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

● دکتر محمد علی دولتی
دکتـــرای علوم آزمایشـــگاهی، Ph.D ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
dr_dovlati@yahoo.com

● محمدعلی حضرتی
کارشـــناس علوم آزمایشـــگاهی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان نقوی
mohamadalihazrati@gmail.com

● فاطمه میرزایی فینی
کارشناس ارشد ژنتیک، آزمایشگاه
mirzaii_fa@yahoo.com

● مجتبی دولتی
کارشناس علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه
dovlati2012@gmail.com

❑ خلاصه

ســـلول‌های در حال تکثیر، به ویژه ســـلول‌های توموری، ایزو آنزیم دیمر پیرووات کیناز را بیان می‌کنند که پیرووات کیناز M2 تومور نامیده می‌شـــود که می‌توان وجود آن را در پلاســـمای EDTA و مدفوع بررسی کرد. در چند سال اخیر، توجه زیادی به این تومور مارکر جدید شـــده اســـت. این تومور مارکر در تشخیص و نظارت بر انواع بیماری‌های بدخیم اســـتفاده شده اســـت. در مقایســـه با نشانگرهای توموری دیگر، مقدار تومور مارکر M2-PK در پلاســـمای EDTA ثابت می‌کند که حداقل حساســـیت یکســـانی در ســـرطان پانکراس، معده، مری، کولورکتال و کلانژیو سلول دارد و در ترکیـــب با ســـایر تومور مارکرهای ایجاد شـــده، EDTA-plasma M2-PK یک ابزار مفید در تشخیص و نظارت بر تومورهای گوارشی است. در سرطان کولورکتال، M2-PK در پلاســـمای EDTA حتی برتـــری خود را در مقایسه با CEA نشـــان می‌دهد. آزمایش M2-PK تومور در مدفوع شـــبیه یک پارامتر غربالگری غیر تهاجمی خوب برای سرطان کولورکتال با ویژگی ۱۰۰-۷۱٪ و حساسیت ۹۱-۶۸/۸٪ می‌باشد. این تومور مارکر در غربالگری سرطان کولورکتال، نســـبت به آزمایش خون مخفی مدفوع برتری دارد. از آنجایی که اســـتاندارد طلایی تشخیص کولورکتال کارسینوما، کولونوسکوپی می‌باشـــد و به عنوان یک روش تهاجمی محسوب می‌شـــود؛ تومور مارکر M2-PK روشی آسان‌تر و غیر تهاجمی است که نسبت به استاندارد طلایی هزینه کمتری دارد. تشخیص ارزیابی این تومور مارکر مفید

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-07-18]

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: پیـــرووات کینـــاز M2، تومورمارکر، پارامتر غیرتهاجمی

مقدمه

سرطان باعث ۱۳ درصد عوامل مرگ و میر انسان‌هاست. بر طبق گـــزارش انجمن بهداشـــت آمریـــکا ۷٫۶ میلیون نفر بر اثر ســـرطان در ســـال ۲۰۰۷ مرده‌انـــد. ۷۰ درصد مرگ‌های ناشـــی از سرطان در کشـــورهای در حال توسعه رخ می‌دهنـــد (۱). یکی از مهم‌ترین مشـــکلات در درمان ســـرطان بحث تشـــخیص به موقع و زود هنگام آن است. بسیاری از بیماران به دلیل تشخیص دیر هنگام این بیماری قـــادر به درمان آن نبوده‌اند که از جمله دلایل آن ســـخت بودن روندهای تشـــخیصی این بیماری اســـت. برای مثال ســـرطان روده چهارمین دلیل شـــایع مرگ و میر ناشی از ســـرطان در جهان است. اگر ضایعات سرطان روده را بتوان در مراحل اولیه تشـــخیص داد، با برداشتن آندوسکوپی به راحتی قابل درمان هستند. بنابراین، توسعه استراتژی‌های اســـکن مؤثر برای تشـــخیص زود هنگام سرطان‌های روده بسیار حیاتی می‌باشـــد (۲). اگرچه کولونوسکوپی بهترین روش در تشـــخیص سرطان روده اســـت، اما کاربرد آن در برنامه‌های اسکن به دلیل مشکل و سختی کاربرد برای همه بیماران مناسب نیست. بنابراین، نیاز به نشانگرهای مناسب بیوشـــیمیایی توموری وجـــود دارد که بتوانـــد در ارزیابی بیماران در معرض خطر سرطان به کار رود (۳).

