Archive of SID

Review Article

Circulating Tumor Cells and Their Clinical Significance in Gastric Cancer

Esmat Abdi[1], Saeid Latifi-Navid[1,*], Hamid Latifi-Navid[2], Farzaneh Shahabi[3]

[1]Department of Cell and Molecular Biology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2]Department of Molecular Medicine, Medical Biotechnology Research Center, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
[3]Department of Medical Biotechnology, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran

ABSTRACT

Gastric adenocarcinoma is the fourth most common type of cancers and it is the third leading cause of cancer-related death globally. Unfortunately, more than 40% of patients with gastric cancer (GC) have no response to chemotherapy. The rest resist chemotherapy, which leads to low survival and limited therapeutic options. Circulating tumor cells (CTCs) are originated from the primary tumor and are present in the blood stream. In recent years, CTCs have been discussed as a primary diagnostic marker for metastasis; therefore, it may act as a diagnostic and prognostic marker for GC. These cells have the ability of self-renewal and can replicate and grow in a manner similar to that of stem cells. To date, the CellSearch system is the only CTC diagnostic technique approved by U.S FDA. The purpose of this study was to provide a comprehensive overview of the methods for detection of CTCs as well as an insight into the clinical significance of CTCs in relation to GC and recent technical advances in identifying and isolating them.

Keywords: Metastasis, Diagnostic methods, Gastric cancer

please cite this paper as:
Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Shahabi F. Circulating Tumor Cells and Their Clinical Significance in Gastric Cancer. *Govaresh* 2019;24:140-146.

Corresponding author:
Saeid Latifi-Navid, Ph.D.
Department of Biology, Faculty of Sciences,
University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil,
56199-11367 Iran
Telefax: + 98 45 33514701
E-mail: s_latifi@uma.ac.ir

Received: 10 Apr. 2019
Edited: 20 Aug 2019
Accepted: 21 Aug 2019

www.SID.ir

Archive of SID

گوارش/ دوره ۲۴، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۸/ ۱۴۶-۱۴۰

مقاله مروری

سلول های توموری در گردش و اهمیت بالینی آن ها در سرطان معده

عصمت عبدی[۱]، سعید لطیفی نوید[۱،*]، حمید لطیفی نوید[۲]، فرزانه شهابی[۳]

[۱] گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] گروه پزشکی مولکولی، پژوهشکده زیست فناوری پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
[۳] گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

چکیده

آدنوکارسینومای معده چهارمین نوع از سرطان های شایع و سومین علت مرگ و میرهای ناشی از سرطان را درجهان شامل می شود. متأسفانه بیش از ۴۰٪ بیماران مبتلا به سرطان معده هیچ واکنشی به شیمی درمانی ندارند و بقیه در برابر شیمی درمانی مقاومت می کنند، که منجر به بقای کم و محدود شدن گزینه های درمانی می شود. سلول های توموری در گردش (CTC) از تومور اولیه منشا گرفته و در جریان خون یافت می شوند و در سال های اخیر به عنوان یک نشانگر تشخیصی اولیه برای متاستاز مورد بحث قرار گرفته اند. بنابراین ممکن است به عنوان یک نشانگر تشخیصی و پیش آگهی برای سرطان معده عمل کنند. این سلول ها توانایی خود باززایی، تکثیر و رشد را مشابه سلول های بنیادی سرطانی دارا می باشند. تا به امروز، سیستم CellSearch تنها تکنیک تشخیص CTC است که توسط اداره غذا و دارو امریکا[1] تایید شده است. هدف از این بررسی، ارائه مروری جامع در مورد روش های تشخیص و اهمیت بالینی CTC ها در ارتباط با سرطان معده و پیشرفت های تکنیکی اخیر در شناسایی و جداسازی آن ها می باشد.

