Paramedical Sciences and Military Health

Review Article

Volume 18, Number 1, 2023

Investigating the Importance of the Role of Key Genes in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: A Review Article

Milad Pezeshki[1], Jamshid Ansari[2]*, Mahmood Esfandyari[3], Elahe Tamjidi[4], Azam Ahmadi[5], Davood Komijani[6]

[1] MSc in Genetic, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

[2] Department of Radiotherapy, Ayatollah Khansari Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

[3] Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak, Iran

[4] Department of Sport Physiology, Faculty of Physiology Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

[5] PhD of Genetics, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

[6] Department of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Abstract

Introduction: Lung cancer is the most common cancer worldwide with high mortality rates in male and female. In Iran, lung cancer is the third most common type of cancer and its prevalence is increasing rapidly. This disease has a high mortality rate because patients with lung cancer are diagnosed at an advance stage of the disease. Therefore, the presence of tumor markers is essential for treatment and early diagnosis of lung cancer. Studies have shown that there are many genetic variants that are significantly related to the incidence of lung cancer. The present study aimed to investigate the role of key genes in the occurrence of lung cancer.

Methods and Materials: This review article has been performed by searching lung cancer, key genes, clinical biomarker, and early diagnosis keywords in various data bases such as NCBI, PubMed, Scopus, Science Direct, and Google Scholar.

Results: EGFR, KRAS and TP53 genes have the highest importance and role in the occurrence of lung cancer; therefore, the identification of mutations in the mentioned genes can play an important role in the diagnosis and treatment of lung cancer as a clinical biomarker.

Discussion and Conclusion: Identification of genetic variants involved in lung cancer can be used as clinical biomarkers for early diagnosis and appropriate treatment of this disease. Molecular biomarkers can have the potential to improve the current state of early lung cancer detection and treatment methods. Recognizing genetic variants as clinical biomarkers for early diagnosis and evaluation of response to treatment for lung cancer can play an important role in facilitating the treatment process, increasing response to treatment, reducing mortality, and reducing material and spiritual damages caused by this disease.

Keywords: Lung Cancer, Key Genes, Clinical Biomarkers, Early Diagnosis

***(Corresponding Author) Jamshid Ansari**, Department of Radiotherapy, Ayatollah Khansari Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

E-mail: Jamshidsa@yahoo.com

مقاله مروری

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال هجدهم، شماره یکم، ۱۴۰۲

بررسی اهمیت نقش ژن‌های کلیدی در تشخیص و درمان سرطان ریه

میلاد پزشکی[۱]، جمشید انصاری[۲*]، محمود اسفندیاری[۳]، الهه تمجیدی[۴]، اعظم احمدی[۵]، داوود کمیجانی[۶]

[۱]کارشناسی ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۲]گروه انکولوژی، بیمارستان آیت‌الله خوانساری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۳] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران
[۴] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزش، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
[۵]دکترای تخصصی ژنتیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۶] گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

چکیده

مقدمه: سرطان ریه شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است که میزان مرگ و میر بالایی در مردان و زنان دارد. در ایران سرطان ریه سومین نوع سرطان شایع بوده و فراوانی آن به سرعت در حال افزایش است. میزان بالای مرگ و میر به این دلیل است که بیماران اغلب در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده می‌شوند. بنابراین وجود مارکرهای مولکولی جهت تشخیص زودهنگام و انتخاب درمان استاندارد سرطان ریه ضروری است. مطالعات نشان دادند که واریانت‌های ژنتیکی زیادی وجود دارد که به طور قابل توجهی با بروز سرطان ریه مرتبط هستند. هدف ما در این مطالعه بررسی ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه است.

مواد و روش ها: برای نگارش این مطالعه مروری، کلمات کلیدی سرطان ریه، ژن‌های کلیدی، بیومارکر بالینی و تشخیص زودرس در پایگاه‌های اینترنتی Science Direct ، Scopus، NCBI، PubMed و Google Scholar جستجو گردید و مقاله حاضر بر اساس آن‌ها نگاشته شد.

یافته ها: ژن‌های BRAF، KRAS، EGFR و TP53 بالاترین اهمیت و نقش را در بروز سرطان ریه دارند؛ لذا شناسایی موتاسیون‌ها در ژن‌های مذکور می‌تواند به عنوان بیومارکر بالینی نقش مهمی در تشخیص و درمان سرطان ریه داشته باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: شناسایی ژن‌های دخیل در سرطان ریه می‌تواند به عنوان بیومارکرهای بالینی به منظور تشخیص زودهنگام و درمان مناسب این بیماری مورد استفاده قرار گیرند. بیومارکرهای مولکولی می‌توانند این پتانسیل را داشته باشند که وضعیت کنونی روش‌های تشخیص زودرس و درمان هدفمند سرطان ریه را بهبود بخشند. شناخت ژن های دخیل در سرطان ریه به عنوان بیومارکرهای بالینی به منظور تشخیص زود هنگام و همچنین ارزیابی پاسخ به درمان جهت انتخاب یک درمان هدفمند می‌تواند نقش مهمی در تسهیل روند درمان، افزایش پاسخ به درمان، کاهش مرگ و میر و همچنین کاهش خسارات مادی و معنوی ناشی از این بیماری داشته باشد.

کلمات کلیدی: سرطان ریه، ژن‌های کلیدی، بیومارکرهای بالینی، تشخیص زودرس

*(**نویسنده مسئول**): **جمشید انصاری**، گروه انکولوژی، بیمارستان آیت‌الله خوانساری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
آدرس الکترونیکی: Jamshidsa@yahoo.com

مقدمه

سرطان به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته اقتصادی و در حال توسعه شناخته شده است. سالیانه حدود ۱۲/۷ میلیون مورد جدید سرطان و۶/۷ میلیون مرگ و میر ناشی از سرطان رخ می‌دهد (۱). اکثر عواملی که موجب بروز سرطان می‌شوند، جزء عواملی هستند که منجر به ایجاد تغییرات توالی DNA یا جهش‌ها می‌گردند (۲). سرطان ریه یا کارسینوم ریه یک تومور بدخیم ریوی است که با رشد سلولی کنترل نشده در بافت‌های ریوی قابل شناسایی است (۳، ٤). میزان بروز و مرگ و میر سرطان ریه در سراسر جهان به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۵). سرطان ریه یک بیماری پیچیده ناشی از عوامل ژنتیکی و محیطی برگرفته از برهمکنش میان این دو عامل است. سرطان ریه علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است به طوری که تقریبا ۱/٦ میلیون نفر در سال بر اثر ابتلا به سرطان ریه می‌میرند (٤، ٦، ۷). مطالعات صورت گرفته نشان داد که حدود ۸٪ موارد سرطان ریه تنها به دلیل عوامل ارثی است (۸). سرطان ریه در نیمکره غربی دومین سرطان رایج است (۹). بالاترین میزان بروز سرطان ریه در آمریکای شمالی، اروپا و شرق آسیا است. میزان بروز این سرطان در آفریقا و جنوب آسیا پایین‌تر است (٤). مرگ و میر سرطان ریه در کشورهای توسعه یافته نسبت به کشورهای کمتر توسعه یافته بالاتر است و در مردان بیشتر از زنان است (۹). در ایران نیز سرطان ریه در رده هفتم در مردان و رده دهم در زنان قرار دارد و به ترتیب دومین و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در میان مردان و زنان محسوب می‌گردد (۱۰). میزان بروز این سرطان در ایران روز به روز در حال افزایش است (۱۱). تخمین زده شده است که بیش از ۱۳٪ از موارد جدید تشخیصی سرطان و تقریبا ۲۷٪ از مرگ و میر کل ناشی از سرطان به سرطان ریه مربوط می‌گردد (۱۲). علی‌رغم پیشرفت‌های تشخیصی در سال‌های آخر، بیشتر موارد مربوط به سرطان ریه در مراحل پیشرفته تشخیص داده شده و به همین دلیل مرگ و میر ناشی از آن زیاد است (۱۲-۱٤). سرطان ریه به دلیل شیوع بالای کشندگی و نرخ پایین بقا ۵ ساله از اهمیت بالایی در میان سرطان‌ها دارد (۱٦، ۱۵). سرطان ریه یک فرایند پاتولوژیکی پیچیده است که به دو گروه اصلی سرطان ریه نوع سلول‌های کوچک و سرطان ریه نوع سلول‌های غیرکوچک تقسیم‌بندی می‌شود (۱۸،۱۷). سرطان ریه نوع سلول غیر کوچک رایج‌ترین نوع بافتی سرطان ریه با درصد حدود ۸۵ درصد را شامل می‌شود (۱۹). سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک شامل سه زیر گروه آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول بزرگ است (٤). آدنوکارسینومای ریوی که در سطوح بافت ریوی ایجاد می‌شود (٤)، بیشترین موارد مربوط به سرطان ریه را به خود اختصاص داده و نرخ بروز آن رو به افزایش است (۲۰). عوامل خطر متعددی در بروز سرطان ریه دخالت دارند. در میان عوامل خطر شناخته شده در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه، مصرف دخانیات قوی ترین ارتباط را داشته، به طوری که در ۸۵ درصد از موارد سرطان ریه گزارش شده است (۸). دود سیگار حاوی حداقل ۷۳ ماده سرطان‌زا شناخته شده، از جمله بنزوپیرین است. استنشاق دود سیگار یکی از عوامل خطر ابتلا به این سرطان در افراد غیرسیگاری محسوب می‌گردد. این گونه افراد اغلب در کنار افراد سیگاری زندگی یا کار می‌کنند (٤). عامل دیگر خطر ابتلا به سرطان ریه گاز رادون است. گاز رادون یک گاز بی‌رنگ و بی‌بو است که از طریق فروپاشی عنصر رادیواکتیو رادیوم تولید شده و می‌تواند از طریق ایجاد موتاسیون در ژنوم منجر به بروز سرطان ریه گردد (۲۱). رادون دومین علت شایع سرطان ریه در آمریکا است که علت مرگ ۲۱۰۰۰ نفر در هر سال می‌باشد (٤). آلودگی هوا ناشی از سوزاندن چوب، زغال چوب و یا سایر محصولات کشاورزی برای پخت و پز و و تولید حرارت عامل دیگر خطر محیطی است (۲۲). زنانی که در معرض دود زغال سنگ قرار دارند دو برابر ریسک ابتلا در آن‌ها بیشتر می‌باشد (۲۳). آزبست عامل خطر دیگر است که می‌تواند خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش دهد. مصرف دخانیات و در معرض آزبست بودن، دارای یک اثر تشدیدی بر بروز سرطان ریه است. در سیگاری‌هایی که با آزبست کار می‌کنند، خطر ابتلا به سرطان ریه نسبت به جمعیت عمومی ٤۵ برابر است. فاکتور ژنتیک و سن نیز نقش مهمی در بروز سرطان ریه دارند. افزایش سن با افزایش میزان موتاسیون‌ها در ژنوم خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش می‌دهد. حدود ۸٪ از سرطان‌های ریه ارثی است. به طور کلی خطر ابتلا به سرطان ریه در افرادی که بستگان درجه یک مبتلا دارند، بیش از ۲ برابرافزایش می‌یابد (٤،۲٤). از دیگر عوامل محیطی می‌توان

