

اهمیت اندازه گیری تومور مارکر M2-PK در تشخیص اولیه انواع سرطان

● محمدعلی حضرتی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان نقوی

mohamadali hazrati@gmail.com



● دکتر محمد علی دولتی

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com



● مجتبی دولتی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه

dovlati2012@gmail.com



● فاطمه میرزایی فینی

کارشناس ارشد ژنتیک، آزمایشگاه

mirzaii_fa@yahoo.com



EDTA-plasma M2-PK یک ابزار مفید در تشخیص و نظارت بر تومورهای گوارشی است. در سرطان کولورکتال، M2-PK در پلاسمای EDTA حتی برتری خود را در مقایسه با CEA نشان می‌دهد. آزمایش M2-PK تومور در مدفوع شبیه یک پارامتر غربالگری غیر تهاجمی خوب برای سرطان کولورکتال با ویژگی ۱۰۰-۷۱٪ و حساسیت ۹۱-۶۸٪ می‌باشد. این تومور مارکر در غربالگری سرطان کولورکتال، نسبت به آزمایش خون مخفی مدفوع برتری دارد. از آنجایی که استاندارد طلایی تشخیص کولورکتال کارسینوما، کولونوسکوپی می‌باشد و به عنوان یک روش تهاجمی محسوب می‌شود؛ تومور مارکر M2-PK روشی آسان‌تر و غیر تهاجمی است که نسبت به استاندارد طلایی هزینه کمتری دارد. تشخیص ارزیابی این تومور مارکر مفید

خلاصه

سلول‌های در حال تکثیر، به ویژه سلول‌های توموری، ایزو آنزیم دایمر پیرووات کیناز را بیان می‌کنند که پیرووات کیناز M2 تومور نامیده می‌شود که می‌توان وجود آن را در پلاسمای EDTA و مدفوع بررسی کرد. در چند سال اخیر، توجه زیادی به این تومور مارکر جدید شده است. این تومور مارکر در تشخیص و نظارت بر انواع بیماری‌های بدخیم استفاده شده است. در مقایسه با نشانگرهای توموری دیگر، مقدار تومور مارکر M2-PK در پلاسمای EDTA ثابت می‌کند که حداقل حساسیت یکسانی در سرطان پانکراس، معده، مری، کولورکتال و کلانژیو سلول دارد و در ترکیب با سایر تومور مارکرهای ایجاد شده،



بوده و کار با آن آسان می‌باشد. بنابراین کاربرد تومور مارکر آزمایش M2-PK مدفوع در تشخیص، ارزیابی و غربالگری سرطان کولورکتال آسان و مفید بوده و توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: پیرووات کیناز M2، تومور مارکر، پارامتر غیرتهاجمی

□ مقدمه

سرطان باعث ۱۳ درصد عوامل مرگ و میر انسان‌هاست. بر طبق گزارش انجمن بهداشت آمریکا ۷۰۶ میلیون نفر بر اثر سرطان در سال ۲۰۰۷ مرده‌اند. ۷۰ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهند (۱). یکی از مهم‌ترین مشکلات در درمان سرطان بحث تشخیص به موقع و زود هنگام آن است. بسیاری از بیماران به دلیل تشخیص دیر هنگام این بیماری قادر به درمان آن نبوده‌اند که از جمله دلایل آن سخت بودن روندهای تشخیصی این بیماری است. برای مثال سرطان روده چهارمین دلیل شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. اگر ضایعات سرطان روده را بتوان در مراحل اولیه تشخیص داد، با برداشتن آندوسکوپی به راحتی قابل درمان هستند. بنابراین، توسعه استراتژی‌های اسکن مؤثر برای تشخیص زود هنگام سرطان‌های روده بسیار حیاتی می‌باشد (۲). اگرچه کولونوسکوپی بهترین روش در تشخیص سرطان روده است، اما کاربرد آن در برنامه‌های اسکن به دلیل مشکل و سختی کاربرد برای همه بیماران مناسب نیست. بنابراین، نیاز به نشانگرهای مناسب بیوشیمیایی توموری وجود دارد که بتواند در ارزیابی بیماران در معرض خطر سرطان به کار رود (۳).

