



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

المؤشرات الحيوية التنبؤية في سرطان الرئة

• كان التقدم الرئيسي التالي هو فهم أن هذه البروتينات المسببة للسرطان كانت موجودة فقط في الخلايا التي أظهرت أيضًا تغييرات في حمضها النووي، وهو اللبنة الأساسية لجميع خلايانا. يتحد الحمض النووي معًا في تسلسلات أو رموز فريدة وقابلة للتكرار تخبر الجسم بكيفية صنع جميع بروتيناته. إنه أشبه بكتاب وصفات ونحن بحاجة إلى هذه الرموز لكي نقوم أجسامنا بصنع أو استبدال الأنسجة والماكينات البالية داخل خلايانا.

إذا تم تغيير رمز الحمض النووي، الأمر الذي ما زالت أسبابه غير مؤكدة، يمكن أن ترتبط لبنات البناء معًا بترتيب مختلف وقد تبدأ الخلايا في إنشاء بروتينات غير طبيعية. إن نسخ رموز الحمض النووي لبناء الخلايا وتكرارها يومًا بعد يوم، وعمامًا بعد عام، في حد ذاته عملية معقدة وأحيانًا يحدث خطأ بها، لا سيما بعد مثل هذه التعرضات أو المحفزات الأخرى.

• تم تطوير اختبارات، تسمى المؤشرات الحيوية، والتي يمكن أن تحدد بعض هذه التغييرات المهمة في الحمض النووي للخلايا السرطانية ويمكن الآن استخدامها بشكل روتيني في الرعاية الإكلينيكية.

• كانت الخطوة الأخيرة والمهمة تتمثل في توفير مجموعة من الوسائل العلاجية الدوائية الجديدة التي تركز على البروتينات غير الطبيعية الناتجة عن تغييرات الحمض النووي هذه. بمجرد أن نعرف الرمز، يمكن تقديم أفضل علاج.

• تسمى التغييرات في الحمض النووي لخلايا الورم بالطفرات. وهذه الطفرات هي مؤشرات حيوية لأنها تساعدنا على تمييز أنواع خلايا سرطان الرئة عن بعضها البعض.

• والأهم من ذلك، فهي مؤشرات حيوية تنبؤية، لأنها تخبر فريق السرطان المعالج لك كيف من المحتمل أن يتصرف الورم وما هو أفضل علاج لك.

• رمز الحمض النووي للأورام أقل استقرارًا بكثير عما هو عليه في أنسجة الجسم الطبيعية. أثناء العلاج، يمكن أن تحدث تغييرات أخرى في الحمض النووي للورم في بعض الأحيان.

المؤشر الحيوي التنبؤي عبارة عن خاصية مجهرية للخلايا السرطانية التي يمكن استخدامها لمساعدة أطباء السرطان على اختيار العلاجات الأكثر فعالية لبعض أنواع السرطان.

على الرغم من أنك قد لا تعتقد ذلك، إلا أننا نستخدم شيئًا مشابهًا في حياتنا اليومية. فنحن نستخدم أوجه التشابه والاختلاف المرئية (المؤشرات) في تركيبنا البيولوجي لاتخاذ بعض الخيارات. على سبيل المثال، سيكون الشخص ذو البشرة الفاتحة والشعر الأحمر أكثر عرضة لحروق الشمس من شخص لديه بشرة داكنة عند التعرض للشمس لنفس الفترة. يمكن أن يتم اعتبار الجلد الفاتح "مؤشرًا تنبؤيًا" لخطر حروق الشمس، وهو شيء يمكننا رؤيته بأعيننا. باستخدام هذه المعلومات (البشرة الفاتحة التي يمكن أن نراها)، يمكن للناس تجنب حروق الشمس.

لدى الأشخاص العديد من الاختلافات مثل هذا النوع. وخلايا سرطان الرئة لديها اختلافات أيضًا. ويمكن رؤية بعض هذه الاختلافات تحت المجهر. على مدار عقود، كانت هذه الاختلافات الملحوظة هي كل ما كان متاحًا لدينا لتمييز نوع معين من الأورام (أو نوع من أنواع سرطان الرئة) عن نوع آخر. فعلى الرغم من أنها ساعدتنا على تحسين الوسائل العلاجية، إلا أن المنهجية لم تكن دقيقة للغاية ولم تسمح بتخصيص وسائل العلاج حسب الأشخاص – أي هدفنا المتمثل في الربط بين كل مريض وأفضل علاج ممكن له. والخبر السار هو أنه يمكننا الآن القيام بذلك بشكل أفضل لأنه يمكننا اكتشاف اختلافات أصغر من ذلك.