بـــه فلزاتی نظیر آلومینیوم و محصـــولات آلومینیومی، کادمیوم و ترکیبـــات کادمیومی، کروم، بریلیم و ترکیبـــات بریلیومی، آهن، استیل، ترکیبات نیکل دار، آرســـنیک، ترکیبات آرسنیک معدنی، هماتیت اســـتخراج شـــده از منابع زیرزمینی، محصولات حاصل از احتراق شـــامل: احتراق ناقص زغال سنگ و گازهای حاصل از ســـوختن آن، دود حاصل از سوختن ســـوخت وسایل نقلیه، تابش‌های یونیزان شـــامل اشـــعه X، گاما و پلوتونیوم، گازهای ســـمی نظیر متیل اتر، بیس اتر، گازهای محتوی سولفور، گرد و غبار ســـیلیس کریستالی اشـــاره نمود (۲۵). در میان عوامل خطر فاکتور ژنتیک به عنوان یک فاکتور اصلی مطرح می‌باشـــد. فرایند ایجاد ســـرطان در ســـرطان ریه مشابه ســـرطان‌های دیگر است. به عبارت دیگر ســـرطان ریه از طریق فعال ســـازی انکوژن‌ها یا غیرفعال ســـازی ژن‌های سرکوب کننده تومور آغاز می‌شود (٤). تغییرات در این دو دســـته ژن به همراه تغییر در ژن‌های تعمیری DNA نظیر بروز موتاسیون‌ها و چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (٢٦) به همراه سایر تغییرات در ژنوم نظیر حذف‌شدگی‌ها، ادغام شـــدگی‌ها، جا به‌جایی‌های کروموزومی، معکوس‌شـــدگی‌ها و تغییرات اپی ژنتیکی نظیر تغییر در متیلاســـیون DNA، تغییر در ناحیه دم هیســـتون‌ها و یا تغییر در تنظیمات میکروRNA ها همه و همه با تاثیر بر روی غیر فعال ســـازی ژن‌های ســـرکوب کننده تومور و فعال سازی پروتوانکوژن‌ها، در نهایت می‌توانند منجر به بروز ســـرطان ریه گردند (٤). بنابراین بررسی و شناخت ژن‌های دخیل در سرطان ریه می‌تواند نقش عمده‌ای در شناسایی فرایند کارسینوژنز این بیماری داشته باشد (۱۲، ۲۷، ۲۸،۲۹). رایج ترین تغییرات ژنتیکی در ژنوم که می‌توانند بروز ســـرطان ریه را تحت تاثیر قرار دهند چند شـــکلی‌های تک نوکلئوتیدی در سطح ژنوم هستند. چندشکلی‌ها به طور طبیعی در DNA ژنومی انسان وجود دارنـــد و در شناســـایی تفاوت‌های فردی در ارتباط با اســـتعداد ابتلا به بیماری‌ها مورد اســـتفاده قرار می‌گیرند (۳۰). وجود این چندشکلی‌ها در پروتوانکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب کننده تومور و ژن‌های تعمیر DNA به ترتیب منجر به ایجاد انکوژن‌ها (افزایش بیان یک ژن)، فقدان عملکرد پروتئین حاصل از ژن‌های سرکوبگر تومـــوری و از بین رفتن یا کاهش ظرفیـــت تعمیری در ژن‌های تعمیر کننده DNA شـــده و منجر به بروز ســـرطان ریه می‌گردد (۷، ۱۵، ۲۷). بنابراین وجود این چند شـــکلی در ژن‌های مذکور می‌تواند خطر ابتلا به ســـرطان ریه را تحت تاثیر قرار دهد (۳۱). مطالعات آخر در راســـتای بررســـی واریانت‌های گستره ژنومی مرتبط با سرطان ریه به طور محسوس نشان می‌دهد که تغییرات پلی مورفیســـمی در نواحی 15q25.1 (CHRNA5/CHRNA3/B4)، 5p15.33 (TERT/CLPTM1L) ، (6p21.33 BAT3/MSH5)، 22q12 (CHEK2)، 15q15.2(TP53BP1) و 12p13(RAD52) در خطر ابتلا به ســـرطان ریه تاثیر گذار است (۳۱-۳۳). مناطق مســـتعد دیگـــری در جایگاه‌های کروموزومی 14q13.1، 2p22.2، 18p11,23، 6q23-25، 3q28، 13q12.12، 7p12.1-12.3، 1q42-43 ، 20q13.11، 16p13، و 7q31.3 وجود دارند که در مطالعات مختلف ارتباط محسوســـی با خطر ابتلا به ســـرطان ریه نشـــان داده‌اند (۱۲، ٣٤-٣٦). مناطق مذکور مرتبط با ســـرطان ریه محتوی ژن‌هایی هســـتند که در سه دسته کلـــی پروتوانکوژن‌ها، ژن‌های ســـرکوب‌گر توموری و ژن‌های تعمیـــری قرار می‌گیرند (۲، ٤). وجود چندشـــکلی بر روی یک پروتوانکوژن می‌تواند منجـــر به افزایش تولید محصول و تبدیل آن به یک آنکوژن شده و با خطر ابتلا به سرطان ریه مرتبط باشد (۸). وجود چند شـــکلی‌ها بر روی ژن‌های سرکوب‌گر توموری می‌توانند منجر به تولید پروتئین ناکارآمدی از آن شده و با خطر ابتلا به سرطان ریه همرا باشـــد (۳۷). از سوی دیگر قرار گیری پلی مورفیســـم بر روی ژن‌های تعمیری DNA نیز می‌تواند منجر به تغییـــر (کاهش) ظرفیت تعمیری DNA شـــده و با خطر ابتلا به ســـرطان ریه همراه باشد (۳۸). جهش در دو دسته از ژن‌های پروتوانکـــوژن و ژن ســـرکوبگر توموری نقطه ســـرآغاز فرایند ســـرطان زایی در ریه است. بروز موتاســـیون در پروتوانکوژن‌ها موجب تولید بیش از حد محصول یک پروتوانکوژن شـــده و آن را به یک ژن ســـرطانی ایجاد کننده سرطان تبدیل می‌کند. وقوع موتاســـیون در ژن‌های سرکوبگر توموری موجب از دست رفتن عملکرد این دسته از ژن‌ها شده و می‌تواند منجر به بروز سرطان ریه گردد (۲، ٤، ۲۸). مطالعات مختلف صورت گرفته، حدود ۵۰ ژن ســـرکوبگر توموری و ۱۰۰ انکوژن که بر روی چرخه سلولی و بروز ســـرطان ریه نقش دارند، را شناسایی و مورد بررسی قرار داده‌اند (۳۹). شناسایی موتاسیون‌ها در ژن‌هایی که بیشترین اثر را بر روی بروز سرطان ریه دارند، می‌توانند نقش مهمی در شناسایی بیومارکرهایی جهت تشـــخیص زودرس، کاهش نرخ ابتلا به این

سرطان و همچنین کاهش خسارت‌های مادی و معنوی داشته باشند (۴۰، ۴۱). هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش ژن های کلیدی دخیل در بروز سرطان ریه است. شناسایی ژن های دخیل در بروز سرطان ریه می تواند نقش مهمی در درک فرایند سرطان زایی در ریه و به دنبال آن تشخیص زود رس و همچنین بهبود روند درمانی بیماران داشته باشد.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر، کلمات کلیدی سرطان ریه، ژن‌های کلیدی، بیومارکر بالینی و تشخیص زودرس در پایگاه‌های اینترنتی Science Direct ، Scopus ،NCBI ،PubMed و Scholar Google جستجو گردید و پس از استخراج منابع مرتبط، ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه، شناسایی و فهرست گردید. سپس ژن‌هایی که بالاترین نرخ جهش را دارند، موتاسیون‌های شایع، فرایند آسیب زایی جهش‌ها و اهمیت آن در حوزه تشخیص زودرس و درمان سرطان ریه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

