TFG), zinxhiri i lehtë i kinesinës 1 (KLC1) dhe proteina 1 që ndërvepron me gjenet huntingtin (HIP1). [8]

3. KRAS (Homologu onkogjen viral i sarkomës së minjve Kirsten) është një onkogjen i vendosur në krahun e gjatë të kromozomit 12.

Ai është një anëtar i familjes RAS të proteinave G të lidhura me membranën dhe kodon për një proteinë me aktivitet të brendshëm GTP-azë, e cila është e përfshirë në një sërë përgjigjesh qelizore.

KRAS vepron në rrjedhën e poshtme të një numri receptorësh të tirozinës kinazës, duke përfshirë EGFR, dhe shoqërohet me aktivizimin e RAS/RAF/MAP kinazës, kinazës (MEK)/kinazës së rregulluar me sinjal jashtëqelizor (ERK) dhe rrugëve të sinjal-



FGFR

Splice Variants

Figura 2. Rrugët sinjalizuese të FGF

Variantet e ndryshme të bashkimit të receptorit të faktorit të rritjes fibroblaste dhe aktivizimi i receptorit. Aplikimi alternativ i domenit të ngjashëm me Ig3 është përgjegjës për formimin e izoformave me specifike të ndryshme lidhëse për ligand. Lidhja e ligandëve të faktorit të rritjes fibroblaste dhe proteoglikanit sulfat heparin me receptorin e faktorit të rritjes fibroblaste aktivizon receptorin, i cili rezulton në dimerizimin e kompleksit receptor-ligand dhe nga ana tjetër çon në transfosforilimin e domeneve të tirozinës kinazës, endocitozën e kompleksit dhe përfundimisht, aktivizimi i kaskadave sinjalizuese në rrjedhën e poshtme.

(Desai A, Adjei AA. FGFR Signaling as a Target for Lung Cancer Therapy. J Thorac Oncol. 2016 Jan;11(1):9-20. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.003. PMID: 26762735.)

izimit RAS/MAPK.

Mutacionet e KRAS ndodhin në 25% deri në 35% të pacientëve me NSCLC, kryesisht adenokarcinoma me një model solid dhe gjenden më shpesh në pacientët e bardhë në krahasim me aziatikët, në duhanpirësit e mëparshëm ose ata aktualë.

Tek ata që nuk pinë duhan, mutacionet më të zakonshme të KRAS janë G12D dhe G12V, ndërsa G12C është mutacioni më i zakonshëm i lidhur me pirjen e duhanit. [9]

Prania e mutacionit KRAS mund të shoqërohet me rezultate të pafavorshme dhe mund të jetë një parashikues negativ i reagimit ndaj kimioterapisë.

Përveç kësaj, ai shoqërohet me një gjasë të shtuar për të pasur një tumor të dytë primar dhe është një parashikues i rezistencës ndaj terapisë së synuar me EGFR-TKI, të tilla si gefitinib ose erlotinib, në pacientët me NSCLC. [10]

4. Proto-onkogjeni ROS 1, receptori i tirozinës kinazës (ROS1) është një receptor i tirozinës kinazës dhe ndodhet në krahun e gjatë të kromozomit 6.

ROS1 luan një rol në diferencimin e qelizave epiteliiale gjatë zhvillimit të një shumëllojshmërie organesh.

Rirregullimet e ROS1 fillimisht u përshkruan te glioblastoma dhe janë raportuar gjithashtu në kolengiocarcinomën dhe

kancerin ovarian.

NSCLC e riorganizuar nga ROS1 zakonisht ndodh tek femrat e reja, jo-duhanpirëse me një diagnozë histologjike të adenokarcinomës. [11]

5. Gjени MET

Ky onkogjen ndodhet në krahun e gjatë të kromozomit 7 dhe kodon për një receptor të tirozinës kinazës, i cili aktivizon rrugë të shumta sinjalizuese.

Ndryshimet e MET u raportuan fillimisht në pacientët me karcinomë papilare renale ndërsa në kancerin e mushkërive, mutacionet MET gjenden në domenet e semaforinës jashtëqelizore dhe jukstamembranës, në 3% të kancerëve të mushkërive me qeliza skuamoze dhe 8% të adenokarcinomave të mushkërive. [12]

Në NSCLC, shprehja e proteinës së MET së bashku me numrin e lartë të kopjeve të gjënit MET, janë përshkruar si faktorë prognostik negativ. [13]

6. Gjени i receptorit të faktorit të rritjes fibroblastike (FGFR) ndodhet në kromozomin dhe kodon për një receptor të tirozinës kinazës të familjes FGFR.

