

Total Neoadjuvant Tedavi Alan Rektum Kanseri Hastalarında Çinko Düzeyi ve Patolojik Yanıt İlişkisi

The Relationship Between Zinc Level and Pathological Response in Rectum Cancer Patients Receiving Total Neoadjuvant Therapy

© Efe Cem Erdat¹, © Merih Yalçın¹, © Çağla Tezduyan², © Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Total neoadjuvan tedavi (TNT) rektum kanserlerinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Çinkonun hücre siklusu üzerinde, hücre içi yollarla hücre proliferasyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamız çinko düzeyinin TNT alan rektum kanserli hastalarda yanıt ile ilişkisinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda TNT almış rektum kanserli 29 hastanın bilgileri retrospektif olarak toplandı ve tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirildi. İstatistiksel analiz klasik yöntemler ve Bayesci analiz ile yapıldı.

Bulgular: On sekiz erkek, 11 kadın olmak üzere çalışmaya 29 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 66 olarak izlendi, histolojik olarak hastalardan 26'sı adenokarsinoma histolojisi olarak görüldü. Neoadjuvan tedavi olarak 22 hasta kısa kol radyoterapi ve kemoterapi, 7 hasta uzun kol radyoterapi ve kemoterapi aldığı görüldü. Tedaviye tam yanıt alınan hastalarda ortalama çinko düzeyi 89 µg/dL ve parsiyel yanıt alınanlarda ortalama 77 µg/dL olarak izlendi (p=0,07). Bayesci analizde sonuç orta değerlendirildi.

Sonuç: Çinko seviyesinin yüksek olması ile rektum kanserinde TNT yanıtının artabileceğine dair istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmesine rağmen, elde edilen bulgular Bayesci analize göre ortadır.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, neoadjuvan tedavi, tedavi yanıtı, çinko

Abstract

Objectives: Total neoadjuvant therapy (TNT) is used as the gold standard in rectal cancers. It is known that zinc has an effect on the cell cycle, intracellular pathways and cell proliferation. Our study was planned to investigate the relationship between zinc level and response in rectal cancer patients receiving TNT.

Materials and Methods: Information of 29 patients with rectal cancer who received TNT treatment at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology was collected retrospectively and its relationship with treatment response was evaluated. Statistical analysis was performed using classical methods and Bayesian analysis.

Results: A total of 29 patients, 18 males and 11 females, were included in the study. The median age was 66 years, and histologically, 26 of the patients were found to have adenocarcinoma histology. As neoadjuvant treatment, 22 patients received short-arm radiotherapy and chemotherapy, and 7 patients received long-arm radiotherapy and chemotherapy. The median zinc level in patients with a complete response to treatment was 89 µg/dL, and in those with a partial response, the median zinc level was 77 µg/dL (p=0.07). In Bayesian analysis, the result was evaluated moderately.

Conclusion: Although a statistically significant difference was observed indicating that TNT response in rectal cancer may increase with high zinc levels, the findings are moderate according to Bayesian analysis.

Keywords: Rectum cancer, neoadjuvant therapy, treatment response, zinc

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Efe Cem Erdat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 530 884 57 21 E-posta: cemerdat@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1250-1297

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2024



Giriş

Kolorektal kanser (KRK) dünyadaki üçüncü en sık kanser tipi olup ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). KRK sıklığı ve mortalitesi göz önüne alındığında, patogenezi ve tümör gelişimi üzerine çok sayıda klinik ve prekllinik çalışma yapılmıştır. Çinko çeşitli enzimlerde kofaktör olarak kullanılan bir eser elementtir ve intestinal mukoza korunmasında önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Çinko homeostazının korunması ve yeterli günlük alımın sağlanmasının başta over kanseri olmak üzere kanser gelişiminin önlenmesinde ve prognozun iyileştirilmesinde faydasının olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

