Journal of Police Medicine

Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

Review Article

A Review of Genes, Markers, and Methods in Predicting Colon Cancer Recurrence

Received: 15 April 2016 **Revised:** 26 December 2016 **Accepted:** 31 December 2016

Neda Saebnia [1]
Majid SadeghiZadeh [2*]
Fatemeh Movahedi Motlagh[3]
Mohammad Javad Dehghan Esmatabadi[4]

[1] MSc of Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

[2] Professor of Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

[3] MSc of Cellular and Molecular Biology Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

[4] Ph.D Student of Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common cancer in the world. Surgery is the most effective colorectal cancer treatment. However, cancer recurrence occurs in 30 to 40% of patients after surgery. The aim of recent studies is the diagnosis of cancer recurrence in the shortest time possible, during the asymptomatic stage, because the possibility of successful cancer treatment could be increased at this stage. Advances in molecular biology have led to the introduction of tumor biomarkers and personalization of risk assessment for the cancer patients. The aim of this review article is to collect the information about current methods for predicting the recurrence of colorectal cancer. Methods for predicting cancer recurrence include: level of carcinoembryonic antigen, microsatellite instability, expression level of colon cancer metastasis-associated gene-1, Plastin-3, Retinoic acid induced-3, MicroRNA-29c, colorectal cancer stem cell markers, *Oncotype DX Colon Cancer* Assay, Coloprint®, molecular relapse prediction tools, concurrent methylation in *NEUROG1* and *CDKN2A* (p16), *S100A2* and *S100A10* gene expression, and employing quick, simple, and reliable diagnostic tests. It is also noteworthy that defects in *MMR pathway* affect the recurrence of colorectal cancer. By collecting this information, we hope to have played a role in finding an effective method for early prediction of colorectal cancer recurrence, and therefore on its treatment outcome.

Keywords: colon cancer, cancer recurrence, cancer relapse, cancer recurrence prediction.

[*] **Corresponding Author:**
Majid SadeghiZadeh
Tel: (+98)2182884484
Email:
sadeghma@modares.ac.ir

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]

[DOI: 10.30505/5.5.389]

زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

مجله طب انتظامی

مقاله مروری

بررسی ژن‌ها، مارکرها و روش‌های پیشگویی عود سرطان کلون

تاریخ دریافت: ۲۷ فروردین ۱۳۹۵ **تاریخ اصلاح:** ۶ دی ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۱۱ دی ۱۳۹۵

چکیده

ندا صائب نیا [۱]

مجید صادقی زاده [۲*]

فاطمه موحدی مطلق [۳]

محمدجواد دهقان عصمت‌آبادی [۴]

سرطان کلورکتال سومین سرطان شایع دنیا به حساب می‌آید. برداشتن تومور، مؤثرترین روش درمان سرطان کلورکتال محسوب می‌شود؛ اما در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد، پس از جراحی سرطان عود می‌کند. هدف مطالعات اخیر، تشخیص عود سرطان در کمترین زمان ممکن، در مرحله بدون نشانه است، چرا که در این مرحله شروع درمان می‌تواند سبب بهبود بیماری شود. پیشرفت در زیست‌شناسی مولکولی موجب معرفی بیومارکرهای توموری شد که ارزیابی خطر سرطان را برای بیماران سرطانی اختصاصی می‌کند. هدف ما در این مقاله مروری، جمع‌آوری اطلاعات در مورد روش‌های کشف‌شده برای پیش‌بینی عود سرطان کلورکتال است. روش‌های موجود برای پیش‌بینی عود سرطان عبارت‌اند از: میزان آنتی‌ژن کارسینو امبریونیک، ناپایداری میکروستلایتی، بیان ژن مرتبط با متاستاز سرطان کلون-۱، پلاستین-۳، پروتئین-۳ القاشده توسط رتینوئیک اسید (RAI3)، MicroRNA-29c، مارکرهای سلول بنیادی سرطان کلورکتال، آزمون‌های سرطان کلون *Oncotype DX®* و Coloprint®، ابزار پیشگویی عود مولکولی، متیلاسیون هم‌زمان *NEUROG1* و *CDKN2A*(*p16*)، بیان ژن‌های *S100A2* و *S100A10* و بکار بردن آزمایش‌های سریع، ساده و قابل‌اعتماد می‌باشند. قابل‌ذکر است که نقص مسیر MMR در میزان عود سرطان کلورکتال مؤثر است. امید است با جمع‌آوری این اطلاعات بتوانیم در پیدا کردن روش مؤثر برای پیش‌بینی به‌موقع عود سرطان کلورکتال و درنتیجه درمان آن، نقشی ایفا کرده باشیم.