بروز جهش در ژن‌های سرطانی و ژن‌های بازدارنده توموری جهت ایجاد سرطان ریه ضروری است. شناسایی موتاسیون در این دو دسته از ژن‌ها می‌تواند به عنوان مارکرهای مولکولی نقش عمده‌ای در غربال‌گری (پیش‌آگهی و پیش‌گویی) سرطان ریه داشته باشد. چندین آنکوژن و ژن سرکوب کننده تومور شناسایی شده‌اند که وقوع جهش در آن‌ها با بروز سرطان ریه در ارتباط است (۴۲). ژن KRAS که در جایگاه کروموزومی 12p12.1 قرار دارد، از اعضای خانواده RAS و یکی از اولین آنکوژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه است. موتاسیون‌های فعال کننده در انکوژن KRAS، رایج‌ترین تغییرات انکوژنی در آدنوکارسینومای ریوی می‌باشد که حداکثر در ۴۰ درصد موارد رخ می‌دهد (۴۲، ۴۳). دومین ژن مهم در بروز سرطان ریه انکوژن EGFR است که در جایگاه کروموزومی 7p12.1-12.3 قرار دارد (۴۴). بروز موتاسیون در این ژن از طریق افزایش بیان آن منجر به بروز سرطان ریه می‌گردد. افزایش بیان این ژن ناشی از بروز موتاسیون، در حدود ۴۳ تا ۸۹ درصد موارد مبتلا به سرطان ریه مشاهده شده است. حدود بیش از ۹۰ درصد جهش‌های نقطه‌ای و حذف شدگی‌ها در اگزون ۱۹ این ژن رخ می‌دهد (۴۲). مهم‌ترین ژن سرکوب‌گر توموری دخیل در بروز سرطان ریه TP53 می‌باشد که در جایگاه کروموزومی 17p13 قرار داشته و نقش مهمی در جلوگیری از بروز سرطان ریه ایفا می‌نماید. بروز موتاسیون در این ژن می‌تواند موجب بروز سرطان ریه گردد به گونه‌ای که موتاسیون در این ژن در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از موارد سرطان ریه گزارش شده است (۴۲، ۴۵). از دیگر ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه انکوژن BRAF در جایگاه کروموزومی 7q34 می‌باشد که از اعضای خانواده RAS بوده و موتاسیون‌های موجود در این ژن در حدود حداکثر ۸ درصد از موارد سرطان ریه گزارش شده است. نقطه داغ این ژن جهت وقوع موتاسیون، کدون ۶۰۰ این ژن می‌باشد (۴۲،۴۶). از دیگر ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه می‌توان به ژن HER2 اشاره نمود که موتاسیون‌های موجود در اگزون ۲۰ این ژن در حدود ۲ تا ۴ درصد موارد سرطان ریه گزارش شده است. ژن‌های EML4 و ALK از دیگر ژن‌های موثر در بروز سرطان ریه هستند که تغییرات در این ژن‌ها در حدود ۳ تا ۷ درصد موارد سرطان ریه گزارش شده است. پروتوانکوژن ROS1 که درجایگاه کروموزومی 6p22 قرار دارد در صورت موتاسیون با بروز سرطان ریه در ارتباط است. ژن RET یک انکوژن جدید است که در جایگاه کروموزومی 10q11.2 واقع شده و در حدود۱/۳٪ موارد سرطان ریه گزارش شده است (۴۲). در جدول شماره (۱) اسامی انکوژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه به همراه فراوانی‌شان آورده شده است. در میان موتاسیون‌های موجود در ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه انکوژن‌های EGFR، KRAS و BRAF به همراه ژن سرکوب‌گر توموری TP53 بالاترین اهمیت و نقش را در بروز سرطان ریه دارند (۴۲). لذا شناسایی موتاسیون ها در ژن‌های مذکور که بیشترین اثر را بر روی بروز سرطان ریه دارند می‌تواند نقش مهمی در درک فرایند پاتوژنز سرطان در ریه داشته باشد (۴۰،۴۱).

موتاسیون‌های ژن EGFR و بروز سرطان ریه

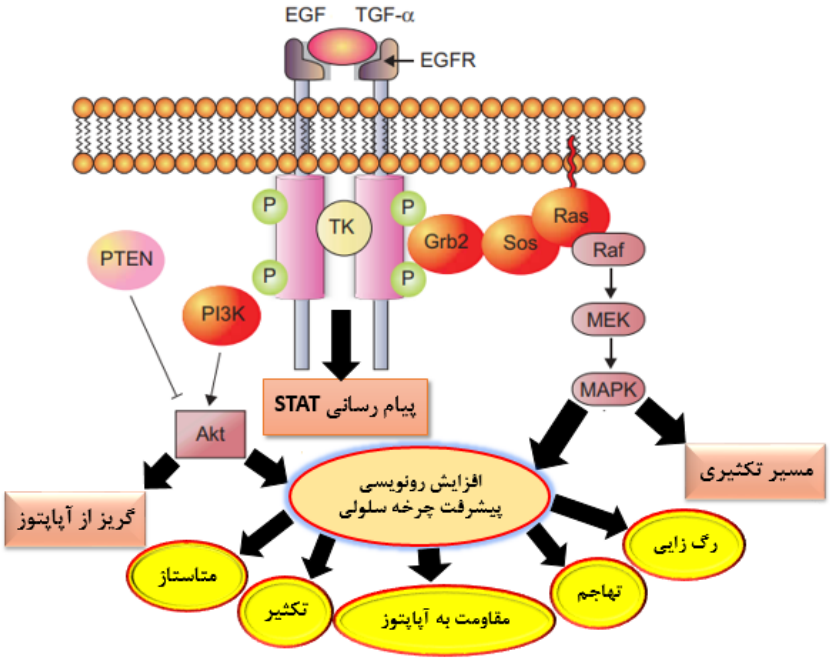
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) یک گلیکوپروتئین غشایی است که دارای فعالیت تیروزین کینازی بوده (۴۴) و عضوی از خانواده ErbB به شمار می‌آید. اعضای دیگر این خانواده شامل ErbB2، ErbB3 و ErbB4 هستند (۴۷). EGFR نقش مهمی در تنظیم و کنترل بسیاری از مسیرهای مختلف سیگنالینگ نظیر

جدول شماره ۱- اسامی و فراوانی ژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه (۲).

نام ژن	نوع سرطان ریه	تغییرات ژنتیکی	فراوانی(٪)
EGFR	آدنوکارسینوما	جهش‌های نقطه‌ای و تغییرات کپی عددی	۳۰-۴۰
KRAS	آدنوکارسینوما	جهش‌های نقطه‌ای	۲۰-۳۰
MET	آدنوکارسینوما	جهش‌های لغزیدگی، افزایش بیان و زیاد شدگی	۲-۵
ALK	آدنوکارسینوما	ادغام شدگی	۳-۷
BRAF	آدنوکارسینوما	جهش‌های نقطه‌ای	۰/۵-۵
ROS1	آدنوکارسینوما	ادغام شدگی	۲-۳
RET	آدنوکارسینوما	بازآرایی ژنی، ادغام شدگی و جهش‌های نقطه‌ای	۱-۲
NTRK	آدنوکارسینوما	بازآرایی ژنی و ادغام شدگی	۱-۲
HER2	آدنوکارسینوما	داخل شدگی، جهش‌های نقطه‌ای و زیاد شدگی	۱-۵
PTEN	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۱/۷
PDGFRA	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۶-۷
PIK3CA	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۵
TP53	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۵۲
ERBB2	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۲-۵
TERT	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۷/۵
CDKN2A	آدنوکارسینوما	جهش‌های کپی عددی	۷
FGFR	کارسینومای سلول سنگفرشی	ادغام شدگی و جهش‌های نقطه‌ای	۲۳
TP53	کارسینومای سلول سنگفرشی	جهش‌های نقطه‌ای	۷۹
NF1	کارسینومای سلول سنگفرشی	جهش‌های نقطه‌ای	۱۰
DDR2	کارسینومای سلول سنگفرشی	جهش‌های نقطه‌ای	۲-۳
PDGFRA	کارسینومای سلول سنگفرشی	زیاد شدگی	۴
PIK3CA	کارسینومای سلول سنگفرشی	زیاد شدگی	۱۵
PTEN	کارسینومای سلول سنگفرشی	جهش‌های نقطه‌ای	۱۰
SOX2	کارسینومای سلول سنگفرشی	جهش‌های کپی عددی	۸
CDKN2A	کارسینومای سلول سنگفرشی	زیاد شدگی و جهش‌های کپی عددی	۱۵

رشد، تکثیر سلولی، چسبندگی سلولی، تمایز، مهاجرت و بقا ایفا می‌کند (٤٤- ٤٨). گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی توسط ژن EGFR که در جایگاه کروموزومی 7p12.1-12.3 قرار دارد، کدگذاری می‌شود. این ژن از ۲۸ اگزون تشکیل شده است (٤٤). فعال سازی EGFR در نتیجه اتصال فاکتور رشد اپیدرمی منجر به فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ داخل سلولی می‌شود که این آبشارها منجر به تنظیم و کنترل فرایندهای طبیعی سلول می‌شوند (٤٧).

ژن EGFR مهم‌ترین ژنی است که در سطح ژنوم، نقش محسوسی در ارتباط با خطر بروز سرطان ریه دارد به گونه‌ای که وجود موتاسیون در این ژن منجر به افزایش بیان آن شده و موجب تبدیل پروتوانکوژن EGFR به انکوژن EGFR می‌گردد که در نتیجه باعث سرطان زایی در سلول‌های مختلف بافت ریه می‌شود. بنابرین با کشف تغییرات ایجاد شده می‌توان فرایند بروز سرطان زایی در ریه را پیش بینی و مدیریت نمود (۲۰، ٤۹، ۵۰). مطابق شکل (۱) اتصال گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال به لیگاند



شکل ۱- نقش مسیر ژن گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) در بروز سرطان ریه (۴۸-۴۴).