تومور مارکر M2-PK (M2-pyruvate kinase)، یک نشانگر بیوشیمیایی جدید می‌باشد که اخیراً مطرح شده که در تشخیص سرطان روده در مراحل اولیه بسیار مؤثر است. پیرووات کیناز (PK) آنزیمی است که در تولید انرژی از قند استفاده می‌شود. نوع خاصی از این آنزیم M2-PK می‌باشد که در سیر پیشرفت سرطان نقش دارد (۴). سطح تومور مارکر M2-PK به ویژه در بیماران مبتلا به سرطان روده به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و به خوبی با اندازه تومور ارتباط دارد (۵).

تومورها دارای طیف گسترده‌ای از سلول‌های توموری هستند که با تولید بیش از حد آنزیم‌های گلیکولیتیک با سرعت بالا، گلیکولیز انجام می‌دهند. آنزیم گلیکولیتیک پیرووات کیناز (PK) آخرین مرحله گلیکولیز را کاتالیز کرده و فسفوانول پیرووات را به پیرووات تبدیل می‌کند (۶). ایزوفرم‌های مختلف از این آنزیم در بافت‌های مختلف وجود دارد مانند L-PK در کبد و کلیه، R-PK در گلبول‌های قرمز، M1-PK در عضله و مغز و M2-PK در سلول‌های توموری (۷). بیان بیش از حد M2-PK سیگنالی است که جایگزین ایزوآنزیم‌های PK خاص بافت می‌شود و نشانگر تکثیر تومور می‌باشد. در سلول‌های در حال تکثیر طبیعی، M2-PK عمدتاً تترامر و با میل ترکیبی بالا به سوبسترای خود فسفوانول پیرووات است با این وجود، سلول‌های توموری معمولاً یک فرم دایمر، با میل ترکیبی کم برای فسفوانول پیرووات بیان می‌کنند این نوع از M2-PK (Tu M2-PK) در سلول‌های تومور تعامل مستقیمی با انواع مختلف انکوپروتئین‌ها دارد که همان پروتئین‌های سمی هستند که توسط سلول‌های توموری ساخته می‌شوند (۸). این ایزوفرم در سرطان کولون از نظر کمی در نمونه‌های مدفوع قابل تشخیص است و عملکرد بهتری در غربالگری غیر تهاجمی برای آدنوم و سرطان کولورکتال (CRC) دارد (۹). البته شرایط خوش خیمی نیز وجود دارد که در آن افزایش پلاسمایی Tu M2-PK نشان داده شده است از جمله بیماری نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های روماتیسمی، نارسایی مزمن قلبی، پانکراتیت حاد و مزمن و التهاب روده و علت این افزایش در Tu M2-PK در این بیماری‌های خوش خیم به طور کامل مشخص نشده است (۱۰).

M2-PK توموری پلازما یک مارکر خاص برای سرطان کولورکتال نیست و در بسیاری از انواع دیگر سرطان‌های غیر GI مانند پستان، کلیه، ریه، سرطان دهانه رحم، تخمدان و تیروئید نیز افزایش می‌یابد ولی در سرطان پروستات، حنجره و بیضه مقادیر آن ناچیز می‌باشد (۱۱) (۱۲).

□ ساختمان و نقش M2-PK

M2-PK پروتئینی است که به فسفوتیروزین متصل



مراحل اولیه تا پیشرفته سرطان کولون ویژگی و حساسیت بیشتری را نشان می‌دهد و می‌تواند ابزار تشخیصی مناسبی را در اختیار ما قرار دهد (۱۶).