کلیدواژه‌ها: سرطان کلون، بازگشت سرطان، پیشگویی عود سرطان

[۱] کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۲] استاد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۳] کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

[۴] دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول:

مجید صادقی زاده

تلفن: ۲۱۸۲۸۸۴۴۸۴ (۹۸+)

پست الکترونیک:

sadeghma@modares.ac.ir

مقدمه

سرطان کلورکتال[۱] (CRC) سومین سرطان شایع است و در سراسر جهان سالانه شیوعی بیش از ۱,۲ میلیون مورد داشته و میزان مرگ‌ومیر آن تقریباً ۵۰ درصد است [۱]. سرطان کلورکتال از انباشته شدن پیشروندِ تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ناشی می‌شود که منجر به تغییر اپیتلیوم طبیعی روده به آدنوکارسینومای روده می‌گردد. بر اساس بررسی منشأ مولکولی سرطان کلون، چهاراصل مرکزی در مورد پاتوژنز سرطان ثبت گردیده است. اول اینکه تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی که زمینه‌ساز سرطان کلون هستند، روند شکل‌گیری

[۱] Colorectal Cancer

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]

[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

سرطان را ارتقا می‌دهند زیرا سلول‌هایی که این تغییرات را کسب کرده‌اند از نظر رشد کلونال دارای برتری هستند. دومین اصل این است که سرطان از طریق یک فرآیند چند مرحله‌ای در هر دو سطح مولکولی و ریخت‌شناسی بروز می‌کند. اصل سوم آن است که از دست رفتن پایداری ژنومی، یک مرحله مولکولی کلیدی در شکل‌گیری سرطان است. اصل چهارم این است که سندرم‌های سرطان وراثتی که غالباً به لایه زایا مربوط می‌شوند شامل یک سری نقایص ژنتیکی کلیدی هستند که اگر در سلول‌های سوماتیک رخ دهند منجر به بروز سرطان‌های کلون تک‌گیر می‌گردند [۲].

با توجه به رفتارهای بالینی و تشخیصی، اطلاعات در زمینه هتروژن بودن CRC روزبه‌روز افزایش می‌یابد و این امر نشان‌دهنده نیاز فوری به مولکول‌های طبقه‌بندی کننده قدرتمند علاوه بر پارامترهای رایج است. تا به امروز، برخی ویژگی‌های بالینی و پاتولوژی، نظیر سوراخ/ انسداد روده، درگیری اندام مجاور (T4)، مرحله بالای تومور، تهاجم لنفاتیک/ عروقی و نمونه‌برداری ناکافی از گره‌های لنفاوی، می‌تواند بخش کوچکی از بیماران CRC که در معرض خطر بالا برای عود هستند را شناسایی کند. با این حال، تمام این فاکتورهای تشخیصی نسبتاً ضعیف هستند. به‌منظور بررسی این مسئله، توانایی تشخیصی مارکرهای مولکولی، شامل ناپایداری کروموزومی و میکروستلایتی[۲] (MSI) و جهش‌های ژن‌های KRAS و BRAF، در CRC به‌طور مرتب مورد بررسی قرارگرفته‌اند. تاکنون، تنها آنالیزهای جهش KRAS به‌عنوان مارکر پیشگویی‌کننده تأثیر آنتی‌بادی‌های EGFR در بیماری متاستاز دهنده در آزمایش‌های بالینی مورداستفاده قرارگرفته‌اند [۳].