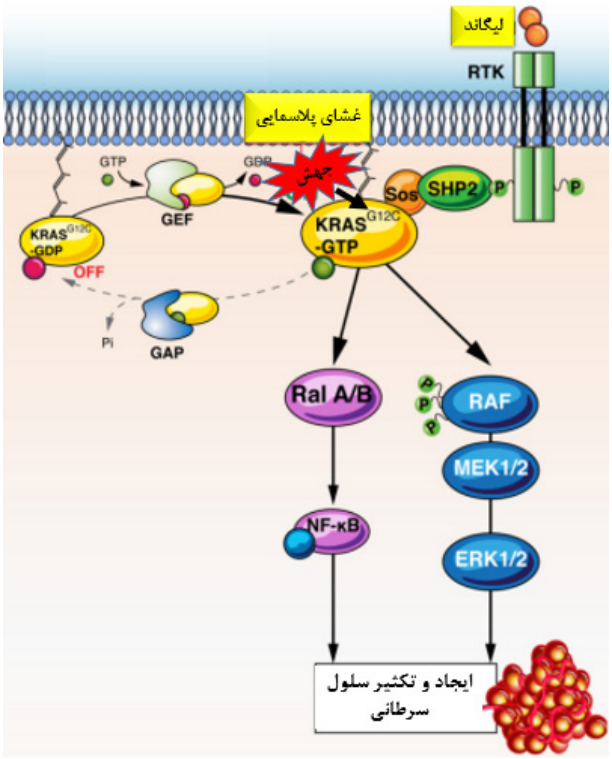
آن باعث اتوفسفریلاسیون از طریق فعالیت تیروزین کینازی واقع در دومین داخل سلولی شده و باعث راه اندازی چندین آبشار انتقال سیگنال می‌گردد (۵۱). سیگنال‌های EGFR حداقل دو مسیر داخل سلولی در راستای یکدیگر را فعال می‌کنند. یکی از این مسیرها، مسیر MAP کیناز (MAPK) است که نقطه ایست بازرسی G1 را در چرخه سلولی تنظیم می‌نماید. هنگامی که EGFR فعال شد، مسیر MAPK از طریق اشکال فعال RAS، RAF و ژن MEK سیگنالی را به هسته ارسال می‌کند و موجب تکثیر سلولی می‌گردد (۲۰). وجود موتاسیون بر روی این ژن موجب افزایش بیان آن شده و منجر به افزایش سیگنال‌های ارسالی به هسته در نتیجه خارج شدن سلول از تکثیر نرمال شده و منجر به بروز سرطان در سلول‌های مختلف بافت ریه می‌گردد (۴۹). موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن EGFR اغلب بر روی اگزون‌های شماره ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱ قرار دارند (۵۲). در این میان بیشترین تغییرات ایجاد شده شامل حذف شدگی‌ها در اگزون شماره ۱۹ و جهش نقطه‌ای در اگزون شماره ۲۱ این ژن است (۵۳). دو موتاسیون L858R و del exon19 که به ترتیب بروی اگزون‌های ۲۱ و ۱۹ قرار دارند، در حدود بیش از ۹۰ درصد موارد سرطان ریه گزارش شده است (۵۴). نام و اسامی موتاسیون‌های موجود بر روی اگزون ۱۸ تا۲۱ که در بروز سرطان ریه نقش دارند، در جدول شماره (۲) آورده شده است. این موتاسیون ها در ژن EGFR از این نظر حائز اهمیت هستند که می‌توانند در حوزه تشخیص و درمان به کار گرفته شوند. انتخاب به درمان مناسب بر پایه پروفایل مولکولی در درمان سرطان ریه در حوزه پزشکی شخصی می‌تواند نقش مهمی در افزایش میزان پاسخ به درمان، افزایش بقا بیماران، کاهش نرخ مرگ و میر و خسارت های مادی و معنوی گردد. شناسایی و تشخیص موتاسیون‌های ژن EGFR و درک صحیح از به‌کارگیری مهارکننده‌های تیروزین کیناز ضد EGFR و به‌کارگیری هدفمند درمان های رایج (شیمی درمانی و پرتو درمانی) می‌تواند نقش مهمی در افزایش میزان پاسخ به درمان، افزایش بقا بیماران، کاهش نرخ مرگ و میر و خسارت‌های مادی و معنوی گردد. بنابراین بررسی موتاسیون‌های ژن EGFR جهت ارزیابی مقاومت به شیمی درمانی و پرتودرمانی و در صورت نیاز به کارگیری مهارکننده‌های تیروزین کینازی ضد EGFR مد نظر انکولوژیست ها می‌باشد. به کار گیری مهارکننده های تیروزین کینازی ضد EGFR در بیماران مبتلا به سرطان ریه دارای موتاسیون EGFR نظیر L858R و L861Q موجب کاهش فعالیت تیروزین کینازی و به دنبال آن جلوگیری از پیشرفت سرطان می‌گردد (۲۸، ۵۵).

جدول شماره ۲-اسامی موتاسیون‌های ژن EGFR دخیل در بروز سرطان ریه

شماره جهش	شماره اگزون	تغییر نوکلئوتیدی	تغییر اسید آمینه ای
۱	۱۸	c.2155G>A	p.G719S
۲	۱۸	c.2155G>T	p.G719C
۳	۱۸	c.2156G>A	p.G719D
۴	۱۸	c.2156G>C	p.G719A
۵	۱۹	c.2235_2249 del 15	Glu746_Ala750del
۶	۱۹	c.2235_2252> AAT	Glu746_Thr751delinsIle
۷	۱۹	c. 2236_2253 del 18	Glu746_Ser752del
۸	۱۹	c. 2237_2251 del 15	Glu746_Thr751delinsAla
۹	۱۹	c. 2237_2254 del 18	Glu746_Ser752>Ala
۱۰	۱۹	c. 2237_2255>T	Glu746_Ser752delinsVal
۱۱	۱۹	c. 2236_2250 del 15	Glu746_Ala750del
۱۲	۱۹	c.2238_2255 del 18	Glu746_Ser752delinsAsp
۱۳	۱۹	c. 2238_2248 >GC	Leu747_Ala750>Pro
۱۴	۱۹	c. 2238_2252 >GCA	Leu747_Thr751delinsGln
۱۵	۱۹	c. 2239_2247 del 9	Leu747_Glu749del
۱۶	۱۹	c. 2239_2253 del 15	Leu747_Thr751del
۱۷	۱۹	c. 2239_2256 del 18	Leu747_Ser752del
۱۸	۱۹	c. 2239_2258 >CA	Leu747_Pro753delinsGln
۱۹	۱۹	C. 2240_2251 del 12	Leu747_Thr751delinsSer
۲۰	۱۹	c. 2240_2257 del 18	Leu747_Pro753delinsSer
۲۱	۱۹	c. 2240_2254 del 15	Leu747_Thr751del
۲۲	۱۹	c. 2239_2251>C	Leu747_Thr751deinsPro
۲۳	۲۰	c.2369C>T	p.T790M
۲۴	۲۰	c.2303G>T	p.S768I
۲۵	۲۰	c.2307_2308insGCCAGCGTG	p.V769_D770insASV
۲۶	۲۰	c.2310_2311insGGT	p.D770_N771insG
۲۷	۲۰	c.2319_2320insCAC	p.H773_V774insH
۲۸	۲۱	c. 2573 T>G	Leu858Arg
۲۹	۲۱	c. 2582 T>A	Leu861Gln

موتاسیون‌های ژن KRAS و بروز سرطان ریه

ژن KRAS کـــه در جایگاه کروموزومـــی 12p12.1 قرار دارد، از اعضـــای خانواده RAS و یکی از مهم‌تریـــن آنکوژن‌های دخیل در بروز سرطان ریه است. موتاسیون‌های فعال کننده در انکوژن KRAS، رایج ترین تغییرات انکوژنی در آدنوکارسینومای ریوی می‌باشـــد که حداکثر در ٤٠ درصد موارد رخ می‌دهد (٥٦، ٥٧). مطابق شکل (۲) KRAS یکی از G-پروتئین‌های خانواده RAS با فعالیت GTPase می‌باشد که در فضای داخلی غشای پلاسمایی قرار دارد.



شکل ۲- شماتیک مکانیسم مولکولی وجود جهش در ژن KRAS و چگونگی بروز سرطان ریه (۵۹-۵۶).

عملکـــرد آن بـــه این صورت اســـت که به عنوان یک ســـوئیچ مولکولی دوتایی عمل می‌کند. زمانی که به GTP متصل اســـت، در حالـــت فعال و هنگامی که با GDP متصل باشـــد، در حالت غیرفعال می‌باشـــد. هنگامی که در حالت فعال اســـت، کمپلکس RAS–GTP چندین آبشـــار انتقال سیگنال نظیر مسیرهای Raf–MEK–ERK، PI3K-AKT-mTOR و RalGDS–RalA/ B و همچنین مسیر TIAM1-RAC1 را فعال می‌کند. همه این مسیرها نقش‌های محوری در تکثیر ســـلولی، آپوپتوز، بقا و رشـــد نقش ایفا می‌کنند (۵۷). فعال شـــدن جهش‌هـــای KRAS از هیدرولیز شدن آن جلوگیری کرده بنابراین به طور دائم در حالت "روشن" مانده و منجر به فعالیت مداوم گیرنده‌های پایین دســـتی می‌شود (۵۸). بـــه عبارت دیگر جهش در انکـــوژن KRAS منجر به پیام رسانی پیوسته از خارج به سمت هسته شده و به دنبال آن باعث تکثیر ســـلولی تنظیم نشده و بروز ســـرطان در سلول‌های بافت ریه می‌شود (۵۹). بیشتر موتاسیون‌های این ژن در موارد سرطان ریـــه بر روی اگزون ۲ و بر روی کدون‌های ۱۲ و ۱۳ این ژن رخ می‌دهند (۵۹, ۶۰). این موتاسیون‌ها بیش از ۹۵ درصد در کدون ۱۲ و بیش از ۸۰ درصد کدون ۱۳ این ژن وجود دارند. شایع‌ترین کدون جهش یافته گزارش شـــده در بیماران مبتلا به سرطان ریه، جهش KRAS -G12C است که حدود ۴۰ درصد فرکانس دارد. دیگر موتاســـیون‌های شایع این ژن به ترتیب G12V و G12D با درصد ۲۱ و ۱۸ می‌باشند (۶۱).

جدول شماره ۳- اسامی موتاسیون‌های ژن KRAS دخیل در بروز سرطان ریه

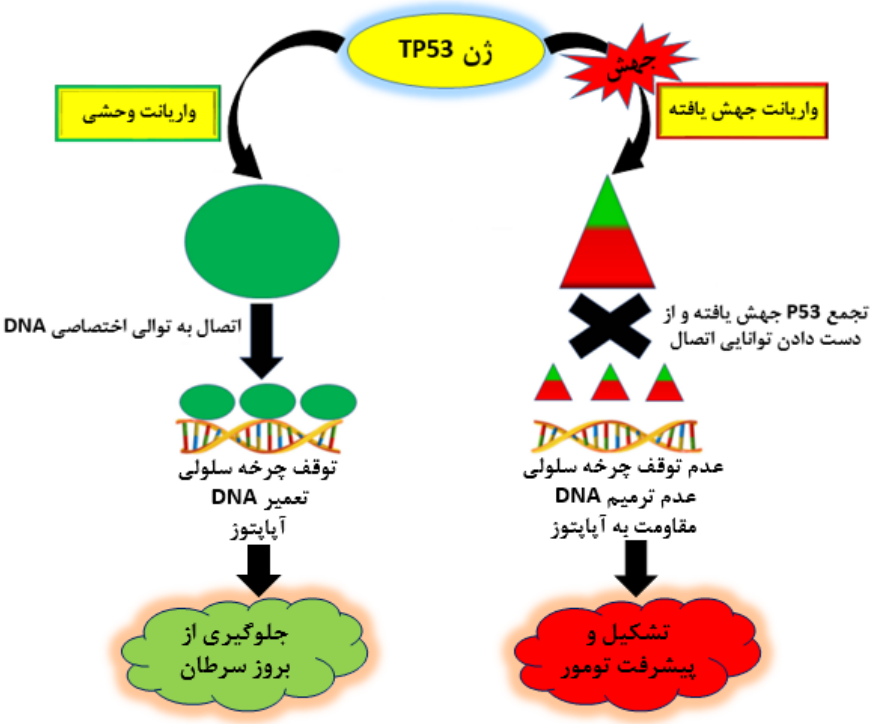
شماره جهش	شماره اگزون	تغییر نوکلئوتیدی	تغییر اسید آمینه‌ای
۱	۲	c.35G>A	G12D
۲	۲	c.34G>T	G12C
۳	۲	c.34G>A	G12S
۴	۲	c.34G>C	G12R
۵	۲	c.35G>C	G12A
۶	۲	c.35G>T	G12V
۷	۲	c.38G>A	G13D
۸	۲	c.37G > T	G13C
۹	۲	c.37G > A	G13S
۱۰	۲	c.37G > C	G13R
۱۱	۲	c. 175G>A	A59T
۱۲	۳	c. 181C>A	Q61K
۱۳	۳	c. 182A>T	Q61L
۱۴	۴	c. 182A>G	Q61R
۱۵	۴	c. 183A>C	Q61H
۱۶	۴	c. 183A>T	Q61H
۱۷	۴	c.351A>C	K117N
۱۸	۴	c. 351A>T	K117N
۱۹	۴	c. 436G>A	Al46T
۲۰	۴	c. 437C>T	A146V
۲۱	۴	c. 436G>C	A146P
۲۲	۴	c.35G>A	G12D