کلید واژه: متاستاز، روش های تشخیصی، سرطان معده

گوارش/ دوره ۲۴، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۸/ ۱۴۶-۱۴۰

1. U.S. Food and Drug Administration

زمینه و مقدمه:

آدنوکارسینومای معده ششمین نوع از سرطان های شایع (۵/۷٪) و دومین (۸/۲٪) علت مرگ و میرهای ناشی از سرطان را درجهان شامل می‌شود.(۱) تقریباً ۹۰٪ سرطان معده از نوع آدنوکاسینوما است.(۲) براساس آمار اعلام شده درسال ۲۰۱۸، میزان بروز سرطان معده در ایران ۱۵/۸/۱۰۰۰۰۰ (ASR[1]) می باشد، که این نسبت در مردان ۲۱/۶ و در زنان ۹/۸ گزارش شده است.(۱) میزان بقاء بیماران سرطان معده پایین است و به لحاظ پاتولوژیکی به دو نوع روده ای[2] و منتشره[3] طبقه بندی شده است.(۳و۴) هلیکوباکترپیلوری نقش اساسی در ایجاد التهاب معده دارد و یکی از عوامل موثر در بروز سرطان معده می باشد.(۵و۶) متأسفانه بیش از ۴۰٪ بیماران مبتلا به سرطان معده هیچ واکنشی به شیمی درمانی ندارند و بقیه در برابر شیمی درمانی مقاومت می کنند، که منجر به بقای کم و محدود شدن گزینه های درمانی می شود.(۷) در سال های اخیر سلول های توموری در گردش (CTC[4]) به عنوان نشانگر تشخیصی اولیه برای متاستاز مورد بحث قرار گرفته اند.(۸و۹) بیماران CTC+ به صورت قابل ملاحظه ای میزان قدرت زیست اندکی نشان می دهند. بنابراین CTC ها ممکن است به عنوان نشانگر تشخیصی و پیش آگهی برای سرطان معده عمل کنند.(۱۰و۱۱) هدف از این بررسی، ارایه مروری جامع در مورد روش های تشخیص و اهمیت بالینی CTC ها در ارتباط با سرطان معده و پیشرفت های تکنیکی اخیر در شناسایی و جداسازی آن ها می باشد.

1. Age-standardized rates of gastric cancer

***نویسنده مسئول:** سعید لطیفی نوید
اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، کد پستی: ۱۱۳۶۷-۵۶۱۹۹، صندوق پستی: ۱۷۹
تلفن و نمابر: ۳۳۵۱۴۷۰۱-۰۴۵
پست الکترونیک: s_latifi@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۱/۲۱
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۸/۰۵/۱۹
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۰

سلول های توموری در گردش (CTC)

فرایند متاستاز نقش مهمی را در میزان مرگ و میرهای ناشی از سرطان ایفا می نماید. بنابراین توسعه روش های تشخیصی حساس،

2. Intestinal-type
3. Diffuse- type
4. Circulating tumor celln

www.SID.ir

Archive of SID

اختصاصی و مناسب برای تشخیص اولیه متاستاز، فرایندی مهم در کاهش میزان مرگ و میر می باشد.(۸) تحقیقات انجام یافته بر روی CTC ها، ارتباط آنها را با بازگشت و متاستاز این بیماری نشان داده است و حضور آن ها در ارتباط با پیش اگهی ضعیف بیمار می باشد. به طوری که تنها جمعیت کوچکی از CTC ها با خصوصیات سلول های بنیادی می توانند زنده بمانند و به نقاط دورتر جهت ایجاد تومورهای ثانویه مهاجرت کنند.(۱۲) CTC ها توانایی خود باززایی، تکثیر و رشد را مشابه سلول های بنیادی سرطانی (CSC[1]ها) دارا می باشند. بخشی از CTC ها، تحت عنوان سلول های بنیادی توموری در گردش (CTSC[2]ها) نامیده می شوند.(۱۳) در مقایسه با CTC ها، CTSC ها ممکن است فاکتور پیش آگهی دقیق تری باشند که به طور معمول منجر به ایجاد مقاومت در برابر شیمی درمانی می گردند.(۱۴) پیشرفت های اخیر در تکنولوژی، امکان تشخیص و شناسایی CTC ها را در سرطان معده فراهم کرده است. سلول های سرطان معده $CD44^+$، دارای خصوصیات تهاجمی زیادی بوده و مانند سلول های بنیادی ویژگی خود باززایی از خود نشان می دهند. بدین ترتیب، CD44 ممکن است به عنوان یک نشانگر در سلول های توموری اولیه در سرطان معده محسوب شود. علاوه بر این سلول های سرطان معده $CD44^+$ (در مقایسه با $CD44^-$)، تومورزایی و مقاومت بیشتری به شیمی درمانی و پرتودرمانی را از خود نشان می دهند.(۱۵) بنابراین، CTC های $CD44^+$ ممکن است به عنوان نشانگر جدید برای پیش بینی متاستاز و خطر عود برای بیماران سرطان معده باشد.(۱۶) امروزه رویکرد تشخیصی CTC های $CD44^+$ در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده، در شناسایی بیماری و پاسخ به روند درمان مهم می باشد.