تومور مارکر(M2-pyruvate kinase) M2-PK ، یک نشانگر بیوشـــیمیایی جدید می‌باشد که اخیراً مطرح شده که در تشخیص ســـرطان روده در مراحل اولیه بسیار مؤثر است. پیروات 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 طـــور قابل توجهی افزایش می‌یابـــد و به خوبی با اندازه تومور ارتباط دارد (۵).

تومورها دارای طیف گســـترده‌ای از سلول‌های توموری هســـتند که با تولید بیش از حد آنزیم‌های گلیکولیتیک با ســـرعت بالا، گلیکولیز انجام می‌دهند. آنزیم گلیکولیتیک پیروات کیناز (PK) آخرین مرحله گلیکولیز را کاتالیز کرده و فســـفوانول پیرووات را به پیـــرووات تبدیل می‌کند (۶). ایزوفرم های مختلف از این آنزیم در بافت‌های مختلف وجود دارد ماننـــد 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 ســـیگنالی اســـت که جایگزیـــن ایزوآنزیم های PK خاص بافت می‌شـــود و نشـــانگر تکثیر تومور می‌باشد. در سلول‌های در حال تکثیر طبیعـــی، M2-PK عمدتاً تترامـــر و با میل ترکیبی بالا به سوبسترای خود فســـفوانول پیرووات اســـت با این وجود، ســـلول‌های توموری معمولاً یک فرم دایمر، با میل ترکیبی کم برای فســـفوانول پیـــرووات بیان می‌کننـــد این نوع از M2-PK (Tu M2-PK) در ســـلول‌های تومـــور تعامـــل مســـتقیمی با انواع مختلف انکوپروتئین ها دارد که همان پروتئین‌های سمی هســـتند که توسط سلول‌های توموری ســـاخته می‌شـــوند (۸). ایـــن ایزوفرم در ســـرطان کولون از نظـــر کمی در نمونه‌های مدفوع قابل تشـــخیص اســـت و عملکـــرد بهتری در غربالگری غیـــر تهاجمی برای آدنوم و ســـرطان کولورکتـــال (CRC) دارد (۹). البته شـــرایط خوش خیمی نیز وجود دارد که در آن افزایش پلاســـمایی Tu M2-PK نشان داده شده است از جمله بیماری نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های روماتیســـمی، نارســـایی مزمن قلبی، پانکراتیت حاد و مزمن و التهاب روده و علت این افزایش در Tu M2-PK در ایـــن بیماری‌های خـــوش خیم به طور کامل مشخص نشده است (۱۰).

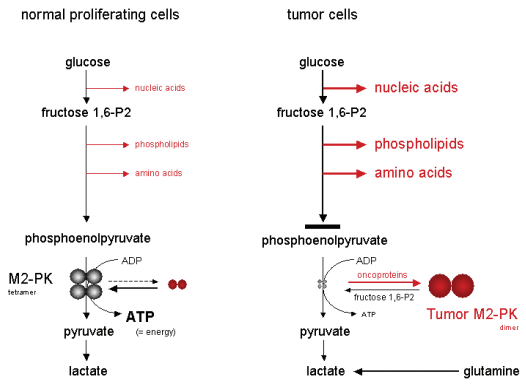
M2-PK توموری پلاسما یک مارکر خاص برای سرطان کولورکتال نیست و در بسیاری از انواع دیگر سرطان‌های غیر GI مانند پســـتان، کلیه، ریه، سرطان دهانه رحم، تخمدان و تیروئید نیز افزایش می‌یابد ولی در سرطان پروستات، حنجره و بیضه مقادیر آن ناچیز می‌باشد (۱۲) (۱۱).