مهم‌ترین موتاســـیون‌های کدون ۱۲ و ۱۳ این ژن در جدول (۳) آورده شده اســـت (۶۲). شناسایی موتاســـیون‌های ژن KRAS می‌تواند عـــلاوه در حوزه تشـــخیص زودرس در حوزه درمانی با اســـتفاده از مهارکننده‌های تیروزین کینای ضد KRAS به کار گرفته شود (۲۸).

موتاسیون‌های ژن TP53 و بروز سرطان ریه

مهم‌ترین ژن سرکوب‌گر توموری دخیل در بروز سرطان ریه TP53 می‌باشد که در جایگاه کروموزومی 17p13 قرار داشته و از ۱۹،۱۴۹ جفت باز و ۱۱ اگزون تشکیل شده است که نقش مهمی در تنظیم فعالیت ژن‌های دخیل در فرایندهای ترمیم DNA، متابولیسم، توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و پیری داشته که نتیجه آن جلوگیری از بروز سرطان ریه است. بروز موتاسیون در این ژن می‌تواند موجب بروز سرطان ریه گردد به گونه‌ای که موتاسیون در این ژن در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از موارد سرطان ریه گزارش شده است (۴۲، ۴۵، ۶۳). در سلول‌های سالم، P53 در حالت عادی به میزان کمی در سلول وجود دارد، هنگامی که سلول‌ها تحت استرس هیپوکسی یا آسیب DNA قرار می‌گیرند، P53 مانع از تجزیه خود شده و باعث افزایش سریع غلظت آن در درون سلول می‌شود، بنابراین P53 می‌تواند به پروموتور DNA متصل شده و موجب تحریک رونویسی از ژن‌های تعمیری گردد. اگر آسیب ایجاد شده قابل تعمیر نباشد، از این رو P53 با رونویسی از ژن‌های دخیل در آپاپتوز و القا آپوپتوز از بروز سرطان در سلول‌های بافت ریوی جلوگیری می‌کند (۶۳). سلول‌ها با پروتئین P53 جهش یافته نمی‌توانند به توالی پروموتور DNA متصل شوند، بنابراین سلول آسیب دیده تعمیر نشده و وارد مسیر آپاپتوز هم نمی‌گردد و در نتیجه مسیر سرطانی در پیش می‌گیرد. (شکل۳) چنین سلول‌هایی که فعالیت ژن سرکوب‌گر توموری شان را از دست می‌دهند، مستعد تکثیر و سرطانی شدن می‌باشند (۶۳، ۶۴).

بیش از ۹۰ درصد موتاسیون‌هایی که در این ژن رخ می‌دهند در ناحیه دومین اتصالی به DNA این ژن قرار دارند. اکثر موتاسیون‌های این ژن در سرطان ریه بر روی اگزون‌های شماره ۵ و ۷ و ۸ و کدون‌های شماره ۱۵۷ ، ۱۵۸ ، ۲۴۵ ، ۲۴۸ و ۲۷۳ قرار دارند (۶۴،۶۳، ۶۵). مهم‌ترین موتاسیون‌های این ژن در جدول (۴) آورده شده است. شناخت موتاسیون‌های این ژن نیز می‌تواند در تشخیص و درمان بیماران سودمند واقع گردد. چندین مطالعه صورت گرفته نشان می دهد که وجود موتاسیون در ژن p53 منجر به ایجاد مقاومت در برابر شیمی درمانی سرطان ریه در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن می‌گردد. دانستن وضعیت p53 جهت به کار بردن درمان شیمی درمانی و رادیوتراپی امری مهم و ضروری است. ژن درمانی بهترین راهکار درمانی در این موارد است (۶۴).



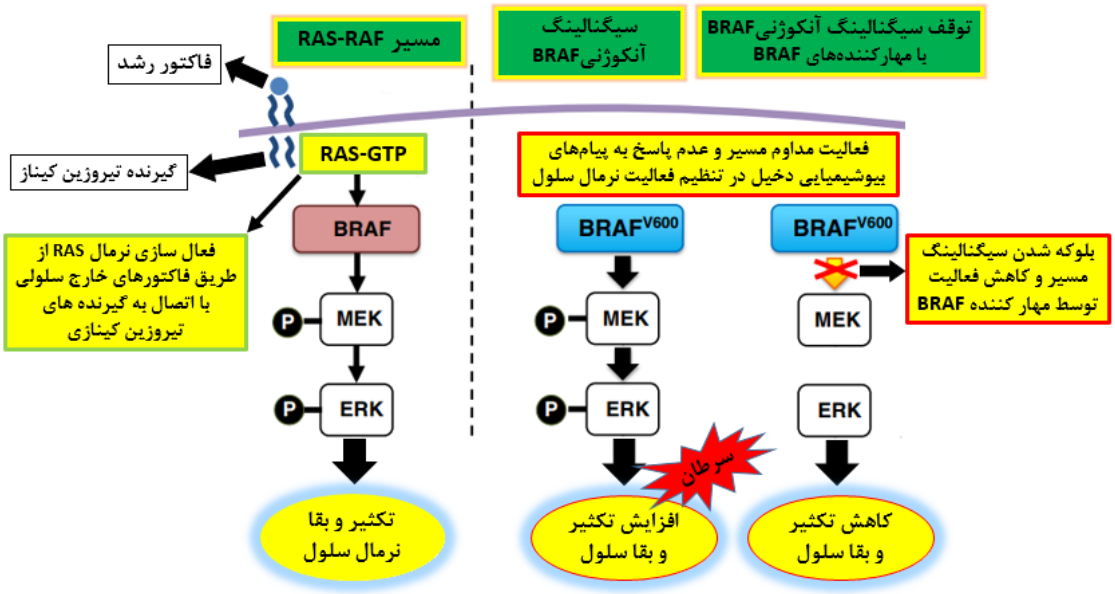
شکل ۳- شماتیک چگونگی بروز سرطان ریه از طریق وجود جهش در ژن TP53 (۶۵-۶۳)

جدول شماره ٤- اسامی موتاسیون‌های ژن TP53 دخیل در بروز سرطان ریه

شماره جهش	شماره اگزون	تغییر نوکلئوتیدی	تغییر اسید آمینه‌ای
۱	۷	c.733G>T	p.G245C
۲	۷	c.741- 742CC>TT	p.R248W
۳	۸	c.818G>A	p.R273H
۴	۵	c.524G>T	p.R175L
۵	۷	c.743G>A	p.R248Q
۶	۷	c.747G>T	p.R249S
۷	۸	c.817C>T	p.R273C
۸	۵	c.430C>T	p.Q144*
۹	۵	c.438G>A	p.W146*
۱۰	۵	c.440T>A	p.V147D
۱۱	۵	c.472C>G	p.R158G
۱۲	۵	c.499C>T	p.Q167*
۱۳	۵	c.524G>T	p.R175L
۱۴	۷	c.722C>T	p.S241F
۱۵	۸	c.738G>C	p.M246I
۱۶	۸	c.818G>T	p.R273L

موتاسیون‌های ژن BRAF و بروز سرطان ریه

آنکوژن BRAF که در جایگاه کروموزومی 7q34 قرار دارد از اعضای خانواده RAS بوده و موتاسیون‌های موجود در این ژن در حدود حداکثر ۸ درصد از موارد سرطان ریه گزارش شده است (٤٢،٤٦). ژن BRAF یک سرین/ ترئونین کیناز می‌باشد که با داشتن ارتباط با RAS- GTPs و پروتئین‌های پایین دست از خانواده MAPk تکثیر سلولی را کنترل می‌نماید (٢٨،٦٦). موتاسیون در اگزون ۱۵ این ژن باعث ایجاد فعالیت انکوژنی در این ژن و ایجاد سرطان در سلول‌های بافت ریه می‌شود (٦٧). مهم‌ترین و تنها موتاسیونی که در این ژن در موارد سرطان ریه گزارش شده است، V600E می‌باشد که بر روی اگزون شماره ۱۵ این ژن قرار دارد. مطابق شکل (٤) موتاسیون c.1799T>A (p.V600E) این ژن موجب تبدیل پروتوانکوژن BRAF به انکوژن BRAF و فعالیت مداوم این ژن می‌گردد، بنابراین حالت رشد و تکثیر طبیعی از دسترس خارج شده و فرایند سرطانی شدن در سلول‌های مختلف بافت ریه راه اندازی می‌شود. بنابراین بررسی و تست موتاسیون مذکور در ژن BRAF در سرطان ریه می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی جهت تشخیص زودرس و پیش آگاهی به کار گرفته شود. همچنین این موتاسیون می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی با بکارگیری مهارکننده‌های BRAF جهت کاهش تکثیر سلولی و مهار پیشرفت سرطان ریه مورد استفاده قرار گیرد (٦٦،٦٨).