خصوصیات ژنتیکی و مولکولی CTC ها

شناسایی ژنتیکی و مولکولی CTC ها بعد از غنی سازی و جداسازی آن ها ممکن است منجر به افزایش درک فرایند متاستاز شده و زمینه را برای ایجاد روش های درمانی جدید بر ضد آن ها فراهم نماید. با این حال، اطلاعات به دست آمده از تجزیه و تحلیل مولکولی یا کروموزومی در بافت تومور اولیه ممکن است وضعیت بیماری را در طول پیشرفت تومور به دقت نشان ندهد.(۱۷) علاوه بر این، CTC ها بسیار ناهمگن هستند و روند تشخیص آن ها به صورت کامل مشخص نمی باشد.(۱۸) تعیین خصوصیات ژنتیکی و مولکولی CTC ها بواسطه تکنیک هیبریداسیون فلورسنت درجا (FISH)، هیبریداسیون مقایسه ای ژنوم (CGH)، روش های مبتنی بر PCR و رنگ آمیزی نشانگر ایمونوفلورسنت، اطلاعات بیشتری را در مورد پروفایل بدخیمی، پتانسیل متاستازی CTC ها و شباهت ژنتیکی آن ها به تومور اولیه نشان می دهد.(۱۹) سیستم شناسایی متداول از طریق نشانگرهای اپیتلیالی نظیر CEA[3] و CK[4] برای نشان دادن اهمیت بالینی CTC ها در سرطان معده استفاده شده است.(۲۰و۲۱) با این حال ناهمگونی بافتی ممکن است روند شناسایی ژنتیکی CTC ها را در سرطان معده با دشواری هایی فراهم سازد. با این وجود نشان داده شده است که حضور همزمان CTC ها و بیان VEGFR-1[5] به لحاظ بالینی برای پیشرفت بیماری حایز اهمیت می باشد.(۲۲) آنالیز CTC ها توسط FISH، تعداد نسخه های غیر طبیعی از کروموزوم های ۱، ۷، ۸، ۱۲ و ۱۸ را نشان داده است.(۲۳) بررسی پروفایل مولکولی CTC ها با استفاده از روش های مبتنی بر PCR، عدم هماهنگی در پروفایل بیانی CTC ها و تومور اولیه را نشان می دهد. این امر ممکن است اهمیت بالینی قابل توجهی در درمان هدفمند بیماری داشته باشد.(۲۴و۲۵)

کاربرد بالینی تشخیص CTC ها

وجود متاستاز در گردش خون محیطی در مراحل اولیه پیشرفت سرطان، به عنوان یک نشانه از پیشرفت سرطان در نظر گرفته شده است. با این حال، نشانگرهای سرمی فعلی یا فناوری های تصویربرداری با وضوح بالا، قادر به شناسایی میکرومتاستاز در طی پیشرفت سرطان نبوده و اطلاعات دقیقی در مورد پاسخ به درمان نشان نمی دهند. تعداد CTC ها می تواند نشانگر میزان پیشروی متاستاز باشد، به طوری که کاهش یا ناپدید شدن CTC ها ممکن است نشان دهنده پاسخ مطلوب به درمان باشد.(۲۶و۲۷) در مقابل، تداوم حضور CTC ها، ممکن است دلالت بر مقاومت به درمان و ریشه کنی ناقص سلول های سرطانی نماید.

CTC ها در سرطان معده

تحقیقات نشان داده است که تشخیص CTC ها در سرطان معده ممکن است به عنوان نشانگری برای تشخیص زود هنگام بیماری مطرح باشد.(۲۸) CTC ها در مراحل اولیه بیماری ظاهر می شوند وحضور آنها به تنهایی نمی تواند پیش بینی کننده متاستاز باشد. این سلول ها ممکن است به سرعت از گردش خون میزبان حذف شوند و بنابراین احتمالا فقط برای یک دوره بسیار کوتاه از زمان وجود دارند.(۲۹) اخیرا چهار ژن مرتبط با CTC ها (CK19، CEA، Survivin و VEGF) در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که تنها Survivin به عنوان یک عامل پیش آگهی مستقل برای نتایج بالینی محسوب می شود و ممکن است ارزش پیش آگهی قابل توجهی را به سیستم مرحله بندی TNM[6] متداول اضافه نماید. این اختلاف ممکن است به این دلیل باشد که CEA و CK19 نشانگرهایی برای حضور CTC اما نه لزوما CTC متاستازی می باشند در حالی که نشانگرهایی نظیر Survivin با احتمال بیشتری ویژگی تهاجمی CTC را نشان می‌دهند.(۳۰) Survivin بیان شده به واسطه CTC ها در خون محیطی، نشانگر قوی برای پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده، مرحله تومور، متاستاز غدد لنفاوی، درجه تمایز و درجه نفوذپذیری تومور در سرطان معده می باشد.(۳۱)