ساختمان و نقش M2-PK

M2-PK پروتئینی اســـت که به فســـفوتیروزین متصل

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-07-18]

می‌شـــود و باعث فعال شـــدن کاتنین در هســـته سلول‌ها می‌شود. تیروزین کینازها در فسفوریلاسیون پروتئین‌های آداپتور و مسیرهای سیگنالینگ و رشد تومور بسیار اهمیت دارند. همانطور که در شکل شـــماره (۱) مشاهده می‌شود این ایزوآنزیم در ســـلول‌های در حال تکثیر بیان شـــده و معمولاً به شـــکل تترامر ساخته می‌شـــود در حالی که در ســـلول ســـرطانی ویژگی بافتی خود را از دست داده و به صورت دایمر بیان می‌شـــود (۱۳) که دارای فعالیت پایینی بوده و تمایل کمتری به سوبسترای خود دارد (۸).



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

ارزش اندازه گیری M2-PK در تشخیص سرطان

افزایـــش مقدار تومور مارکـــر M2-PK به عنوان یک نشـــانگر افزایش ســـطح گلیکولیز در مراحل اولیه ایجاد پولیـــپ و ســـرطان روده در نظر گرفته می‌شـــود (۱۴). ایزوفورم دایمر M2-PK در مراحـــل اولیه ایجاد تومور فـــرم غالب بوده و از نظر متابولیکی غیرفعال می‌باشـــد و میل ترکیبی پایینی با فسفوانول پیروات دارد بنابراین در سلول‌ها تجمع پیدا می‌کند و نشانه‌ای برای تکثیر بیشتر سلول‌ها می‌باشد.

غلظت بـــالای M2-PK در مدفوع نشـــانگر وجود یک پروســـه خوش خیم یـــا بد خیم می‌باشـــد (۱۵). همانطور که در جدول شـــماره (۱) مشاهده می‌شـــود اندازه گیری سطوح تومور مارکر M2-PK در مقایسه با خون مخفی در 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)**

افزایـــش ســـطح M2-PK در بیمار ســـرطانی به طور مســـتمر (چه در ســـرطان‌های با توده ســـفت و جامـــد و چه در ســـرطان‌های هماتولوژیک) می‌تواند نتیجـــه تأثیر فعالیت ســـلول‌های تومـــوری بر روی سیســـتم گلیکولیتیـــک و متابولیک باشـــد. افزایش همزمان ســـیتوکاین های التهابی در پاســـخ به تومور در مراحـــل اولیه هم می‌تواند نقـــش مهمی در تغییر سیستم گلیکولیتیک بازی کند (۱۷). افزایش سطوح M2-PK در ســـرطان‌های مثانـــه، پانکراس، کلیه و کولون در نمونه‌های سرم، ادرار و مدفوع بیماران قابل مشـــاهده می‌باشـــد (۱۸). بنابراین می‌تواند به عنوان پارامتر غیر تهاجمی مناســـبی جهت تشـــخیص اولیه انواع سرطان به کار گرفته شود (۱۹).

ترکیـــب اندازه گیـــری همزمـــان M2-PK و ســـایر تومـــور مارکرهـــا مثـــل LDH، CA19-9، CEA و CA72-4 می‌توانـــد در شناســـایی محـــل درگیـــری و آسیب پرولیفراسیون ســـلولی در سیستم گوارشی بسیار کمک کننده باشـــد (۲۰). از ویژگی‌هـــای انجام آزمایش M2-PK در نمونـــه مدفوع می‌توان به حساســـیت 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).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-07-18]

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 1, 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-07-18]