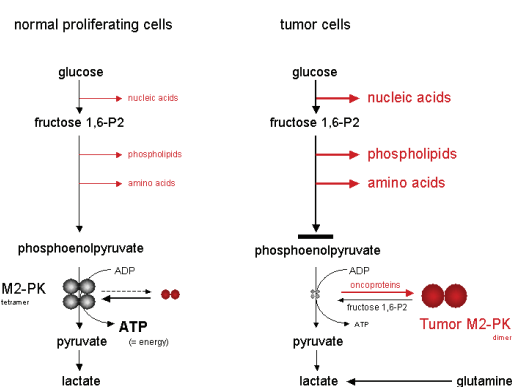
Sensitivity in:	M2-PK*	gFOBT*
Colon cancer	91%	21%
Polyps > 1cm	60%	20%
Polyps < 1cm	20%	0%
Specificity	92%	100%

*مقایسه حساسیت و اختصاصیت پیروات کیناز M2 و FOB در کانسر کولورکتال و پولیپ بر اساس مرحله تومور و نیاز به انجام عمل جراحی (۱۶)

افزایش سطح M2-PK در بیمار سرطانی به طور مستمر (چه در سرطان‌های با توده سفت و جامد و چه در سرطان‌های هماتولوژیک) می‌تواند نتیجه تأثیر فعالیت سلول‌های توموری بر روی سیستم گلیکولیتیک و متابولیک باشد. افزایش همزمان سیتوکاین‌های التهابی در پاسخ به تومور در مراحل اولیه هم می‌تواند نقش مهمی در تغییر سیستم گلیکولیتیک بازی کند (۱۷). افزایش سطوح M2-PK در سرطان‌های مثانه، پانکراس، کلیه و کولون در نمونه‌های سرم، ادرار و مدفوع بیماران قابل مشاهده می‌باشد (۱۸). بنابراین می‌تواند به عنوان پارامتر غیر تهاجمی مناسبی جهت تشخیص اولیه انواع سرطان به کار گرفته شود (۱۹).

ترکیب اندازه‌گیری همزمان M2-PK و سایر تومور مارکرها مثل LDH، CA19-9، CEA و CA72-4 می‌تواند در شناسایی محل درگیری و آسیب پرولیفراسیون سلولی در سیستم گوارشی بسیار کمک کننده باشد (۲۰). از ویژگی‌های انجام آزمایش M2-PK در نمونه مدفوع می‌توان به حساسیت بالا، سرعت و راحتی انجام آن در بیماران سرپایی و بستری اشاره کرد (۲۱) و برای بررسی پولیپ روده و سرطان کولورکتال به عنوان یک ابزار غربالگری مفید پیشنهاد می‌شود (۲۲).

می‌شود و باعث فعال شدن کاتنین در هسته سلول‌ها می‌شود. تیروزین کینازها در فسفوریلاسیون پروتئین‌های آدپتور و مسیرهای سیگنالینگ و رشد تومور بسیار اهمیت دارند. همانطور که در شکل شماره (۱) مشاهده می‌شود این ایزوآنزیم در سلول‌های در حال تکثیر بیان شده و معمولاً به شکل تترامر ساخته می‌شود در حالی که در سلول سرطانی ویژگی بافتی خود را از دست داده و به صورت دایمر بیان می‌شود (۱۳) که دارای فعالیت پایینی بوده و تمایل کمتری به سوسترای خود دارد (۸).



شکل ۱: پیامدهای متابولیک اشکال تترامری و دیمری M2-PK (۱۳)

□ ارزش اندازه‌گیری M2-PK در تشخیص سرطان افزایش مقدار تومور مارکر M2-PK به عنوان یک نشانگر افزایش سطح گلیکولیز در مراحل اولیه ایجاد پولیپ و سرطان روده در نظر گرفته می‌شود (۱۴). ایزوفورم دایمر M2-PK در مراحل اولیه ایجاد تومور فرم غالب بوده و از نظر متابولیکی غیرفعال می‌باشد و میل ترکیبی پایینی با فسفوانول پیروات دارد بنابراین در سلول‌ها تجمع پیدا می‌کند و نشانه‌ای برای تکثیر بیشتر سلول‌ها می‌باشد.