EMT[7] یک فرایند چند مرحله ای هست که نقش مهمی در تهاجم سرطان و متاستاز به وسیله CTC دارد.(۳۲) EMT با کاهش بیان نشانگرهای اپیتلیال، مانند EpCAM[8] و CK و افزایش نشانگرهای مزانشیمی مثل vimentin و twist مشخص می شود.(۳۳) در تحقیق انجام یافته بر روی بیماران سرطان معده نشان داده شد که بیان نشانگرهای اپیتلیال از جمله pan-CK و E-cadherin کاهش یافته و نشانگرهای مزانشیمی مثل N-cadherin و vimentin در CTC های معده بیش از حد بیان می شوند. بررسی mRNA ی c-Met یا MUC1 ممکن است ابزار امیدوار کننده

1. Cancer stem cells
2. Circulating tumor stem cells
3. Carcinoembryonic antigen
4. Cytokeratin
5. Vascular Endothelial Growth Factor Receptors
6. Tumor Lymph node Metastasis
7. Epithelial-mesenchymal transition
8. Epithelial cell adhesion molecul

www.SID.ir

Archive of SID

برای تشخیص زودهنگام CTC های میکرومتاستاتیک در بیماران سرطان معده باشد.(۳۴) میکرو RNA ها (miRNAs) و RNA های طویل غیر کدکننده (lncRNAs) ممکن است به عنوان نشانگر برای CTC ها عمل کنند.(۳۵)

محققان در چین اقدام به طراحی یک رویکرد تشخیصی جدید مولکولی برای شناسایی CTC ها بر اساس نشانگر miRNA (miRNA-106a و miRNA-17) در بیماران مبتلا به سرطان معده کردند. مطالعات نشان داده است که ارتباط مستقیمی بین میزان سطوح بیان miRNA-106a و miRNA-17 با تعداد سلول های سرطانی وجود دارد.(۳۶) علاوه بر این تحقیقات نشان داده است که miRNA-21 ممکن است به عنوان نشانگر خوبی برای CTC هایی باشد که فنوتیپ EMT از خود نشان می دهند.(۳۷) LncRNA ها کلاس کوچکی از مولکول های رونویسی شده هستند که طولی بین ۲۰۰ نوکلئوتید تا ۱۰۰ کیلوباز دارند. بیان نابجای آنها نقش مهمی در بروز سرطان معده ایفا می کند.(۳۸و۳۹) lncRNA-ATB[1] ممکن است تعداد CTC ها را افزایش دهد. شواهد نشان می دهد که lncRNA ها ممکن است EMT را تنظیم نموده و موجب پیشرفت سرطان و متاستاز شوند.(۴۰و۴۱)

روش های تشخیص CTC ها

به طور کلی روش های تشخیص CTC ها شامل دو مرحله غنی سازی و شناسایی می باشد. برای غنی سازی CTC ها از سلول های تک هسته ای خون، سانتریفوژ شیب چگالی، روش ایمونومگنت یا روش های جداسازی (فیلتراسیون) براساس اندازه استفاده می‌شود. پس از جداسازی، شناسایی CTC ها با استفاده از تکنیک های اسید نوکلئیک و فلوسایتومتری صورت می گیرد. گسترش روش های مولکولی می تواند تجزیه و تحلیل CTC ها را پس از جداسازی و شناسایی آن ها، امکان پذیر کرده و زمینه را برای درک هر چه بیشتر خصوصیات CTC فراهم می سازد. در سال های اخیر مطالعه وسیع با استفاده از سیستم CellSearch گزارش شده است. بنابراین تشخیص CTC ها به واسطه سیستم CellSearch شاخص پیش آگهی مستقل برای بیماران سرطانی محسوب می شود.(۴۲و۴۳)