Çinko-parmak proteinleri hücre siklusunda önemli bir rol oynamaktadır. KRK gelişiminde klasik WNT/AKT/ β -katenin yoluyla ZNRF3/RNF43, ZFP36, GATA6 gibi çinkoyu kofaktör olarak kullanan proteinler ile regüle edilmektedir (4). Bir çinko-parmak proteini olan ZNF217'nin KRK hastalarında aşırı ekspresyonunun bulunduğu, hücre migrasyonu ve invazyonunu artırdığı düşünülmektedir (5). Bununla beraber KRK hastalarında L3 çinko bağlayıcı domaine mutasyon olmasının KRK prognozunu kötü etkilediği gösterilmiştir (6). Tarihsel olarak çinko eksikliğinin kanser gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Ayrıca, çinko düzeylerinin kanserli over, pankreas, prostat, akciğer dokularında azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Özofagus kanseri modellemesinde, ratlarda çinko yüklemesi ile apoptozun indüklendiği ve kanser gelişiminin önüne geçildiği gösterilmiştir (9). Sağlıklı çinko homeostazının immün sistem ve savunma mekanizmalarında önemli olduğu düşünülmektedir (10).

Buna rağmen, yapılan bir çalışmada çinko dahil olmak üzere antioksidan özellik bulunduran mikronütrientlerin alımının sigara içenlerde KRK hastalık gelişiminde risk azaltmadığına dair bir görüş öne sürülmüştür (11). Ayrıca KRK dokusunda, kanserli olmayan dokulara göre çinko düzeyinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (12).

Çinko düzeyleri ve kanser prognozu, kanserin önlenmesi ve tedavi yan etkilerinin azaltılması ile ilgili güncel literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna rağmen total neoadjuvan tedavi (TNT) alan rektum kanseri hastalarında hastalık özellikleri ve tedavi yanıtı ile ilgili bir bilgi bulunmadığı için bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma tek merkezli retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde rektum kanseri için TNT alan 18 yaş ve üzeri, çinko düzeyi ölçümü yapılmış hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak ikinci malignite olması, preoperatif ve postoperatif patolojinin adenokarsinom veya

müsinöz karsinom dışı olarak sonuçlanmış olması, tanı anında evrelelendirmenin tam olmaması, total neoadjuvan protokolü bilinmemesi ve eksik verilerin %10'dan fazla olması olarak belirlendi. Hasta bilgilerine hastane bilgi yönetimi sistemi üzerinden ulaşıldı.

Tanı yaşı, hastanın cinsiyeti, komorbiditeleri, tanı tarihi, tanı patolojisi, tanı lokalizasyonu, tümör ilişkili özellikler, çinko seviyeleri, hastaların aldığı neoadjuvan tedaviler ve detayları, operasyon bilgileri ve operasyon patolojileri, nüks ve sağkalım bilgileri elektronik veri tabanına toplandı. Veri toplama aşamasında hastaların anonimliği korunması esas alındı, hasta ile ilgili herhangi bir kimlik bilgisi toplanmadı.