لقد توسع نطاق معرفتنا بشكل كبير، لا سيما على مدى السنوات الخمسة عشر الماضية، بأربع طرق مهمة:

• أولاً، تحت المجهر العادي، قد تبدو خلايا الأورام متشابهة. ومع ذلك، فقد تمكنا من اكتشاف جزيئات أصغر في بعض خلايا الورم التي نعرف الآن أنها يمكن أن تتسبب في نمو هذه الخلايا وتكاثرها.

هذه الجزيئات عبارة عن بروتينات. والبروتينات تلعب دورًا مهمًا في الجسم، وتؤدي معظم العمل في الخلايا، وهي ضرورية لبنية أنسجة وأعضاء الجسم ووظائفها وتنظيمها.

تستمر المؤشرات الحيوية الجديدة لسرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) في الظهور، إلا أن المؤشرات الحيوية الأكثر شيوعاً في هذا الوقت هي:

جين EGFR

ينتج جين EGFR بروتيناً موجوداً على سطح الخلايا يساعدها على النمو والانقسام. تحتوي بعض خلايا سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) على الكثير من هذا البروتين مما يجعلها تنمو بشكل أسرع من المعتاد. وهذا الشكل من الطفرات أكثر شيوعاً لدى الأشخاص المنحدرين من أصل آسيوي والنساء وغير المدخنين على الإطلاق.

عمليات دمج جين ALK

تحدث هذه الطفرة عندما يندمج جينان (مثل EML 4 و ALK) ويزداد نشاط الجين السرطاني ALK. وهو موجود في الغالب لدى الشباب (عادة 55 عاماً أو أقل) والذين لم يدخنوا أبداً.

جين MET

هناك العديد من الأنواع المختلفة من جين MET، والتي تظهر لدى الأشخاص المدخنين الحاليين أو السابقين، بدلاً من الأشخاص الذين لم يدخنوا أبداً.

جين RET

تحدث عمليات اندماج جين RET عن طريق ربط أجزاء من جينين مختلفين معاً لتكوين جين اندماج. قد تؤدي جينات الاندماج وبروتين الاندماج الذي يأتي منها إلى تطور بعض أنواع السرطان. تنتقل هذه الطفرة الجينية من الوالد إلى الطفل. يمكن اختبار الأقارب المقربين لمن يحملون هذا الجين لمعرفة ما إذا كانوا يحملونه أم لا.

جين ROSI

تتشكل عمليات اندماج جين ROSI، مثل عمليات اندماج جين ALK، عندما ينكسر جين ROSI وجين آخر ويندمجان.

جين KRAS

غالباً ما توجد طفرة جين KRAS لدى الأشخاص الذين يدخنون.

جين NTRK

تتشكل عمليات اندماج جين NTRK عندما يندمج جزء من جين NTRK وجزء من جين آخر أو يتصلان ببعضهما مما يسبب نمو الخلية والسرطان. لا يوجد نوع واحد من المرضى الذين من المرجح أن يكون لديهم اندماج لجين NTRK.

• والأهم من ذلك، فهي مؤشرات حيوية تنبؤية، لأنها تخبر فريق السرطان المعالج لك كيف من المحتمل أن يتصرف الورم وما هو أفضل علاج لك.

• رمز الحمض النووي للأورام أقل استقراراً بكثير عما هو عليه في أنسجة الجسم الطبيعية. أثناء العلاج، يمكن أن تحدث تغييرات أخرى في الحمض النووي للورم قد يعني هذا أن فريق السرطان قد يفكر في الحصول على عينة أخرى من نسيج الورم (الخرعة) لإعادة اختبار الحمض النووي للتأكد من أنك لا تزال تتلقى أفضل علاج أو ما إذا كان هناك علاج آخر سيكون أفضل الآن.

هناك العديد من أنواع سرطان الرئة. النوعان الرئيسيان هما سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة (SCLC). النوع الأكثر شيوعاً هو سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC).

سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة

يمكن تقسيم سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) إلى 3 أنواع:

• **السرطان الغدي** أكثر شيوعاً بقليل بين النساء، وهو أيضاً النوع الأكثر شيوعاً من سرطان الرئة بين الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 45 عاماً ويظهر في حوالي 50% من جميع حالات سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC). وهو يظهر بشكل متكرر في الأجزاء الخارجية من الرئة ويتطور من نوع معين من الخلايا التي تنتج المخاط ويمكن أن تؤدي إلى سعال مزمن.

• **سرطان الخلايا الكبيرة**، يميل هذا النوع من سرطان الرئة إلى النمو بسرعة كبيرة وغالباً ما ينشأ في الممرات الهوائية الأكبر. وهو يميل إلى الانتشار خارج الرئة في مرحلة مبكرة.

• **سرطان الخلايا الحرشفية** هو النوع الأكثر شيوعاً من سرطان الرئة الأولي في المملكة المتحدة وغالباً ما يتشكل في الممرات الهوائية الأكبر والأكثر مركزية.