شکل ٤- شماتیک مکانیسم مولکولی ژن BRAF جهش یافته و بروز سرطان ریه (٦٨-٦٦)

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر ژن.های دخیل در بروز سرطان ریه شناسایی و مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه مشخص گردید که پروتوآنکوژن‌های KRAS ،EGFR و BRAF به همراه ژن سرکوبگر تومور TP53 بالاترین فراوانی جهش را در میان تمامی ژن های دخیل در بروز سرطان ریه نشان دادند. ژن‌های مذکور به عنوان ژن‌های مرکزی در سرطان ریه مطرح بوده و دارای نقاط داغ مختلف جهت وقوع جهش می باشند. این نقاط داغ در ژن EGFR اغلب بر روی اگزون‌های شماره ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱ قرار دارند و در این میان دو موتاسیون L858R و del exon19 به ترتیب بروی اگزون‌های ۲۱ و ۱۹ در حدود بیش از ۹۰ درصد موارد سرطان ریه شامل می‌شوند. در اکثر مطالعات صورت گرفته بر روی موتاسیون های مذکور ژن EGFR مشخص گردید که این موتاسیون‌ها نقش محسوسی در حوزه پاسخ به درمان و مهار کننده‌های تیروزین کینازی ایفا می‌کنند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ژن KRAS دومین پروتوآنکوژن مهم دخیل در بروز سرطان ریه می باشد به طوری‌که بیشتر موتاسیون‌های ژن مذکور در موارد سرطان ریه بر روی کدون‌های ۱۲ و ۱۳ اگزون شماره ۲ این ژن رخ می‌دهند. این موتاسیون‌ها بیش از ۹۵ درصد در کدون ۱۲ و بیش از ۸۰ درصد کدون ۱۳ این ژن وجود دارند. شایع ترین موتاسیون گزارش شده در بیماران، جهش KRAS -G12C است که حدود ٤٠ درصد فرکانس دارد. دیگر موتاسیون‌های شایع این ژن به ترتیب G12V و G12D با درصد ۲۱ و ۱۸ می‌باشند. ژن BRAF سومین پروتوآنکوژن مهم دخیل در بروز سرطان ریه شناسایی گردید. تنها موتاسیونی در این ژن c.1799T>A (p.V600E) می‌باشد که موجب تبدیل پروتوانکوژن BRAF به انکوژن BRAF می‌گردد، بنابراین حالت رشد و تکثیر طبیعی از دسترس خارج شده و فرایند سرطانی شدن در سلول‌های مختلف بافت ریه راه اندازی می‌شود. تست موتاسیون مذکور در ژن BRAF در سرطان ریه می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی جهت تشخیص زودرس و همچنین به عنوان یک هدف درمانی با بkارگیری مهارکننده‌های BRAF جهت کاهش تکثیر سلولی و مهار پیشرفت سرطان ریه مورد استفاده قرار گیرد. چهارمین ژن و تنها ژن سرکوبگر تومور که بالاترین نرخ جهش در بروز سرطان ریه را دارد ، ژن TP53 می‌باشد. نقاط داغ جهش در این ژن اگزون‌های شماره ۵ و ۷ و ۸ و کدون‌های شماره ۱۵۷ ، ۱۵۸ ، ۲٤٥ ، ۲٤۸ و ۲۷۳ می باشند. شناخت موتاسیون‌های این ژن نیز می‌تواند در تشخیص و درمان بیماران سودمند واقع گردد به گونه ای که وجود موتاسیون در ژن p53 منجر به ایجاد مقاومت در برابر شیمی درمانی سرطان ریه در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن می‌گردد. دانستن وضعیت p53 جهت به کار بردن درمان شیمی درمانی و رادیوتراپی امری مهم و ضروری است. ژن درمانی بهترین راهکار درمانی در این موارد است. بررسی موتاسیون‌های ژن‌های مذکور که بالاترین نرخ جهش در فرایند بیماری زایی سرطان ریه را دارند، می‌توانند به عنوان بیومارکرهای بالینی جهت تشخیص، پیش آگهی و پاسخ به درمان در ارتباط با سرطان ریه مورد استفاده قرار گیرند.

مطالعات متعددی در مورد فرکانس موتاسیون در ژن‌های مذکور در افراد مبتلا به سرطان ریه صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که توسط Li و همکاران در سال ۲۰۱٤ در کشور چین صورت گرفت، فرکانس موتاسیون‌های ژن‌های EGFR و KRAS در تومورهای ریوی مورد مطالعه قرار گرفت. میزان جهش در ژن EGFR حدود ۳۷ درصد و در ژن KRAS ۲۰ درصد گزارش گردید. بررسی جهش در این ژن‌ها علاوه بر پیش‌آگاهی در ارتباط با خطر ابتلا به سرطان ریه می‌تواند در فرایند انتخاب راهکار درمانی مفید واقع گردد (۵۲). در دیگر مطالعه صورت گرفته توسط Wu و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کشور تایوان، وضعیت و فرکانس موتاسیون‌های ژن EGFR در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای ریوی با استفاده از روش توالی یابی مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه حدود ۷۰ درصد بیماران دارای موتاسیون در ژن مذکور بودند. آنالیز موتاسیون‌های این ژن می‌تواند نقش مهمی در پیش‌آگاهی و تشخیص اولیه و همچنین انتخاب متود درمانی در ارتباط با به کارگیری مهارکننده‌های تیروزین کینازی داشته باشد (٥٤). در مطالعه‌ای که توسط Fouad و همکاران در سال ۲۰۱۲ صورت گرفت موتاسیون‌های ٤ اگزون ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱ ژن EGFR در نمونه‌های تومور ریوی با استفاده از متود توالی یابی مورد بررسی قرارگرفت. در حدود ۲۰ درصد از نمونه‌های توموری جهش در ژن EGFR مشاهده شد. در میان موتاسیون‌های چهار اگزون مذکور، موتاسیون L858R در اگزون ۲۱ و حذف شدگی در اگزون ۱۹ بیشترین فراوانی را

در میان موتاسیون‌ها به خود اختصاص دادند (۲۰). در مطالعه‌ای که توسط Fernando Lopez و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کشور اسپانیا صورت گرفت، جهش‌های موجود در ژن EGFR در نمونه‌های تومور ریوی مورد بررسی قرار گرفتند. در نتیجه این مطالعه بیش از ۹۰ درصد موارد جهش، شامل حذف شدگی‌های موجود در اگزون ۱۹ و جهش نقطه‌ای L858R گزارش گردید (۷۷). در مطالعه صورت گرفته توسط Yamamoto و همکاران در سال ۲۰۱۷ در کشور ژاپن، موتاسیون‌های ژن‌های EGFR و KRAS در نمونه‌های توموری ریه با استفاده از روش NGS مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه در حدود ٤٠ درصد موارد، موتاسیون در ژن EGFR گزارش گردید که موتاسیون‌های Ex19del و L858R بیشترین فراوانی را داشتند. این در حالی بود که حدود ۲۰ درصد موارد جهش در اگزون ۲ ژن KRAS مشاهده شد (۷۸). در مطالعه صورت گرفته توسط Jing و همکاران در کشور چین موتاسیون‌های موجود در ژن‌های EGFR و TP53 بر روی نمونه توموری پارافینه شده مربوط به سرطان ریه با روش NGS مورد بررسی قرار گرفت که در نتیجه این مطالعه میزان موتاسیون در ژن EGFR برابر ۵۲ درصد و ژن TP53 ۲۸ درصد گزارش گردید (۷۹). در بررسی صورت گرفته توسط Tsiatis و همکاران در سال ۲۰۱۰ موتاسیون‌های ژن KRAS در نمونه‌های تومور پارافینه آدنوکارسینومای ریه با سه متود از جمله توالی یابی مورد بررسی قرار گرفتند، که در نتیجه این مطالعه حدود ٦٣ درصد نمونه‌ها دارای موتاسیون در ژن KRAS بودند (۵۹). در مطالعه‌ای که توسط Grosse و همکاران در کشور سوئیس بر روی بیماران مبتلا به سرطان ریه انجام شد، فرکانس موتاسیون در انکوژن KRAS با استفاده از روش‌های توالی یابی و NGS مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه میزان موتاسیون در ژن KRAS، ٣٤ درصد گزارش گردید (۱۹). در مطالعه‌ای که توسط Jang و همکاران در سال ۲۰۰۹ در کشور کره صورت گرفت، موتاسیون‌های دو ژن EGFR و KRAS با استفاده از روش توالی یابی در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای ریه مورد ارزیابی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه حدود ۱۰ و ۲۵ درصد موتاسیون به ترتیب در ژن‌های KRAS و EGFR گزارش گردید (۸۰). در مطالعه‌ای که توسط Tuononen و همکاران در کشور فنلاند صورت گرفت، موتاسیون‌های ژن‌های EGFR و KRAS در نمونه‌های پارافینه از تومورهای سرطان ریه به تعداد ۸۱ نمونه با استفاده از روش NGS مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه حدود ۲۵ درصد از بیماران دارای جهش در EGFR بودند و ۳۳ درصد نیز موتاسیون در ژن KRAS داشتند (۸۱). محققان دیگری فرکانس موتاسیون در ژن KRAS در بیماران مبتلا به سرطان ریه رو بررسی نموده‌اند که در این میان Tsao و همکاران در سال ۲۰۱۰ حدود ٣٤ درصد موتاسیون، Kern و همکاران در سال ۱۹۹٤ حدود ٣٦ درصد موتاسیون، Capelletti و همکاران در سال ۲۰۱۰، ۲۷ درصد موتاسیون، Zhao و همکاران ۲۲ درصد موتاسیون، Schmid و همکاران ۳۷ درصد موتاسیون و در نهایت Schiller و همکاران ٢٤ درصد موتاسیون، در ژن KRAS، در بیماران مبتلا به سرطان ریه گزارش کردند (۵۸, ٦٥, ٦٧). در مطالعه‌ای که توسط Carter و همکاران در سال ۲۰۱۵ در کشور تایوان صورت گرفت، موتاسیون V600E ژن BRAF در نمونه‌های سرطان ریه، روده و ملانوما با استفاده از روش NGS مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه نرخ موتاسیون این ژن در سرطان ریه ٦ درصد گزارش گردید (۸۲). در مورد فرکانس موتاسیون در ژن TP53 مطالعات متعددی صورت گرفته است. در مطالعه صورت گرفته توسط Zhao و همکاران در سال ۲۰۱۹ موتاسیون‌های ژن TP53 در ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه نوع سلول‌های غیر کوچک با استفاده از تکنیک توالی یابی مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه حدود ٤٥ درصد موتاسیون در ژن TP53 گزارش گردید که اکثر این موتاسیون‌ها در اگزون‌های شماره ۵ و ۷ و ۸ ژن TP53 قرار داشتند (٦٥). در بررسی صورت گرفته توسط Shajani و همکاران در سال ۲۰۱۸ ، موتاسیون‌های ژن TP53 در سرطان‌های کلون، ریه و گلیوبلاستوما با استفاده از روش NGS مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این مطالعه حدود ٣٦ درصد افراد مبتلا به سرطان ریه داری موتاسیون در TP53 بودند (۷۸). در مطالعه صورت گرفته توسط Labbe و همکاران در سال ۲۰۱۷ موتاسیون‌های ژن TP53 درنمونه‌های تومور ریه با تکنیک NGS و توالی یابی بررسی گردید. در نتیجه این مطالعه حدود ٤٠ درصد نمونه‌های مذکور دارای موتاسیون در ژن TP53 بودند (۸۳). در این مطالعه مناطق مستعد ژنومی که مرتبط با بروز سرطان ریه هستند، مطرح و مورد بررسی قرار گرفت.