Çalışma protokolü için Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 16.11.2023, karar no.: İ10-694-23) ve hastane başhekimliğinden onay alındı. Çalışma kişisel verilerin korunması kanunu, Helsinki bildirgesi ve etik kurallar çerçevesinde gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için R4.1 (Viyana, Avusturya) kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılan verilerin analizleri için Student's t-testi, normal dağılmayan verilerin analizi için Wilcoxon ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çinko düzeyi ve hastalık ilişkili parametrelerin ilişkisinin değerlendirilmesi için Bayesci istatistik analizi yapıldı, belirlenen kesme değerlerine göre Bayesci faktör (BF) hesaplandı. Tüm klasik istatistiksel analizlerde hasta sayısının azlığı nedeniyle p değeri sınırı 0,10 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 29 hasta dahil edildi. Cinsiyete bakıldığında 18 hastanın (%62,1) erkek cinsiyette, 11 hastanın (%37,9) kadın cinsiyette olduğu gözlemlendi, cinsiyetler arasında belirgin fark izlenmedi ($p=0,26$). Ortanca yaş 66 olarak görüldü. Hastalardan 26'sı adenokarsinoma (%89,7) ve 3'ü müsinöz karsinom (%10,3) histolojisindeydi, adenokarsinom histolojisi anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,01$). Tanı anında 26 hasta evre III (%89,7) ve 3 hasta evre II (%10,3) hastalık olarak değerlendirildi. Ortanca çinko seviyesi 82 mg/dL olarak izlendi. Neoadjuvan tedavi olarak 22 hasta (%70,9) kısa kol radyoterapi ve kemoterapi ve 7 hasta (%22,6) uzun kol radyoterapi ve kemoterapi almış olarak izlendi. Sadece 1 hasta mikrosatelit instabil olarak izlendi. Hastaların demografik bilgileri ve tedavi özellikleri Tablo 1'de belirtildi.

Çinko seviyelerinin, hastalık ve tedavi özellikleri ile karşılaştırılmasında *tümör, nod, metastaz-TNM* evresi II olan hastalarda ortanca çinko düzeyi 82 mg/dL, evre III olan hastalarda 79,5 mg/dL olarak görüldü, fark istatistiksel olarak anlamsız olarak gözlemlendi ($p=0,97$). Neoadjuvan tedaviye verilen yanıt incelendiğinde tam yanıt alan hastalarda çinko seviyesi ortanca 89 mg/dL ve parsiyel yanıt alınan hastalarda çinko

77 mg/dL olarak izlendi, fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,07$). TNT protokolü uzun kol radyoterapi ve kemoterapi olan hastalarda ortanca çinko düzeyi 77 mg/dL, kısa kol radyoterapi ve kemoterapi olan hastalarda 82,5 mg/dL olarak izlendi, fark istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,70$) olarak değerlendirildi. Hastalık ve tedavi özellikleri ile çinko seviyesinin karşılaştırma bilgileri Tablo 2'de verildi.

Histolojik alt tiplere göre adenokarsinom izlenen hastalarda ortanca çinko seviyesi 79,5 mg/dL [minimum-maksimum (min.-maks.) 36-103], müsinöz karsinomda ortanca çinko seviyesi 87 mg/dL (min.-maks. 73-97) olarak izlendi, fark istatistiksel olarak

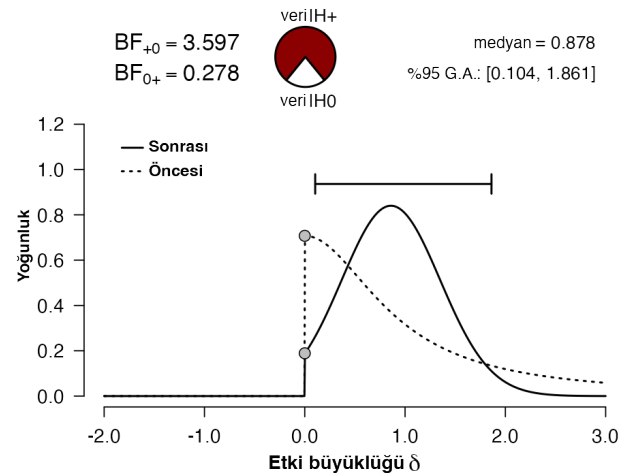
Tablo 1: Hastaların demografik bilgileri ve tedavi özellikleri (n=29)	
Cinsiyet	n (%)
Erkek	18 (%62,1)
Kadın	11 (%37,9)
Yaş (ortanca, çeyrekler arası aralık)	66 (56-70)
Histolojik tip	n (%)
Adenokarsinom	26 (%89,7)
Müsinöz karsinom	3 (%10,3)
Tanı TNM evresi	n (%)
II	3 (%10,3)
III	26 (%89,7)
Çinko seviyesi (ortanca, çeyrekler arası aralık)	82 (73-87)
Neoadjuvan tedavi	n (%)
Uzun kol radyoterapi + kemoterapi	7 (%24,1)
Kısa kol radyoterapi + kemoterapi	22 (%76,9)
Mismatch instabilitesi	n (%)
Mismatch stabil	23 (%95,8)
Mismatch instabilitesi-yüksek	1 (%4,2)
*Patolojik olarak bilinenlerde TNM: Tümör, nod, metastaz	