تکنیک های جداسازی

روش های متنوعی برای جداسازی CTC ها گزارش شده است که از جمله آن ها می توان به موارد زیر اشاره نمود:

جداسازی بر اساس مورفولوژی سلولی

جداسازی CTC ها با استفاده از اندازه سلول های اپیتلیال، اندازه سلول های توموری و روش های پیچیده غنی سازی صورت می گیرد. در این روش از فیلترهای کاوشگری با اندازه ۸-۵ میکرومتر به منظور جداسازی لکوسیت های کوچک از سلول های اپیتلیالی بزرگ استفاده شده و آستانه حساسیت جداسازی، به طور تقریبی در حدود یک سلول تومور در هر میلی لیتر می باشد.(۴۴و۴۵) مزیت این تکنیک درجداسازی CTC ها، عدم ایجاد آسیب به سلول ها بوده و زمینه را برای ارزیابی بیشتر ایمونوسیتوشیمی یا ایمونوفلورسانس CTC ها فراهم می کند. اگرچه انجام این روش نسبتا آسان بوده و ارزان قیمت است اما به نظر می رسد از حساسیت بالایی برخوردار نبوده و اختصاصیت اندکی داشته باشد. علاوه بر این، جداسازی براساس شیب چگالی با استفاده از فایکول، یک روش جایگزین برای جداسازی CTC ها و سلول های تک هسته ای از دیگر سلول های خونی و گرانولوسیت ها می باشد. روش OnkoQuick برای جلوگیری از آلودگی متقاطع لایه های مختلف گسترش یافته است که منجر به بازیافت بیشتر CTC ها می شود.(۴۶و۴۷)

جداسازی ایمونومگنت CTC ها

تکنیک ایمونومگنت، یک روش جداسازی مبتنی بر بیدهای مغناطیسی می باشد. امروزه دو روش برای شناسایی CTC های بیان کننده بیونشانگرهای خاص وجود دارد. یکی از آنها استفاده از نشانگر اختصاصی سلول اپیتلیال (EpCAM) و یا CK بیان شده بر روی سطح سلول های توموری با منشا اپیتلیالی می باشد. EpCAM یک گلیکوپروتئین غشایی است که در سرطان های با منشا اپیتلیالی بیان می شود و جز اجزای نرمال در گردش محسوب نمی شود. بنابراین آنتی بادی برعلیه EpCAM، می تواند به منظور خالص سازی CTC های اپیتلیالی از خون محیطی استفاده شود. مورد دوم، استفاده از نشانگرهای اختصاصی توموری، نظیر آلفا فتوپروتئین، Her2-neu یا CEA بیان شده در یک نوع خاصی از سلول های سرطانی می باشد. این تکنیک از آنتی بادی های مونوکلونال نشان دار شده با میکروبیدها استفاده و روند جداسازی CTC ها را از لوکوسیت ها به واسطه ی نیروی مغناطیسی امکان پذیر می سازد. به منظور جداسازی لوکوسیت ها، از آنتی بادی ضد CD45 تشخیص دهنده نشانگر سطحی لوکوسیت ها استفاده می شود. این روش از لیز سلول ها جلوگیری کرده و شمارش سلول ها را با استفاده از روش های ایمونوسیتوشیمی و ایمنوفلورسانس امکان پذیر می کند.(۴۸)

آنالیز مبتنی بر اسید نوکلئیک

تکنیک های مبتنی بر واکنش زنجیره ای پلیمر از معکوس (RT-PCR)، توانایی عملکرد اختصاصی روش های مولکولی را به منظور برقراری تمایز میان سلول های سرطانی در مقایسه با سلول های طبیعی افزایش می دهد. با استفاده از RT-PCR، بیان نشانگرهای اختصاصی اپیتلیالی یا توموری به منظور ارزیابی و شناسایی CTC ها صورت می گیرد. امروزه رویکرد RT-PCR چندگانه، برای بررسی هم زمان بیش از یک نشانگر ایجاد شده است. با این حال برخی محدودیت ها نیز برای این روش وجوددارد.(۴۹) بنابراین انتخاب نشانگر مناسب که به طور اختصاصی به وسیله سلول های توموری بیان می شود، برای بالا بردن اختصاصیت و قدرت اطمینان تشخیص CTC ها ضروری به نظر می رسد.