المؤشرات الحيوية	التكرار المقدر في سرطان الرئة الغدي ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC)
حساسية جين EGFR	15%
جين EGFR الأخر	2%
جين KRAS	25%
جين ALK	7%
مُستقبل عامل نمو البشرة 2 لدى البشر (Her2)	2%
طفرة BRAF V600E	2%
طفرات BRAF الأخرى	1%
جين ROSI	2%
جين RET	2%
جين NTRK1	0-5%
جين MET	3%
جين MAP2K1	0-5%
جين MAP2K1	1%
جين NRAS	0-5%
< طفرة واحدة	3%
غير معروف	31%

يتكون هذا النوع من سرطان الرئة من خلايا مستديرة صغيرة تشكل كتلاً كبيرة وعادةً ما تبدأ في الممرات الهوائية الأكبر. تتكاثر الخلية وتنمو بسرعة كبيرة وقد تنتشر إلى الغدد الليمفاوية و / أو أعضاء أخرى في الجسم.

لا توجد مؤشرات حيوية لتوجيه تخطيط علاج سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة (SCLC) حتى الآن، ومع ذلك قد يتغير هذا مع تقدم المزيد من البحوث في هذا المجال.

لماذا يعد من المفيد معرفة المؤشرات الحيوية لسرطان الرئة التي تظهر لديك؟

يتم تطوير المزيد من الوسائل العلاجية الدوائية طوال الوقت ويمكننا توقع تجارب إكلينيكية وخيارات علاجية جديدة لمرضى سرطان الرئة في المستقبل.

لن يكون كل عقار فعالاً إلا ضد الطفرة الجينية التي تم تطويره من أجلها. سوف يقدم لك أخصائي الرعاية الصحية الخاص بك المشورة بشأن العلاج الأفضل لك.

ويختلف الاختبار الخاص بالكشف عن المؤشرات الحيوية اختلافاً كبيراً، وستختلف المبادئ التوجيهية للاختبار من بلد إلى آخر، بل وربما من مستشفى إلى آخر.

في بعض البلدان، من الروتيني للمرضى الذين يعانون من سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) أن يتم اختبار أورامهم بحثاً عن طفرات جينية حتى يعرف الأطباء ما إذا كان هناك عقار معين يمكنهم استخدامه أو ما إذا كانت هناك تجربة إكلينيكية لأدوية جديدة قد تناسبهم. نوصي بشدة أن تطلب من أخصائي الرعاية الصحية الخاص بك اختبار أي من الطفرات المعروفة لمعرفة ما إذا كنت مؤهلاً للاستفادة من عقار علاجي مستهدف أو للمشاركة في تجربة إكلينيكية معينة.

توفر هذه الطفرة تعليمات لصنع بروتين يساعد على دخول الإشارات الكيميائية إلى الخلايا. في الأورام السرطانية، يمكن أن تتسبب هذه الإشارة في انقسام الخلايا ونمو السرطان. وهي أكثر شيوعاً لدى النساء منه لدى الرجال، وتميل إلى التأثير على المدخنين الحاليين أو السابقين.

بروتين PD-L1

من بين وظائف الجهاز المناعي للجسم تدمير الخلايا التالفة، مثل الخلايا السرطانية. ومع ذلك، يمكن للخلايا السرطانية في بعض الأحيان أن تجد طرقاً لخداع الجهاز المناعي ليعتقد أنها خلايا طبيعية ولا ينبغي مهاجمتها. وهذا يسمح لها بالنمو والانتشار. ومن بين الطرق التي تؤدي إلى حدوث ذلك تكون من خلال البروتينات التي تسمى بروتينات نقطة التفتيش.

تم العثور على بروتين PD-L1 على سطح الأنسجة الطبيعية والخلايا السليمة، وبعض أنواع السرطان تنتكر عن طريق صنع بروتين PD-L1 الخاص بها. وبالتالي لا يتم رصد هذه الخلايا من قبل نقاط التفتيش، مما يعني أن الجهاز المناعي لا يدمرها. يمكن أن تستمر الخلايا السرطانية غير المكتشفة في النمو دون إبطاء أو إيقاف.

العلاج المناعي، ويسمى أحياناً أيضاً علم الأورام المناعية (IO)، هو نوع من أنواع علاجات سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) الذي يعيد تنشيط الجهاز المناعي، مما يساعده على التعرف على الخلايا السرطانية غير الطبيعية ومهاجمتها.

تعبير PD-L1	التكرار المقدر فيسرطان سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) الغدي
	33% : < 50% أورام
	درجة التناسب (TPS)
	30% : 49-1 TPS
	37% : > 1 TPS

المرجع من المشهد المتطور لاختبار المؤشرات الحيوية لأجل سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة في أوروبا. من إعداد كيث إم كبير على <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>