دو آزمون تشخیصی امیدوارکننده بر اساس سطوح بیان گروه‌های ژنی گزارش‌شده است. Coloprint سطوح بیان ۱۸ ژن را اندازه می‌گیرد، درحالی‌که Oncotype DX شامل ۱۲ ژن است که دربرگیرنده هفت ژن خطر عود و پنج ژن مرجع[۳] است.

پیشگویی عود در بیماری‌ها یک نیاز پزشکی برآورد نشده است و به شکل معنی‌داری در حال گسترش است [۴]. به‌خوبی مشخص‌شده است که اکثر عودها در طول ۵ سال اول پس از جراحی رخ می‌دهند. نکته مهم آن است که تشخیص عودهای زودهنگام (پیش از متاستازهای گسترده) می‌تواند به شکل مؤثری به‌وسیله توموگرام‌های پیشگویی‌کننده، بیومارکرها و/ یا مطالعات تصویربرداری بهبود یابد و اجازه مداخله‌های درمانی مجدد و مؤثرتر احتمالی را می‌دهد و سبب بقای عمومی طولانی‌تر بیمار می‌گردد [۵].

به‌منظور کمک به پیشگویی عود تومور، چندین بیمار و فاکتورهای مرتبط با بیماری شناسایی‌شده‌اند که می‌توانند به بهبود پیشگویی خطر عود کمک کنند که شامل عمق تهاجم، تعداد گره‌های موجود، محل بیماری، انسداد، سوراخ شدگی، حاشیه‌های محل برش و مرحله پاتولوژیک می‌باشند [۵].

درزمینه بیولوژی عود تومور، نیاز است دانش ما به‌منظور بهبود تصمیم‌گیری در مورد درمان‌های کمکی افزایش یابد. در حقیقت، درمان‌های کمکی عموماً به بیماران مرحله II که تصور می‌شود خطر عود در آن‌ها بیشتر است، توصیه می‌گردد؛ زیرا بیماران درخطر بالاتری برای عود می‌توانند از شیمی‌درمانی پس از عمل جراحی بیشتر از بیماران درخطر عود کم بهره‌مند گردند [۶]. درواقع درجه تومور، برای مثال، همیشه با خطر عود افزایش‌یافته در بیماری مرحله II در ارتباط نیست [۷ و ۸] و درجه و LVI[۴] به‌طور ذهنی تعیین می‌شوند و اغلب گزارش نمی‌گردند [۹ و ۱۰]. به دلیل این عدم شفافیت‌ها، تلاش‌هایی برای شناسایی مارکرهای ژنومی مطمئن جهت پیشگویی خطر عود در حال انجام است تا درمان سرطان کلون مرحله II به نحو بهتری انجام گیرد [۱۰].

اجزای ژنتیکی دخیل در عود: مارکرهایی که می‌توانند احتمال عود یا پاسخ‌گویی به شیمی‌درمانی را به‌طور قابل‌اعتمادی پیشگویی کنند در مرحله II (Stage II) یا حالت بدون غده[۵] سرطان کلورکتال به‌منظور تصمیم‌گیری راجع به درمان و پیگیری‌های پزشکی مفید خواهند بود. مرحله‌بندی پاتولوژیک معمول در پیشگویی دقیق عود در بسیاری از بیمارانی که تحت عمل جراحی باری سرطان کلورکتال منطقه‌ای قرار می‌گیرند با شکست روبرو شده است. درواقع، ۲۰-۱۰ درصد بیماران با سرطان کلورکتال مرحله II (ظاهراً درمان شده توسط یک اقدام انکولوژیک مناسب) و ۴۰-۳۰ درصد بیماران با سرطان کلورکتال مرحله III، عود را نشان می‌دهند [۵].