Tablo 2: Hastalık ve tedavi özellikleri ile çinko seviyesinin karşılaştırılması	
Hastalık ve tedavi özellikleri	Çinko düzeyi mcg/dL (ortanca, min.-maks.)
TNM evre	*p=0,97
II (n=3)	82 (66-87)
III (n=26)	79,5 (36-103)
Tümör regresyonu	*p=0,07
Tam yanıt (n=5)	89 (74-103)
Parsiyel yanıt (n=24)	77 (36-102)
TNT protokolü	*p=0,70
Uzun kol + KT (n=7)	77 (56-97)
Kısa kol + KT (n=22)	82,5 (36-103)
*Mann-Whitney U testi TNM: Tümör, nod, metastaz, TNT: Total neoadjuvan tedavi, min.-maks.: Minimum-maksimum	

anlamsız olarak görüldü ($p=0,35$). Yaş ile çinko düzeyi ilişkisi incelendiğinde, yaş arttıkça çinko seviyesinin azaldığı (Pearson korelasyon analizi $r=-0,30$) ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0,10$).

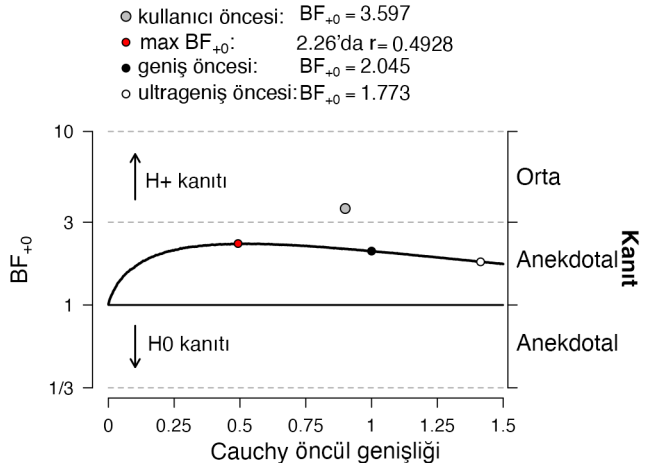
Tam yanıt alan hastalarda istatistiksel anlam gözlemlendiği için Bayesci istatistik analizi alındığında çinko düzeyi ve BF+0 değeri 3.597 olarak izlendi, analize bakıldığı zaman kanıt orta olarak izlendi. Bayesci analiz tanımlayıcıları ve BF analizi Şekil 1 ve 2'de belirtildi.

Sadece bir hastada nüks izlendi, nüks için geçen süre tanıdan itibaren 18 ay olarak görüldü, analize alınan örnekte herhangi bir ölüm izlenmedi. Ortanca takip süresi 17 ay (min.-maks. 4-49) olarak izlendi. Ölüm izlenmemesi nedeniyle sağkalım analizleri yapılmadı.



Şekil 1: Bayesian analizi

BF: Bayesci faktör, G.A.: Güven aralığı



Şekil 2: Bayesian tutarlılık

BF: Bayesci faktör

Tartışma

TNT, metastatik olmayan rektum kanserinde günümüzde ameliyat öncesi standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın standart tedavilerde üstün olduğu gösterilmiştir ve TNT ile elde edilen patolojik tam yanıt oranlarının artması yüz güldürücüdür. Bununla beraber patolojik tam yanıtta etki eden faktörler çok net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada çinko düzeylerinin TNT yanıtına etkisi araştırılması planlanmıştır.