آنالیز مبتنی بر سیتومتری (سلول سنجی)

تکنیک مبتنی بر سیتومتری می تواند CTC ها را با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال در برابر آنتی ژن های مختلف جداسازی و شمارش کند و برای تشخیص CTC ها، CK و EpCAM به طور رایج استفاده می شود. به دلیل فقدان اهمیت لیز سلولی در این تکنیک، CTC ها در طول آنالیز آسیب نمی بینند. هر چند برخلاف تکنیک RT-PCR، نقطه ضعف این روش حساسیت پایین تر آن است. تکنولوژی پایش آرایه بواسطه فیبر نوری، یک سیستم سیتومتری سریع و دقیق در شناسایی موقعیتCTC ها با میدان دید بالا می باشد. این تکنیک امکان آنالیز حجم وسیعی از نمونه ها را فراهم نموده و میزان خطر از دست رفتن سلول را به حداقل می‌رساند.(۵۰)

1. Long non-coding RNA (lncRNA) activated by TGF-β (ATB)

www.SID.ir

Archive of SID

پیشرفت های اخیر در شناسایی CTC ها

اخیرا CTC-chip های مبتنی بر پلتفورم های میکروفلوییدیک برای جداسازی میزان بالایی از CTC ها توسعه یافته اند. CTC-chip ها شامل آرایه ای از ۷۸۰۰۰ میکرواسپات پوشیده شده با آنتی بادی های ضد EpCAM می باشد.(۵۱) کل خون به داخل این chip (تراشه) پمپ شده و سلول های $EpCAM^{+}$ به دام انداخته می شوند. روند شناسایی این سلول ها به واسطه دوربین های تشخیص دهنده مورفولوژی، قابلیت زیست[1] و بیان نشانگرهای توموری صورت می گیرد. فناوری دیگری تحت عنوان EPISPOT assay[2] توانایی تشخیص CTC ها را از طریق شناسایی پروتئین های ترشحی دارا می باشد.(۵۲و۵۳) تکنیک EPISPOT تنها امکان تشخیص CTC های زنده[3] را فراهم می نماید. دلیل این امر عدم توانایی CTC های مرده برای ترشح مقادیر کافی از پروتئین ها به منظور شناسایی می باشد.(۵۴)

اهمیت بالینی فنوتایپینگ و کاریوتایپینگ CTC ها در بیماران مبتلا به سرطان معده پیشرفته

کاریوتایپینگ و فنوتایپینگ CTC ها در درمان بیماران مبتلا به سرطان از اهمیت بالینی خاص از هر دو نظر شناسایی CTC های مقاوم به شیمی درمانی و درک سیر تکاملی آنها برخوردار است. فنوتایپینگ CTC ها در بیماران سرطان معده پیشرفته HER2/+ نشان داده است که CTC های HER2/+ می توانند به طور موثر در پاسخ به درمان های هدف گیرنده HER2، از بین روند. بررسی تعداد کپی کروموزوم ۸ در CTC ها، یک رویکرد بالقوه برای پیش بینی اثرات شیمی درمانی و نظارت بر مقاومت فراهم می کند.(۵۵)

نتیجه گیری

سرطان معده یک بدخیمی بسیار مرگبار به ویژه در شرق آسیا است. با توجه به اینکه بقای بیماران سرطان معده کم است بنابراین نیاز فوری به شناسایی نشانگرهای پیش آگهی بهتر و جدید برای تسهیل تشخیص، پیش بینی عود، متاستاز و تعیین پاسخ درمانی در بیماران سرطان معده وجود دارد. CTC ها سلول های سرطانی هستند که از تومورها به جریان خون منتشر می شوند و نقش کلیدی در متاستاز ایفا می کنند. بیماران CTC^{+} به صورت قابل ملاحظه ای میزان بقای کم نشان می دهند، بنابراین CTC ها ممکن است به عنوان یک نشانگر تشخیصی و پیش آگهی برای سرطان معده عمل کنند. به طوری که کاهش یا ناپدید شدن آنها ممکن است نشان دهنده پاسخ مطلوب به درمان باشد. در مقابل، تداوم حضور CTC ها، ممکن است دلالت بر مقاومت به درمان و ریشه کنی ناقص سلول های سرطانی نماید. تا به امروز، سیستم CellSearch تنها تکنیک تشخیص CTC است که توسط اداره غذا و دارو امریکا تایید شده است. امید است که با انجام تحقیقات گسترده در آینده بتوانیم به دستاوردهای جدید علمی جهت ارائه خدمات بهتر به مردم عزیز کشور دست یابیم.