در حوضه سرطان کلورکتال، فناوری ریزآرایه به‌منظور جستجوی پروفایل‌های بیان ژن مورداستفاده قرارگرفته است، اما هنوز تأثیر آن برای استفاده در آزمایش‌های بالینی به اثبات نرسیده است. هنوز اطلاعات کمی برای پیشگویی عود وجود دارد. مطالعات درزمینه CRC به‌ندرت تجدیدپذیر هستند و علت احتمالی آن این است که CRC مشتمل بر اجزای مولکولی متفاوت می‌باشد که ممکن است از طریق چندین مسیر مختلف و بر اساس ویژگی‌های مولکولی متفاوت عمل کنند. در حال حاضر، اکثر اطلاعات علمی در مرحله پیش بالینی هستند، بااین‌حال امید است که یک یا بیش از یکی از

[۲] Microsatellite Instability
[۳] Reference
[۴] Lymphovascular Invasion
[۵] Node- Negative

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

یافته‌های آزمایشگاهی که در ادامه می‌آید، نقش بزرگی در تعیین درمان و عود سرطان ایفا کنند [۵].

آنتی‌ژن کارسینو امبریونیک[۶] (CEA): آنتی‌ژن کارسینو امبریونیک سرم (CEA) همچنان پراستفاده‌ترین مارکر تومور در بیماران با سرطان کلورکتال است. سطوح CEA پیش از درمان برای پیشگویی تشخیص سرطان و بررسی‌های سریالی سطوح CEA پس از عمل جراحی فرصتی برای تشخیص زودهنگام بیماری عودکننده توسط رویکردهای پیگیری و بر اساس آزمون‌های تشخیصی دیگر در بررسی‌های اولیه فراهم می‌کند. به‌این‌ترتیب، سطح CEA سرم همچنان معیار آزمایشگاهی مناسبی جهت نمایش خطر عود منطقه‌ای یا دور پس از بریدن بخشی از عضو توسط عمل جراحی است. افزایش ثابت در CEA علامتی نگران‌کننده از عود بیماری است و این علامت تنها مارکر تومور سرمی پراستفاده است که نشان داده‌شده است که به میزان کافی با فعالیت تومور کلورکتال به‌منظور استفاده قابل‌اعتماد در طول پیگیری‌های پزشکی ارتباط دارد. بااین‌حال، توافقی کلی بر سر این قضیه وجود ندارد. Amri و همکارانش در سال ۲۰۱۴ این پرسش را مطرح کردند که آیا سطوح CEA پیوسته پیش از عمل جراحی می‌تواند به‌عنوان یک پیشگوی بقای عاری از بیماری، عود و بقای عمومی در موارد سرطان کلون تحت عمل جراحی قرارگرفته مورداستفاده قرار گیرد. به‌طور اختصاصی، سطوح CEA در بازه‌های زمانی مختلف تا نقطه بریدن سرطان کلورکتال اندازه‌گیری گردید. آن‌ها نشان دادند که استفاده از سطوح CEA به‌طور پیوسته هیچ ارتباطی با عود متاستاز دهنده ندارد و همبستگی ضعیفی با خطر کلی بیماری متاستازدهنده و مرگ دارد. در حال حاضر، CEA پیش از عمل جراحی می‌تواند یک برآورد کننده مفید برای خطر باشد، اما کاربرد محدودی برای پیشگویی پیامدهای طولانی‌مدت در موارد فردی یا پیشگویی خطر عود دارد [۵].