Çinko takviyelerinin, diğer mikronütrientler ile birlikte kanser tedavisinde yan etkileri azalttığı bilinmektedir, bununla beraber tedavi ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (8). Dhawan ve Cdahta (13) tarafından yazılan derlemede çinko takviyesi ile KRK gelişiminin önlenmesine katkı sağlanabileceği öne sürülmüştür. Çeşitli mekanizmalar üzerinden bu durum ilişkilendirilmeye çalışılmış ve bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hansen ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada KRK'li hastalarda, tütün kullanımı ile artan oksidatif stresin, antioksidan özellik bulunduran mikronütrientler ile önlenilebilirliğine dair bir kanıt bulunamamıştır. Fong ve ark. (9) tarafından özofagus kanseri modellenen bir çalışmada ise çinko eksikliği olan ratlarda özofagus kanser gelişiminin önlenmesi ve malignite potansiyeli taşıyan hücrelerde çinko yerine konulması ile apoptozun indüklendiği gözlenmiştir. Bu durum çinko-bağımlı proteinlerin apoptotik özelliklerinin çinko seviyesiyle direkt ilişkili olması ve bir anti-kanser mekanizma olarak apoptozun tekrar kullanıma girmesi olabilir. Bununla beraber, Grant (7) tarafından yapılan ekolojik besinsel çinko ve demir çalışmasında KRK ve diğer birçok kanserin gelişiminde çinkonun önleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Buna karşıt olarak Kucharzewski ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada KRK'li dokularda, poliplere nazaran daha fazla çinko bulunduğu gösterilmiştir. Wan ve Zhang (2) tarafından yapılan bir derlemede ise çinko eksikliği ya da fazlalığı ile oluşan çinko homeostazının bozulmasının kanser, enflamatuvar barsak hastalığı gibi birçok kolorektal hastalık ile ilişkisine vurgu yapılmıştır. Yin ve ark. (3) tarafından over kanserli hastalarda yapılan araştırmada düşük çinko seviyelerinin kötü differansiasyonla ilgili olduğu gösterilmiştir.

Moleküler seviyede çinkonun kanser gelişiminde koruyucu ya da ilerletici etkisinin olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır. Loh (15) tarafından yazılan bir derlemede çinkonun p53 katlanmasında önemine ve kanserle ilişkisine vurgu yapılmış, uygun olmayan bağlanmaların kanseri tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Børresen-Dale ve ark. (6) tarafından 1998'de yapılan çalışmada L3 çinko-bağlayıcı domain'de oluşan mutasyonların KRK'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonların bulunması durumunda çinko bağlanmasının bozulması ve çinko metabolizmasının bozulması kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir. Zhang ve ark. (5) tarafından çinkonun sitotoksik dozlarda posttranslasyonel