مطالعه بیشتر آزمایشـــگاهی- بالینی این مناطق مرتبط با سرطان ریه در جمعیت‌هـــای مختلف می‌تواند آغازی برای طراحی پانل غربال‌گری سرطان ریه به منظور شناسایی افراد مستعد و پرخطر باشد. کشندگی بالای سرطان ریه و همچنین تشخیص در مراحل پیشرفته محققان را مجاب به کشف و بررسی مارکرهای مولکولی به منظور تشخیص زود رس این بیماری و همچنین ارزیابی پاسخ به درمان کرده اســت. در این میان ژن‌هـــای EGFR، KRAS، TP53 و BRAF بیشـــترین تغییرات را در میان مناطق مخلف ژنی به خود اختصاص دادند از این رو بررسی موتاسیون‌های ژن‌های مذکور در ســـرطان ریه می‌تواند نقش مهمی در زمینه پیش‌گویی بالینی، غربال‌گری، تشخیص زودرس بیماری و همچنین ارزیابی پاسخ به درمان داشته باشد. به عبارت دیگرشناسایی این تغییرات ژنی در به‌عنوان بیومارکرهای بالینی در قالب یک پانل غربال‌گری می‌تواند نقش مهمی در تشخیص زودرس، تسهیل روند درمانی از طریق ارزیابی مقاومت به درمان، کاهش مرگ و میر و همچنین کاهش خســـارت‌های مادی و معنوی ناشـــی از این بیماری ایفا نماید.

References

1. He J, Xi B, Ruiter R, Shi TY, Zhu ML, Wang MY, Li QX, Zhou XY, Qiu LX, Wei QY. Association of LEP G2548A and LEPR Q223R polymorphisms with cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. PloS one. 2013 Oct 17;8(10):e75135.
2. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review. International journal of molecular sciences. 2020 Jan;21(13):4569.
3. Zhang Y, Zhang L, Li R, Chang DW, Ye Y, Minna JD, Roth JA, Han B, Wu X. Genetic variations in cancer-related significantly mutated genes and lung cancer susceptibility. Annals of Oncology. 2017 Apr 5;28(7):1625-30.
4. Mustafa M, Azizi AJ, IIlzam E, Nazirah A, Sharifa S, Abbas S. Lung cancer: risk factors, management, and prognosis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2016 Oct;15(10):94-101.
5. Zou S, Pan X, Hua C, Wu M, He B, Chen Z. Myeloperoxidase-463 G/A polymorphism is associated with lung cancer risk: A meta-analysis with 7420 cases and 9132 controls. Journal of cancer research and therapeutics. 2018 Jun 1;14(9):282.
6. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. Journal of Thoracic Oncology. 2016 Oct 1;11(10):1653-71.
7. Dai X, Deng S, Wang T, Qiu G, Li J, Yang B, Feng W, He X, Deng Q, Ye J, Zhang W. Associations between 25 lung cancer risk-related SNPs and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced genetic damage in coke oven workers. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2014 Apr 1:cebp-1251.
8. Bashir N, Ragab E, Khabour O, Khassawneh B, Alfaqih M, Momani J. The association between epidermal growth factor receptor (EGFR) gene polymorphisms and lung cancer risk. Biomolecules. 2018 Sep;8(3):53.
9. Dehghani M, Samani Z, Abidi H, Manzouri L, Mahmoudi R, Hosseini Teshnizi S, Nikseresht M. Relationship of SNP rs2645429 in Farnesyl-Diphosphate Farnesyltransferase 1 Gene Promoter with Susceptibility to Lung Cancer. International journal of genomics. 2018;2018.
10. Khazaei S, Mansori K, Soheylizad M, Gholamaliee B, Shadmani FK, Khazaei Z, Ayubi E. Epidemiology of lung cancer in Iran: sex difference and geographical distribution. Middle East Journal of Cancer. 2017 Sep 16;8(4):223-8.
11. Vardanjani HM, Zeinali M, Radmerikhi S, Hadipour M. Lung cancer prevalence in Iran by histologic subtypes. Advanced biomedical research. 2017;6.
12. Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, Gaba C, Yang P, You M, Kupert EY, Anderson MW. Genome-Wide Association Study of Familial Lung Cancer. Carcinogenesis. 2018 Jun 19.
13. Kong J, Xu F, Qu J, Wang Y, Gao M, Yu H, Qian B. Genetic polymorphisms in the vitamin D pathway in relation to lung cancer risk and survival. Oncotarget. 2015 Feb;6(4):2573.
14. Mao Y, Li W, Chen K, Xie Y, Liu Q, Yao M, Duan W, Zhou X, Liang R, Tao M. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2015 Feb;6(5):3452.
15. Iyer RR, Pluciennik A, Burdett V, Modrich PL. DNA mismatch repair: functions and mechanisms. Chemical reviews. 2006 Feb 8;106(2):302-23.
16. Dogan M, Demirkazik A, Tukun A, CEYHAN K, YALCIN B, AKBULUT H, Fikri IC. The relationship between common EGFR, BRAF, KRAS mutations and prognosis in advanced stage non-small cell lung cancer with response to the treatment in Turkey. International Journal of Hematology and Oncology. 2014 Jan 1;28(4):001-10.
17. Li L, Guo G, Zhang H, Zhou B, Bai L, Chen H, Zhao Y, Yan Y. Association between H19 SNP rs217727 and lung cancer risk in a Chinese population: a case control study. BMC medical genetics. 2018 Dec;19(1):136.
18. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, Pillai SG, Muglia P, Middleton L, Berrettini W, Knouff CW, Yuan X, Waeber G, Vollenweider P. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. Nature genetics. 2010 May;42(5):436.
19. Grosse A, Grosse C, Rechsteiner M, Soltermann A. Analysis of

the frequency of oncogenic driver mutations and correlation with clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma from Northeastern Switzerland. Diagnostic pathology. 2019 Dec;14(1):18.

20. Al Dayel F. EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of infection and public health. 2012 Dec 1;5:S31-4.
21. Choi HU, Mazzone P. Radon and lung cancer: assessing and mitigating the risk. Cleve Clin J Med. 2014 Sep 1;81(567):75.
22. LIM WY, Seow A. Biomass fuels and lung cancer. Respirology. 2012 Jan;17(1):20-31.
23. Sood A. Indoor fuel exposure and the lung in both developing and developed countries: an update. Clinics in chest medicine. 2012 Dec 1;33(4):649-65.
24. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May 1;143(5):e1S-29S.
25. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L. Preventable exposures associated with human cancers. Journal of the National Cancer Institute. 2011 Dec 12;103(24):1827-39.
26. Jin G, Wang H, Hu Z, Liu H, Sun W, Ma H, Chen D, Miao R, Tian T, Jin L, Wei Q. Potentially functional polymorphisms of EXO1 and risk of lung cancer in a Chinese population: A case-control analysis. Lung cancer. 2008 Jun 1;60(3):340-6.
27. Jo UH, Han SG, Seo JH, Park KH, Lee JW, Lee HJ, Ryu JS, Kim YH. The genetic polymorphisms of HER-2 and the risk of lung cancer in a Korean population. BMC cancer. 2008 Dec;8(1):359.
28. Rose-James A, TT S. Molecular markers with predictive and prognostic relevance in lung cancer. Lung cancer international. 2012;2012 .
29. Rami-Porta R, Asamura H, Brierley J, Goldstraw P. Staging, tumor profile, and prognostic groups in lung cancer or the new tower of Babel. Journal of Thoracic Oncology. 2016 Aug 1;11(8):1201-3.
30. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, Gurzau E, Rudnai P, Koppova K, Vahter M, Leonardi G. Polymorphisms in DNA repair genes XRCC1 and XRCC3, occupational exposure to arsenic and sunlight, and the risk of non-melanoma skin cancer in a European case-control study. Environmental research. 2014 Oct 1;134:382-9.
31. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T, Christiani DC, Field JK, Bickeböller H, Risch A, McKay JD, Wang Y, Dai J, Gaborieau V. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. Human molecular genetics. 2012 Aug 16;21(22):4980-95.
32. Rafnar T, Sulem P, Besenbacher S, Gudbjartsson DF, Zanon C, Gudmundsson J, Stacey SN, Kostic JP, Thorgeirsson TE, Thorleifsson G, Bjarnason H. Genome-wide significant association between a sequence variant at 15q15. 2 and lung cancer risk. Cancer research. 2011 Feb 8.
33. Truong T, Sauter W, McKay JD, Hosgood III HD, Gallagher C, Amos CI, Spitz M, Muscat J, Lazarus P, Illig T, Wichmann HE. International Lung Cancer Consortium: coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. Carcinogenesis. 2010 Jan 27;31(4):625-33.
34. Hsu NY, Wang HC, Wang CH, Chiu CF, Tseng HC, Liang SY, Tsai CW, Lin CC, Bau DT. Lung cancer susceptibility and genetic polymorphisms of Exo1 gene in Taiwan. Anticancer research. 2009 Feb 1;29(2):725-30.
35. Feng X, Qin JJ, Zheng BS, Huang LL, Xie XY, Zhou HF. Association of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene polymorphism with lung cancer risk: a systematic review. Journal of Receptors and Signal Transduction. 2014 Oct 1;34(5):333-4.
36. Ribeiro R, Araújo AP, Coelho A, Catarino R, Pinto D, Araújo A, Calçada C, Lopes C, Medeiros R. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. European Journal of Cancer. 2006 May 1;42(8):1188-93.
37. Li Y, Chang SC, Niu R, Liu L, Crabtree-Ide CR, Zhao B, Shi J, Han X, Li J, Su J, Cai L. TP53 genetic polymorphisms, interactions with lifestyle factors and lung cancer risk: a case control study in a Chinese population. BMC cancer. 2013 Dec;13(1):607.
38. Zhang M, Zhao D, Yan C, Zhang L, Liang C. Associations between nine polymorphisms in EXO1 and cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis of 39 case-control studies. Scientific reports. 2016 Jul 8;6:29270.
39. Duarte RL, Paschoal ME. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2006 Feb;32(1):56-65. .
40. El-Telbany A, Ma PC. Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any?. Genes & cancer. 2012 Jul;3(7-8):467-80.
41. Carper MB, Claudio PP. Clinical potential of gene mutations in lung cancer. Clinical and translational medicine. 2015 Dec;4(1):33.
42. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Oncology letters. 2017 Feb 1;13(2):535-42. .
43. Acquaviva J, Smith DL, Sang J, Friedland JC, He S, Sequeira M, Zhang C, Wada Y, Proia DA. Targeting KRAS-mutant non–small cell lung cancer with the Hsp90 inhibitor ganetespib. Molecular cancer therapeutics. 2012 Dec 1;11(12):2633-43.
44. Torres-Jasso JH, Marín ME, Santiago-Luna E, Leoner JC, Torres J, Magaña-Torres MT, Perea FJ, Ibarra B, Sánchez-López JY. EGFR gene polymorphisms-216G> T and-191C> A are risk markers for gastric cancer in Mexican population. Genet Mol Res. 2015 Jan 1;14:1802-7.
45. Guntur VP, Waldrep JC, Guo JJ, Selting K, Dhand R. Increasing p53 protein sensitizes non-small cell lung cancer to paclitaxel and cisplatin in vitro. Anticancer research. 2010 Sep 1;30(9):3557-64.
46. Weart TC, Miller KD, Simone 2nd CB. Spotlight on