Familja FGFR përfshin 4 receptorë tirozinë kinazë (FGFRs 1-4). FGFR dimerizon dhe fosforilon substratin FGFR 2-alfa (FRS2α), duke çuar në aktivizimin e rrugëve të ndryshme, duke përfshirë rrugët RAS / MAPK dhe PI3K

/ AKT / mTOR.

FGFR është identifikuar si një nxitës onkogenik në tumoret e gjirit, stomakut, endometrit dhe trurit. [14]

Në kancerin e mushkërive, incidenca e amplifikimit të FGFR1 është dukshëm më e lartë në karcinomën e qelizave skuamoze (20%) krahasuar me adenokarcinomën (3%) dhe është më e shpeshtë tek duhanpirësit aktualë në krahasim me duhanpirësit e mëparshëm dhe jo-duhanpirësit.

Disa studime kanë njohur amplifikimin e FGFR si një faktor prognostik të pavarur negativ në pacientët me NSCLC, ndërsa studime të tjera kanë treguar të kundërtën.

Për më tepër, amplifikimet e FGFR mund të gjenden në konkurrencë me ndryshime të tjera gjenetike të tumorit duke përfshirë mutacionin TP53 dhe PIK3CA dhe amplifikimin e receptorit A të faktorit të rritjes A (PDGFRA) me prejardhje nga trombocitet.

Mutacionet somatike të FGFR në tumoret e mushkërive zakonisht ndodhin në FGFR2 dhe FGFR3 dhe janë zbuluar në 6% të karcinomave të qelizave skuamoze të mushkërive. [15]

7. Gjени i receptorit 2 të faktorit të rritjes njerëzore epidermale HER2 (ERBB2) është një proto-onkogjen i vendosur në kromozomin 17 dhe kodon për një receptor të tirozinë kinazës.

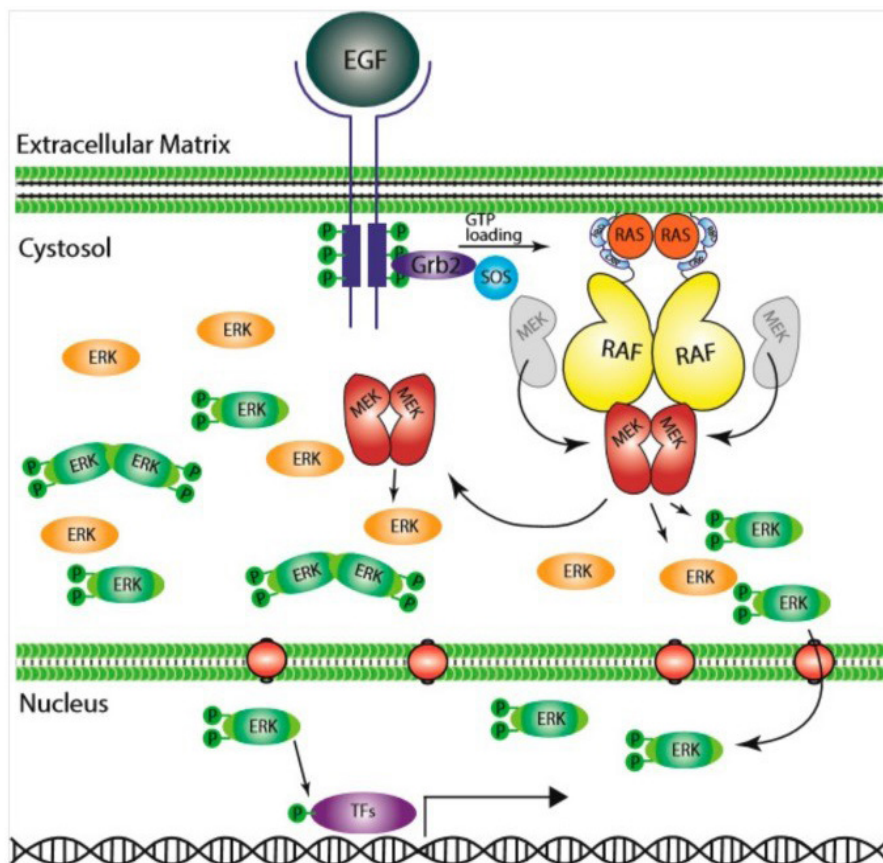


Figura 3. EGFR-Rruga sinjalizuese qelizore

Rruga e sinjalizimit Ras/RAF/MEK/ERK. Faktori i rritjes epidermale (EGF) fillon sinjalin në sipërfaqen e qelizës përmes receptorit EGF (EGFR) (receptori i tirozinës kinazës), i cili aktivizon faktorin e shkëmbimit të guaninës për të ngarkuar RAS me GTP. Dimerët/nanoklusteret RAS-GTP rekrutojnë RAF ose heterodimerë RAF/MEK në membranat plazmatike, ku RAF dhe MEK mbledhin tetramerë kalimtarë që lehtësojnë aktivizimin e RAF përmes një dimerizimi të pasmë. MEK-të që lidhen me dimerët aktiv RAF formojnë më tej homodimerë ballë për ballë që ndizen nga RAF. MEK-të e aktivizuara fosforilojnë ERK-të, të cilat gjenerojnë përgjigje ndaj sinjalit. CRR; Rajoni i pasur me Cys, RBD; Domeni lidhës Ras.

(Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. Cells. 2020 Jan 13;9(1):198. doi: 10.3390/cells9010198. PMID: 31941155; PMID: PMC7017232)

HER2 i mungon një ligand specifik, mirëpo mund të kombinohet me receptorë të tjerë ERBB dhe kjo lejon aktivizimin e rrugëve të rëndësishme të transduksionit të sinjalit, duke përfshirë rrugët MAPK dhe PI3K.

Shprehja ose amplifikimi i HER2 gjendet në shumë kancere duke përfshirë kancerin e gjirit dhe stomakut.

Mbishprehja e HER2 është raportuar në 7% deri në 34.9% të NSCLC dhe është shoqëruar me prognozë të dobët në këta pacientë.

Mutacionet aktivizuese të HER2 janë gjetur në 1.6% deri në 4% të kancereve të mushkërive.

Këto mutacione ndodhin në ekzonet e domenit të tirozinës kinazës dhe gjenden më shpesh në adenokarcinomat te femrat, te aziatikët, dhe te jo-duhanpirësit.

Studime të ndryshme përforcojnë rëndësinë e shqyrtimit të adenokarcinomave të mushkërive për mutacionin HER2, si një metodë për të përzgjedhur pacientët që mund të përfitojnë nga terapitë e synuara nga HER2 (afatinib dhe trastuzumab), të cilat kanë treguar shkallë përgjigjeje prej afërsisht 50%. [16]

8. Proto-onkogjeni B-RAF, onkogjeni serinë/treoninë kinazë (BRAF) ndodhet në krahun e gjatë të kromozomit 7.

Ai kodon për një kinazë serinë/treonine, e cila është e përfshirë në rrugën e sinjalizimit RAS/RAF/MEK/ERK.

Kur aktivizohet nga mutacionet onkogjene, BRAF fosforilon MEK dhe nxit rritjen, përhapjen dhe mbijetesën e qelizave.

Incidenca më e lartë e mutacionit BRAF është në melanomën malinje (27%-70%), e ndjekur nga kanceri papilar i tiroides, kanceri kolorektal dhe kanceri seroz ovarian, si dhe janë raportuar gjithashtu në 1% deri në 3% të NSCLCs.

Në kontrast me melanomën, vetëm gjysma e mutacioneve BRAF në NSCLC janë mutacione V600E. Mutacione të tjera jo-V600E të raportuara në NSCLC përfshijnë G469A (~35%) dhe D594G (~10%).

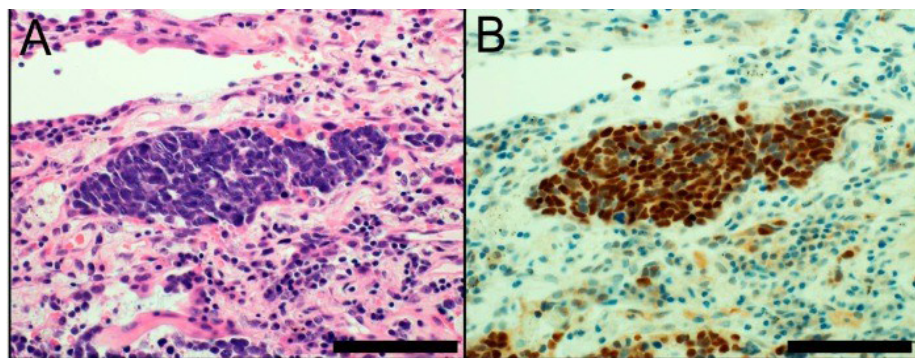


Figura 4. Morfologjia e karcinomës së mushkërive me qeliza të vogla. Ngjyrosja e (hematoksilinës dhe eozinës); (B) INSM1 imuno-ngjyrosje (bërthamore; pozitive). Shiriti i shkallës = 100 µm. (Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers* (Basel). 2018 Mar 14;10(3):72. doi: 10.3390/cancers10030072. PMID: 29538329; PMCID: PMC5876647)

Mutacioni BRAF është raportuar të jetë prezent kryesisht te adenokarcinoma, dhe në kontrast me pacientët me mutacione EGFR ose riorganizime ALK, të cilët kryesisht nuk janë duhanpirës, pacientët me mutacione BRAF janë kryesisht duhanpirës aktual ose të mëparshëm. [17]

9. Proto-onkogjeni i receptorit neurotrofik të tirozinës kinazës 1 (NTRK1) ndodhet në kromozomin 1q21-22 dhe kodon për një receptor tirozinë kinazë, i njohur gjithashtu si kinaza e lidhur me tropomiozinën (TRK) A.