غلظت بالای M2-PK در مدفوع نشانگر وجود یک پروسه خوش خیم یا بد خیم می‌باشد (۱۵). همانطور که در جدول شماره (۱) مشاهده می‌شود اندازه‌گیری سطوح تومور مارکر M2-PK در مقایسه با خون مخفی در



References:

- 1-Kocarnik, JM; others (2022). "Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019". *JAMA Oncology*. 8 (3): 420-444.
- 2-"Vitamin D Has Role in Colon Cancer Prevention". Archived from the original on 4 December 2006. Retrieved 27 July 2007.
- 3-General Information about Colon Cancer". NCI. May 12, 2014. Archived from the original on July 4, 2014. Retrieved June 29, 2014.
- 4-Zou J, Xiao Z, Wu Y, Yang J, Cui N. Noninvasive fecal testing for colorectal cancer. *Clin Chim Acta*. 2022;524:123-131.
- 5-Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008;452(7184):230-233.
- 6-Mulder SA, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, et al. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(10):878-882.
- 7-Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(3):265-276.
- 8-Christofk HR, Vander Heiden MG, Wu N, Asara JM, Cantley LC. Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature*. 2008;452(7184):181-186.
- 9-Dabbous HK, Mohamed YAE, El-Folly RF, et al. Evaluation of fecal M2PK as a diagnostic marker in colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(3):442-450.
- 10-Caviglia GP, Cabianca L, Fagoonee S, Gili FM. Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. fecal M2-type pyruvate kinase. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(1):114-120. doi:10.11613/BM.2016.012
- 11- Rigi F, Jannatabad A, Izanloo A, Roshanravan R, Hashemian HR, Kerachian MA. Expression of tumor pyruvate kinase M2 isoform in plasma and stool of patients with colorectal cancer or adenomatous polyps. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):241.
- 12- McDowell G, Gupta S, Dellerba M, Coppinger T, Levy RD and Keevil BG: Plasma concentrations of tumour dimeric pyruvate kinase are increased in patients with chronic cardiac failure. *Ann Clin Biochem* 41: 491-493, 2004
- 13-Bluemlein K, Grüning NM, Feichtinger RG, Lehrach H, Kofler B, Ralser M (2011). "No evidence for a shift in pyruvate kinase PKM1 to PKM2 expression during tumorigenesis". *Oncotarget*. 2 (5): 393-400
- 14-Gupta V, Bamezai RN (Sep 2010). "Human pyruvate kinase-M2: "A multi-functional protein"". *Protein Sci*. 19 (11): 2031-44.
- 15-Bond AD, Burkitt MD, Sawbridge D, Corfe BM, Probert CS. Correlation between faecal tumour M2 pyruvate kinase and colonoscopy for the detection of adenomatous neoplasia in a secondary care cohort. *J Gastrointest Liver Dis: JGLD*. 2016;25(1):71-77.
- 16- K Koss I, D Maxton, J A Z Jankowski. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis*. 2008 Mar; 10(3):244-8
- 17- Mazurek S: Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol* 43: 969-980, 2011
- 18-Schneider J, Neu K, Grimm H, Velcovsky HG, Weisse G and Eigenbrodt E: Tumor M2-pyruvate kinase in lung cancer patients: immunohistochemical detection and disease monitoring. *Anticancer Res* 22: 311-318, 2002.
- 19-Bandara IA, Baltatzis M, Sanyal S, Siriwardena AK. Evaluation of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) as a biomarker for pancreatic cancer. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):56.
- 20-Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*. 2003;23(6d):5089-5093.
- 21-Kim YC, Kim JH, Cheung DY, et al. The usefulness of a novel screening kit for colorectal cancer using the immunochromatographic fecal tumor M2 pyruvate kinase test. *Gut Liver*. 2015; 9(5):641-648.
- 22- Schulze G: The tumour marker tumour M2-PK: an application in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 20:4961-4964, 2000