dabrafenib/trametinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: place in therapy. Cancer management and research. 2018;10:647.

47. Stoehlmacher-Williams J, Obermann L, Ehninger G, Goekkurt E. Polymorphisms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and survival in patients with advanced cancer of the head and neck (HNSCC). Anticancer research. 2012 Feb 1;32(2):421-5.

48. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. Cancers. 2017 May;9(5):52.

49. Martínez-Carretero C, Pascual FI, Rus A, Bernardo I. Detection of EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer by high resolution melting. Comparison with other methods. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2017 Oct 26;55(12):1970-8.

50. Yamamoto G, Kikuchi M, Kobayashi S, Arai Y, Fujiyoshi K, Wakatsuki T, Kakuta M, Yamane Y, Iijima Y, Mizutani H, Nakajima Y. Routine genetic testing of lung cancer specimens derived from surgery, bronchoscopy and fluid aspiration by next generation sequencing. International Journal of Oncology. 2017 May 1;50(5):1579-89.

51. Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa Y, Matsubara O. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features?. Archives of pathology & laboratory medicine. 2010 Jan;134(1):66-72.

52. Li S, Li L, Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, Ren-Heidenreich L, Shi B, Ren H, Chu X, Kang J. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. British journal of cancer. 2014 May;110(11):2812.

53. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. Modern pathology. 2008 Apr 25;21(S2):S16.

54. Wu SG, Hu FC, Chang YL, Lee YC, Yu CJ, Chang YC, Wu JY, Shih JY, Yang PC. Frequent EGFR mutations in nonsmall cell lung cancer presenting with miliary intrapulmonary carcinomatosis. European Respiratory Journal. 2013 Feb 1;41(2):417-24.

55. Lazarus DR, Ost DE. How and when to use genetic markers for non-small cell lung cancer. Current opinion in pulmonary medicine. 2013 Jul;19(4):331.

56. Guo H, Xing Y, Liu R, Chen S, Bian X, Wang F, Yang C, Wang X. -216G/T (rs712829), a functional variant of the EGFR promoter, is associated with the pleural metastasis of lung adenocarcinoma. Oncology Letters. 2013 Sep 1;6(3):693-8.

57. Cruz-Lopez O, Conejo-García A, C Nunez M, Kimatrai M, E Garcia-Rubino M, Morales F, Gomez-Perez V, M Campos J. Novel substituted quinazolines for potent EGFR tyrosine kinase inhibitors. Current medicinal chemistry. 2011 Mar 1;18(7):943-63.

58. Martin P, Leighl NB, Tsao MS, Shepherd FA. KRAS mutations as prognostic and predictive markers in non–small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2013 May 1;8(5):530-42. .

59. Tsiatis AC, Norris-Kirby A, Rich RG, Hafez MJ, Gocke CD, Eshleman JR, Murphy KM. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications. The Journal of Molecular Diagnostics. 2010 Jul 1;12(4):425-32.

60. Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, Gil-Bazo I. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. Molecular cancer. 2018 Dec;17(1):33.

61. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from biology to therapy. Lung Cancer. 2018 Oct 1;124:53-64.

62. Miravalle L, Lefferts JA, Al-Haddad M, Tsongalis GJ, Cheng L. KRAS testing in clinical laboratory: optimizing targeted therapy. Cancer Genomics-Proteomics. 2012 Sep 1;9(5):337-41.

63. Shajani-Yi Z, de Abreu FB, Peterson JD, Tsongalis GJ. Frequency of Somatic TP53 Mutations in Combination with Known Pathogenic Mutations in Colon Adenocarcinoma, Non–Small Cell Lung Carcinoma, and Gliomas as Identified by Next-Generation Sequencing. Neoplasia. 2018 Mar 1;20(3):256-62.

64. Mogi A, Kuwano H. TP53 mutations in nonsmall cell lung cancer. BioMed Research International. 2011 Jan 18;2011.

65. Zhao J, Han Y, Li J, Chai R, Bai C. Prognostic value of KRAS/TP53/PIK3CA in non small cell lung cancer. Oncology letters. 2019 Mar 1;17(3):3233-40.

66. Black RC, Khurshid H. NSCLC: an update of driver mutations, their role in pathogenesis and clinical significance. Rhode Island Medical Journal. 2015 Oct 1;98(10):25. .

67. Schmid K, Oehl N, Wrba F, Pirker R, Pirker C, Filipits M. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. Clinical Cancer Research. 2009 Jul 15;15(14):4554-60.

68. Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, Wolf J, Peters S, Früh M, Koeberle D, Oulkhouir Y. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer results from the European EURAF cohort. Journal of Thoracic Oncology. 2015 Oct 1;10(10):1451-7.

69. Addeo A, Passaro A, Malapelle U, Banna GL, Subbiah V, Friedlaender A. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. Cancer treatment reviews. 2021 May 1;96.

70. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. European Respiratory Journal. 2009 Jun 1;33(6):1485-97.

71. Addeo A, Banna GL, Friedlaender A. KRAS G12C mutations in NSCLC: from target to resistance. Cancers. 2021 May 21;13(11):2541.

72. Berke TP, Slight SH, Hyder SM. Role of reactivating mutant p53 protein in suppressing growth and metastasis of triple-negative breast cancer. OncoTargets and therapy. 2022;15:23.

73. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. Journal of translational medicine. 2012 Dec;10(1):1-9.

74. De Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, Ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, Erdogan SA, Kong CY, Han SS, Van Rosmalen J, Choi SE. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the US Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2014 Mar 4;160(5):311-20.

75. Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL, Barclay C, Vu MB, Kistler CE, Golin CE, DeFrank JT, Brewer NT. The harms of screening: a proposed taxonomy and application to lung cancer screening. JAMA internal medicine. 2014 Feb 1;174(2):281-6.

76. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP, Nair VS, Powell CA, Silvestri GA, Vachani A, Wiener RS. Evaluating molecular biomarkers for the early detection of lung cancer: when is a biomarker ready for clinical use? An official American Thoracic Society policy statement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017 Oct 1;196(7):e15-29.

77. Lopez-Rios F, Angulo B, Gomez B, Mair D, Martinez R, Conde E, Shieh F, Tsai J, Vaks J, Current R, Lawrence HJ. Comparison of molecular testing methods for the detection of EGFR mutations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens of non-small cell lung cancer. Journal of clinical pathology. 2013 May 1;66(5):381-5.

78. Yamamoto G, Kikuchi M, Kobayashi S, Arai Y, Fujiyoshi K, Wakatsuki T, Kakuta M, Yamane Y, Iijima Y, Mizutani H, Nakajima Y. Routine genetic testing of lung cancer specimens derived from surgery, bronchoscopy and fluid aspiration by next generation sequencing. International journal of oncology. 2017 May 1;50(5):1579-89.

79. Jing C, Mao X, Wang Z, Sun K, Ma R, Wu J, Cao H. Next generation sequencing based detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her 2 and TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer. Molecular medicine reports. 2018 Aug 1; 18(2):2191-7.

80. Jang TW, Oak CH, Chang HK, Suo SJ, Jung MH. EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung. The Korean journal of internal medicine. 2009 Mar;24(1):48.

81. Tuononen K, Mäki-Nevala S, Sarhadi VK, Wirtanen A, Rönty M, Salmenkivi K, Andrews JM, Telaranta-Keerie AI, Hannula S, Lagström S, Ellonen P. Comparison of targeted next-generation sequencing (NGS) and real-time PCR in the detection of EGFR, KRAS, and BRAF mutations on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor material of non-small cell lung carcinoma—superiority of NGS. Genes, Chromosomes and Cancer. 2013 May;52(5):503-11.

82. Carter J, Tseng LH, Zheng G, Dudley J, Illei P, Gocke CD, Eshleman JR, Lin MT. Non-p. V600E BRAF mutations are common using a more sensitive and broad detection tool. American journal of clinical pathology. 2015 Oct 1;144(4):620-8.

83. Labbé C, Cabanero M, Korpanty GJ, Tomasini P, Doherty MK, Mascaux C, Jao K, Pitcher B, Wang R, Pintilie M, Leighl NB. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2017 Sep 1;111:23-9.