ناپایداری میکروستلایتی (MSI): در میان مارکرهای مولکولی که برای تعیین ویژگی‌ها و تشخیص سرطان کلون به‌طور گسترده بررسی‌شده‌اند، ناپایداری میکروستلایتی توسط عملکرد ناقص سیستم ترمیم ناجور DNA ایجاد می‌شود. MSI همچنین اطلاعات امیدوارکننده‌ای راجع به عود سرطان کلون در اختیار می‌گذارد. بیماران مبتلا به سرطان کلون با MSI بالا، بیمارانی با جهش‌های متعدد حذف و اضافه در حداقل دو لکوس از پنج لکوس DNA هستند و به‌ندرت متاستاز دور را نشان می‌دهند و دارای بقای عمومی (OS)[۷] طولانی‌تری نسبت به بیماران سرطان کلون هم مرحله اما دارای پایداری میکروستلایتی (یعنی سرطان‌هایی بدون ناپایداری در حداقل پنج لکوس از DNA) یا دارای میکروستلایت اندک (یکی از پنج لکوس با جهش‌های حذف یا اضافه) هستند [۱۳-۱۱]. Tikidzhieva و همکارانش دریافتند که وضعیت MSI، خطر عود بیماری در بیماران سرطان کلون را به شیوه‌ای متغیر با زمان تنظیم می‌کند، به‌این‌ترتیب که در بیماران سرطانی با MSI در مقایسه با بیماران سرطانی با MSI پایدار پس از ۱۲ ماه پیگیری، خطر عود بیماری به طرز معنی‌داری کاهش می‌یابد. موضوع مشابهی نیز توسط Lin و همکارانش در سال ۲۰۱۳ مطرح گردید که بالا بودن MSI یک فاکتور تشخیصی مناسب و مستقل برای بقا در سرطان کلون است [۱۴]. Garcia و همکارانش در سال ۲۰۱۲ دریافتند که پایین بودن MSI، فاکتور خطری مستقل برای بیماری دور راجعه[۸] در مرحله II و III بیماری است [۱۵]. از سوی دیگر، در بررسی سوابق ۳۲۲ بیمار، وضعیت MSI (به همراه فنوتیپ متیلاتور جزایر CpG (CIMP)) هیچ ارتباطی با بقای عاری از بیماری در طول ۳ سال پس از شیمی‌درمانی توسط FOLFOX در مرحله III بیماری نداشت [۱۲]؛ بنابراین، هم‌زمان با بررسی پایداری میکروستلایتی در تمام تومورها، نقش نهایی آن در پیشگویی عود و کاربرد بالینی آن نیز باید تعیین گردد [۵].

ژن مرتبط با متاستاز سرطان کلون ۱ (MACC1)[۹]:

ژن مرتبط با متاستاز سرطان کلون ۱ (MACC1) ویژگی‌های امیدوارکننده‌ای دارد؛ ازجمله آن‌که: این ژن در سرطان کلون متاستاتیک به‌طور دائم بیان می‌شود و سطوح افزایش‌یافته بیان آن در زخم اولیه با پیش‌بینی ضعیف سرطان در ارتباط است [۱۶ و ۱۷].

mRNA ژن MACC1 هم در سرطان کلون اولیه و هم متاستازهای سرطان کلون بیان می‌شود. MACC1 تحرک و تهاجم سلول‌های توموری را افزایش می‌دهد و به‌این‌ترتیب ازلحاظ تئوری منجر به انتشار موضعی- ناحیه‌ای و سیستمیک بیماری می‌گردد. این مشاهدات همچنین در سایر انواع سرطان‌ها ازجمله آدنوکارسینومای ریه، کارسینومای هپاتوسلولار، کارسینومای معده و تومورهای تخمدان دیده‌شده‌اند [۱۸ و ۱۹]. Isella و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که در بیماران با MACC1 پایین (پیش‌بینی خوب) میزان عود به شکل معنی‌داری کمتر از بیماران با MACC1 بالا (پیش‌بینی ضعیف) است [۲۰]. علاوه بر این به نظر می‌رسد قدرت

[۶] Carcinoembryonic Antigen

[۷] Overall Survival

[۸] Recurrent Distant Disease

[۹] Metastasis-Associated In Colon Cancer 1

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

پیش‌بینی بیان MACC1 با درمان‌های کمکی در ارتباط نیست؛ بنابراین، MACC1 یک شاخص پیش‌بینی‌کننده بسیار خوب است که می‌تواند پس از مداخلات جراحی، برای تصمیم‌گیری‌های درمانی منطقی بسیار آگاهی‌دهنده باشد [۵].