NTRK1 është i përfshirë në rregullimin e rritjes dhe diferencimit të qelizave nëpërmjet aktivizimit të disa rrugëve të transduksionit të sinjalit duke përfshirë MAPK, PI3K dhe fosfolipazë C-gama.

Rirregullimet e NTRK1 janë gjetur në kancerin e zorrës së trashë, kancerin e tiroides dhe te glioblastoma multiforme.

Në kancerin e mushkërive, afërsisht 3% e adenokarcinomave përmbajnë bashkime NTRK1 dhe disa partnerë të bashkimit, duke përfshirë proteinën që ndërvepron me miozin fosfatazën RHO (MPRIIP)-NTRK1 dhe CD74-NTRK1. [18]

10. Gjени i tirozinës kinazës 2 të receptorit të domenit të diskoidinës (DDR2) ndodhet në krahun e gjatë të kromozomit 1 dhe kodon për një receptor të tirozinës kinazës që shprehet në indet mezenkimale dhe që lidh kolagjenin fibrilar si ligand.

DDR2 aktivizon rrugë të rëndësishme sinjalizuese duke përfshirë SRC, SRC që përmban domenin e homologjisë (SHC), Januz kinaza (JAK), ERK1/2 dhe PI3K.

Në kancerin e mushkërive, mutacionet DDR2 ndodhin në 3% deri në 4% të karcinomave të qelizave skuamoze të mushkërive krahasuar me 0.5% të adenokarcinomave dhe janë të pranishme vetëm tek duhanpirësit. [19]

Diskutimet dhe përfundimi: Si përfundim mund të nxjerrim se rëndësia e biomarkerëve në diagnostifikim, stratifikim, klasifikim e prognozimit të tumoreve në përgjithësi, e kancerit pulmonar në veçanti po rritet, e po ashtu edhe po zgjohet interesi në krijimin e diagnostifikimit dhe trajtimit të personalizuar.

Referencat:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
2. World Cancer Research Fund. [accessed on 16 November 2021]. Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/lung-cancer-statistics/>.
3. Zhou J, Huang ZA, Kumar U, Chen DDY. Review of recent developments in determining volatile organic compounds in exhaled breath as biomarkers for lung cancer diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2017 Dec 15;996:1-9. doi: 10.1016/j.aca.2017.09.021. Epub 2017 Sep 13. PMID: 29137702.
4. Duquenne JB, Paulus A, Sibille A, Corhay JL, Louis R, Duysinx B. Les lésions pulmonaires pré-cancéreuses et le dépistage du cancer pulmonaire [Pre-cancerous lung lesions and lung cancer screening]. *Rev Med Liege*. 2021 May;76(5-6):440-445. French. PMID: 34080377.
5. Kolesar J, Peh S, Thomas L, Baburaj G, Mukherjee N, Kantamneni R, Lewis S, Pai A, Udupa KS, Kumar An N, Rangnekar VM, Rao M. Integration of liquid biopsy and pharmacogenomics for precision therapy of EGFR mutant and resistant lung cancers. *Mol Cancer*. 2022 Feb 24;21(1):61. doi: 10.1186/s12943-022-01534-8. PMI.
6. Satapathy S, Singh V, Nambirajan A, Malik PS, Tanwar P, Mehta A, Suryavanshi M, Thulkar S, Mohan A, Jain D. EGFR mutation testing on plasma and urine samples: A pilot study evaluating the value of liquid biopsy in lung cancer diagnosis and management. *Curr Probl Cancer*. 2021 Dec;45(6):100722. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2021.100722. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33712318.
7. Patcas A, Chis AF, Militaru CF, Bordea IR, Rajnoveanu R, Coza OF, Hanna R, Tiberiu T, Todea DA. An insight into lung cancer: a comprehensive review exploring ALK TKI and mechanisms of resistance. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Feb 1;22(1):1-13. doi: 10.17305/bjbm.2021.5859. PMID: 34082691; PMCID: PMC8860314.
8. Tabbò F, Reale ML, Bironzo P, Scagliotti GV. Resistance to anaplastic lymphoma kinase inhibitors: knowing the enemy is half the battle won. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Dec;9(6):2545-2556. doi: 10.21037/tlcr-20-372. PMID: 33489817; PMCID: PMC7815358.