etkisinin bulunduğu ve özellikle Dicer yolağının ekspresyonunu artırarak kanserli hücrelerde sitotoksik etkiyi indüklediği gösterilmiştir. Bununla beraber Iyer ve ark. (4) tarafından yazılan derlemede çinko-parmak proteinlerinin KRK'de rolünün olabileceğini savunulmuştur ve Qi ve ark. (16) tarafından bir çinko-parmak protein olan MCOLN1/TRPML1 ile çinko alımının kanserli hücrelerde otofajiyi tetiklediği gösterilmiştir. Zhang ve ark. (17) tarafından yapılan çalışmada bir çinko-parmak protein olan TRPV4'ün tedavi hedefi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın ana kısıtlılığı, çalışmamızın örneklem sayısının kısıtlı olmasıdır. Bunun nedeni çinko düzeylerinin rutin onkolojik takiplerde kullanılmaması, sadece çeşitli toksisiteler ve diğer medikal durumlarda istenmesi olabilir. Diğer kısıtlılıklar olarak çalışmamızın retrospektif olarak yürütülmesinden dolayı veri kısıtlılıkları olması, eksik verilerin olması, TNT alan hastaların sayısının azlığı, dokudaki çinko düzeyi ile ilişkinin bilinmemesi, istatistiksel analizlerin orta seviyede kalması olarak belirtilebilir. Bu nedenle çalışmamızın daha geniş bir popülasyonda, prospektif olarak, doku düzeyleri ve tedavi ile çinko düzeyindeki değişimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Çinko seviyesinin yüksek olması ile rektum kanserinde TNT yanıtının artabileceğine dair istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmesine rağmen, elde edilen bulgular Bayesci analize göre ortadır. Bu nedenle bir mikronütrient olarak çinkonun rektum kanseri tedavisinde önemini açıklamak üzere daha geniş ve detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 16.11.2023, karar no.: İ10-694-23) ve hastane başhekimliğinden onay alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan hasta onamına gerek duyulmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.C.E., M.Y., G.U., Dizayn: E.C.E., M.Y., Ç.T., Veri Toplama veya İşleme: E.C.E., M.Y., Ç.T., Analiz veya Yorumlama: E.C.E., M.Y., GU., Literatür Arama: E.C.E., M.Y., G.U., Yazan: E.C.E., M.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Wan Y, Zhang B. The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. *Biomolecules.* 2022;12:900.
3. Yin JL, Tao T, Wen ZY, et al. Association between pre-diagnostic dietary copper, zinc, and copper-to-zinc ratio and severity of ovarian cancer. *Front Nutr.* 2022;9:1003675.
4. Iyer AS, Shaik MR, Raufman JP, et al. The Roles of Zinc Finger Proteins in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24:10249.
5. Zhang ZC, Zheng LQ, Pan LJ, et al. ZNF217 is overexpressed and enhances cell migration and invasion in colorectal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:2459-2463.
6. Børresen-Dale AL, Lothe RA, Meling GI, et al. TP53 and long-term prognosis in colorectal cancer: mutations in the L3 zinc-binding domain predict poor survival. *Clin Cancer Res.* 1998;4:203-210.
7. Grant WB. An ecological study of cancer mortality rates including indices for dietary iron and zinc. *Anticancer Res.* 2008;28:1955-1963.
8. Story MJ. Zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D: An essential combination for prevention and treatment of cancers. *Biochimie.* 2021;181:100-122.
9. Fong LY, Nguyen VT, Farber JL. Esophageal cancer prevention in zinc-deficient rats: rapid induction of apoptosis by replenishing zinc. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1525-1533.
10. Skrajnowska D, Bobrowska-Korcak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients.* 2019;11:2273.
11. Hansen RD, Albieri V, Tjønneland A, et al. Effects of smoking and antioxidant micronutrients on risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:406-415.
12. Sohrabi M, Gholami A, Azar MHH, et al. Trace Element and Heavy Metal Levels in Colorectal Cancer: Comparison Between Cancerous and Non-cancerous Tissues. *Biol Trace Elem Res.* 2018;183:1-8.
13. Dhawan DK, Chadha VD. Zinc: a promising agent in dietary chemoprevention of cancer. *Indian J Med Res.* 2010;132:676-682.
14. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Selenium, Copper, and Zinc Concentrations in Intestinal Cancer Tissue and in Colon and Rectum Polyps. *Biol Trace Elem Res.* 2003;92:1-10.
15. Loh SN. The missing Zinc: P53 misfolding and cancer. *Metallomics.* 2010;2:442-449.
16. Qi J, Xing Y, Liu Y, et al. MCOLN1/TRPML1 finely controls oncogenic autophagy in cancer by mediating zinc influx. *Autophagy.* 2021;17:4401-4422.
17. Zhang P, Xu J, Zhang H, et al. Identification of TRPV4 as a novel target in invasiveness of colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2021;21:1264.