پلاستین ۳[۱۰]:

سلول‌های توموری می‌توانند جریان یافته و در سیستم گردش محیطی یافت شوند. به این سلول‌ها، سلول‌های توموری در گردش (CTC[۱۱]) گفته می‌شود. چندین روش مختلف برای شناسایی این سلول‌ها وجود دارد؛ بااین‌حال، روش‌های رایج ممکن است سلول‌هایی را که در یک فاز تبدیلی (به نام تبدیل اپیتلیال– مزانشیم) هستند را در نظر نگیرد؛ این مرحله فرآیندی است که از طریق آن این سلول‌های توموری برخی از ویژگی‌های مختص CTC ها را از دست می‌دهند [۲۱]. ژن پلاستین ۳ در طی این تغییر شکل، سرکوب نمی‌گردد و بنابراین می‌تواند برای شناسایی آن دسته از CTC هایی که در مرحله تبدیلی هستند، مورد استفاده قرار گیرد. ژن پلاستین ۳ (PLS3) بر روی کروموزوم Xq23 قرارگرفته است و عملکرد آن پلیمریزه کردن رشته‌های اکتین است [۲۲]. Yokobori و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که بیماران با CTC های PLS3 مثبت در خون محیطی، بقای عاری از بیماری کوتاه‌تری نسبت به بیماران PLS3 منفی دارند. بررسی‌های متعدد نشان داده‌اند که CTC های PLS3 مثبت در خون محیطی به‌طور مستقل با پیش‌بینی ضعیف و عود در ارتباط هستند [۲۳]. این موضوع از بیشترین اهمیت برخوردار است، زیرا نشان می‌دهد که انتشار سلول‌های توموری اولیه می‌تواند توسط آزمایش‌های PLS3 اثبات‌شده تشخیص داده شود و با مرحله بعدی بیماری در بیماران CRC در ارتباط است. اعتقاد کنونی بر آن است که اگر بیماران با میزان عود پایین را بتوان توسط بیان PLS3 در خون محیطی شناسایی نمود، شیمی‌درمانی کمکی برای برخی بیماران ممکن است غیرضروری باشد. در مقابل، بیان PLS3 در خون محیطی می‌تواند به‌عنوان مارکری برای شناسایی گروه‌های درخطر بالا با بیماری فاقد غده که می‌توانند از درمان‌های کمکی بهره‌مند شوند (درحالی‌که به‌طور طبیعی بهره‌مند نمی‌شوند)، عمل کند [۵].

پروتئین ۳ القاشده توسط رتینوئیک اسید (RAI3)[۱۲]:

یکی از چندین پروتئین غشای پلاسمایی که در سرطان کلون بیش از حد بیان می‌شود RAI3 است که یک بیومارکر جدید با قابلیت احتمالی تشخیصی است. Zougman و همکارانش در سال ۲۰۱۳ توانستند با استفاده از ایمونوهیستوشیمی ثابت کنند که بیان RAI3 سیتوپلاسمی به‌طور معنی‌داری با عود بیماری در بیماران مرحله I-III در ارتباط است. در این مطالعات بیان بالای RAI3 با خطر سه برابری عود در مقایسه با بیماران بابیان پایین در ارتباط بود. به‌این‌ترتیب، آن‌ها نتیجه گرفتند که ایمونوهیستوشیمی ساده و قابل تکرار بیان ژن RAI3 سیتوپلاسمی می‌تواند به‌طور بالقوه بیماران با سرطان کلون را به دو دسته پرخطر و کم‌خطر تقسیم نماید [۲۴]. مشابه سایر مارکرهای ژنتیکی، این تقسیم‌بندی خطر می‌تواند در قالب الگوریتم‌ها قرارگرفته و برای اختصاصی نمودن درمان کمکی یا روش‌های مراقبتی به کار رود [۵].