ملاحظات اخلاقی

تعارض منافع:

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

1. Viability
2. Epithelial immunospot
3. Viable

REFERENCES:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. Cancer: Principles and Practice ofOncology. *New York: Lippincott Williams & Wilkins* 2001;1092-126.
3. Dassen A, Lemmens V, Van De Poll-franse L, Creemers GJ, Brenninkmeijer S, Lips D, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cance*r 2010;46:1101-10.
4. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, Nakayama H. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Sur*g 2006;95:225-31.
5. Abdi E, Latifi- Navid S, Latifi- Navid H, Safarnejad B. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin genotypes and preneoplastic lesions or gastric cancer risk: a meta- analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:734-44.
6. Abdi E, Latifi-Navid S, Yazdanbod A, Zahri S. Helicobacter pylori babA2 Positivity Predicts Risk of Gastric Cancer in Ardabil, a Very High-Risk Area in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:733-8.
7. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374:477-90.
8. Hughes AD, King MR. Nanobiotechnology for the capture and manipulation of circulating tumor cells. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2012; 4:291-309.
9. Garcia SA, Weitz J, Scholch S. Circulating Tumor Cells. *Methods Mol Biol* 2018;1692:213-19.
10. Reeh M, Effenberger KE, Koenig AM, Riethdorf S, Eichstädt D, Vettorazzi E, et al. Circulating tumor cells as a biomarker for preoperative prognostic staging in patients with esophageal cancer. *Ann Surg* 2015;261:1124-30.
11. Zhou J, Ma X, Bi F, Liu M. Clinical significance of circulating tumor cells in gastric cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8: 25713-20.
12. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-11.
13. Grover PK, Cummins AG, Price TJ, Roberts-Thomson IC, Hardingham JE. Circulating tumour cells: the evolving concept and the inadequacy of their enrichment by EpCAM-based methodology for basic and clinical cancer research. *Ann Oncol* 2014; 25:1506-16.
14. Wicha MS, Hayes DF. Circulating tumor cells: not all detected cells are bad and not all bad cells are detected. *J Clin Oncol* 2011; 29:1508-11.
15. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vignesh-

www.SID.ir

Archive of SID

waran R, Gordon SA, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27:1006-20.

16. Li M, Zhang B, Zhang Z, Liu X, Qi X, Zhao J, et al. Stem cell-like circulating tumor cells indicate poor prognosis in gastric cancer. *Bio Med Res Int* 2014; 2014:981261.
17. Pestrin M, Bessi S, Galardi F, Truglia M, Biggeri A, Biagioni C, et al. Correlation of HER2 status between primary tumors and corresponding circulating tumor cells in advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:523-30.
18. Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O, Petronio M, Polzer B, Stoecklein NH, et al. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *Lancet* 2002; 360:683-9.
19. Fehm T, Sagalowsky A, Clifford E, Beitsch P, Saboorian H, Euhus D, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8:2073-84.
20. Chen XM, Chen GY, Wang ZR, Zhu FS, Wang XL, Zhang X. Detection of micrometastasis of gastric carcinoma in peripheral blood circulation. *World J Gastroenterol* 2004;10:804-8.
21. Wu C, Lin S, Hsieh J, Chen F, Lu C, Yu F, et al. Molecular detection of disseminated tumor cells in the peripheral blood of patients with gastric cancer: evaluation of their prognostic significance. *Dis Markers* 2006;22:103-9.
22. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, Kita Y, Ishikawa K, Etoh T, et al. Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 2008;14:2609-16.
23. Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Solomayer EF, Wallwiener D, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast Cancer Res* 2009;11:R59.
24. Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S. B7- H3 expression in gastric cancer: a novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2011;102:1019-24.
25. Cao W, Yang W, Li H, Lou G, Jiang J, Geng M, et al. Using detection of survivin- expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:110-15.
26. Goodman OB, Fink LM, Symanowski JT, Wong B, Grobaski B, Pomerantz D, et al. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18:1904-13.
27. Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Okubo K, Kijima T, Matsushita D, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in blood from patients with gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2017;1:60-68.
28. Li TT, Liu H, Yu J, Shi GY, Zhao LY, Li GX. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells. *World J Gastroenterol* 2018;24:2236-46.
29. Ikeguchi M, Kaibara N. Detection of circulating cancer cells after a gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 2005;35:436-41.
30. Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Gabrieli J, Scalerta R, et al. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival. *J Transl Med* 2009;7:111.
31. Yie SM, Lou B, Ye SR, Cao M, He X, Li P, et al: Detection of survivin-expressing circulating cancer cells (CCCs) in peripheral blood of patients with gastric and colorectal cancer reveals high risks of relapse. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3073-82.
32. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:178-96.
33. Yu M, Bardia A, Wittner BS, Stott SL, Smas ME, Ting DT, et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science* 2013;339:580-4.
34. Uen YH, Lin SR, Wu CH, Hsieh JS, Lu CY, Yu FJ, et al. Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma. *Clin Chim Acta* 2006;367:55-61.
35. Madhavan D, Zucknick M, Wallwiener M, Cuk K, Modugno C, Scharpff M, et al: Circulating miRNAs as surrogate markers for circulating tumor cells and prognostic markers in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:5972-82.
36. Zhou H, Guo JM, Lou YR, Zhang XJ, Zhong FD, Jiang Z, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88:709-17.
37. Ortega FG, Lorente JA, Puche JL, Ruiz MP, Sanchez-Martin RM, Miguel-Pérez D, et al. miRNA in situ hybridization in circulating tumor cells-MishCTC. *Sci Rep* 2015;5:9207.
38. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10:155-9.
39. Abdi E, Navid SL, Zahri S, Navid HL. Long Non-coding RNAs as Novel Biomarkers of Gastric Cancer. *Govaresh* 2017; 22:79-88.
40. Yuan Jh, Yang F, Wang F, Ma Jz, Guo Yj, Tao Q, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014;25:666-81.
41. Lin MT, Song HJ, Ding XY. Long non-coding RNAs involved in metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24:3724-37.
42. Weitz J, Kienle P, Lacroix J, Willeke F, Benner A, Lehnert T, et al. Dissemination of tumor cells in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4:343-8.

www.SID.ir

Archive of SID

43. Rosenberg R, Gertler R, Friederichs J, Fuehrer K, Dahm M, Phelps R, et al. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood. *Cytometry* 2002;49:150-8.

44. Tan SJ, Yobas L, Lee GY, Ong CN, Lim CT.Microdevice for the isolation and enumeration of cancer cells from blood. *Biomed Microdevices* 2009;11:883-92.

45. Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schütze K, et al. Isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol* 2000;156:57-63.

46. Gertler R, Rosenberg R, Fuehrer K, Dahm M, Nekarda H, Siewert JR. Detection of circulating tumor cells in blood using an optimized density gradient centrifugation. *Resent Result Cancer Res* 2003;162:149-55.

47. Müller V, Stahmann N, Riethdorf S, Rau T, Zabel T, Goetz A, et al. Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin Cancer Res* 2005;11:3678-85.

48. McNiece I, Briddell R, Stoney G, Kern B, Zilm K, Recktenwald D, et al. Large-scale isolation of CD34+ cells using the Amgen cell selection device results in high levels of purity and recovery. *J Hematothe*r 1997;6:5-11.

49. Iwatsuki M, Kurashige J, Ishimoto T, Kosumi K, Baba Y, Sakamoto Y, et al. The clinical significance of circulating tumor cells in gastrointestinal cancer. *J Cancer Metast Treat* 2015;1:131.

50. Krivacic RT, Ladanyi A, Curry DN, Hsieh H, Kuhn P, Bergsrud DE, et al. A rare-cell detector for cancer. *Proc Nati Acad Sci U SA* 2004;101:10501-4.

51. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Ulkus L, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007;450:1235-9.

52. Alix-Panabières C, Brouillet JP, Fabbro M, Yssel H, Rousset T, Maudelonde T, et al. Characterization and enumeration of cells secreting tumor markers in the peripheral blood of breast cancer patients. *J Immunol Methods* 2005;299:177-88.

53. Alix-Panabières C, Vendrell JP, Pellé O, Rebillard X, Riethdorf S, Müller V, et al. Detection and characterization of putative metastatic precursor cells in cancer patients. *Clin Chem* 2007; 53:537-9.

54. Alix-Panabieres C, Vendrell JP, Slijper M, Pelle O, Barbotte E, Mercier G, et al. Full-length cytokeratin-19 is released by human tumor cells: a potential role in metastatic progression of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11:R39.

55. Li Y, Zhang X, Ge S, Gao J, Gong J, Lu M, et al. Clinical significance of phenotyping and karyotyping of circulating tumor cells in patients with advanced gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5:6594-602.

www.SID.ir