MicroRNA-29c:

چندین miRNA پیشنهادشده‌اند که دارای نقشی در گسترش سرطان‌ها ازجمله کارسینوژنزیز، پیشرفت و عود می‌باشند [۲۵]. تنها مطالعات اندکی به بررسی miRNA های در گردش در بیماران با CRC پرداخته‌اند [۲۶ و ۲۷]. Yang و همکارانش در سال ۲۰۱۲، ۱۰۷ بیمار CRC در مرحله II و III را بررسی نمودند که تحت درمان کمکی قرار نگرفتند، ۵۶ نفر از آن‌ها بیمارانی بودند که عود زودهنگام نداشتند و ۵۱ نفر آن‌ها بیماران با عود زودهنگام بودند. آن‌ها افراد با عود در مدت کمتر از ۱ سال را در گروه عود زودهنگام و افراد با عود در مدت بیش از ۱ سال را در گروه عود دیرهنگام قراردادند. نمونه‌های سرم جمع‌آوری شدند و پیش از عمل جراحی مورد ارزیابی قرار گرفتند. آن‌ها دریافتند که سطوح microRNA-29c در نمونه‌های بیماران با عود زودهنگام در مقایسه با نمونه‌های بیماران با عود دیرهنگام به میزان ۲ برابر کمتر است. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که بیان microRNA- 29c شاخصی مستقل برای تشخیص عود زودهنگام CRC است. ترکیب نتایج حاصل از مطالعات Yang و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در حوضه‌های سلولی، جانوری و انسانی نشان می‌دهد که microRNA-29c اثری ضد تومور زایی دارد و می‌تواند بیومارکری مفید برای پیشگویی عود زودهنگام در بیماران CRC بعد از عمل جراحی باشد [۲۸ و ۲۹]

میزان عود (RS)[۱۳] به‌دست‌آمده از Oncotype DX، میزان بیان ۱۲ ژن (هفت ژن عود و پنج ژن مرجع) را در بافت تومور کلون اولیه تثبیت‌شده توسط فرمالین و قرارگرفته در پارافین (FFPE)[۱۴] اندازه‌گیری می‌کند. RS توسط شناسایی تغییرات مخصوص در بیولوژی تومور هنگامی‌که تنظیم آن به‌هم‌خورده است، تعیین

[۱۰] Plastin 3
[۱۱] Circulating Tumor Cells
[۱۲] Retinoic Acid-Induced Protein 3
[۱۳] Recurrence Score
[۱۴] Formalin- Fixed Paraffin- Embedded

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

می‌گردد. شش ژن در مسیرهای بیولوژیک اختصاصی قرار دارند: کنترل چرخه سلولی (MKI67، MYC،MYBL2) و پاسخ استرومایی (FAP، BGN، INHBA) [30]. هفتمین ژن به‌عنوان یک مارکر ژنوتوکسیسیتی (GADD45B) تلقی می‌شود که می‌تواند فعالیت ژن‌های پاسخ استرومایی[۱۵] را تنظیم کند [۵].

Venook و همکارانش در سال ۲۰۱۳، RS ۱۲ ژنی را برای نمایش چگونگی ارتباط معنی‌دار آن با خطر عود تومور در بیماران با سرطان کولن مرحله II به کاربردند. آن‌ها همچنین نشان دادند که چگونه RS ۱۲ ژنی دارای کاربرد پیش‌بینی است حتی هنگامی‌که مارکرهای معمول بالینی و فاکتورهای پاتولوژیک (یعنی T- stage، تعداد غده‌های بررسی‌شده و مرحله سرطان) حذف‌شده‌اند [۱۰].

این بیومارکرها و آزمایش‌های چندژنی آینده پیشگویی‌کننده عود در بیماران سرطان کلون هستند. در حقیقت، آزمایش‌هایی که هم‌اکنون در دسترس هستند، از تعداد نسبتاً کمی از ژن‌ها و مارکرها استفاده می‌کنند. ارزیابی عود تومور نقشی اساسی در انتخاب بیمارانی ایفا می‌کند که باید تحت مداخلات درمانی مجدد یا درمان‌های کمکی قرار گیرند و آن‌هایی که به این موارد نیازی ندارند [۵].

مارکرهای سلول بنیادی سرطان کلورکتال (CRCSC)[۱۶]: سلول‌های بنیادی سرطان مسئول شروع، انتشار و شکست درمان تومورها به‌حساب می‌آیند. به همین دلیل Russell و همکارانش در سال ۲۰۱۳، این فرضیه را مطرح کردند که مارکرهای سلول بنیادی سرطان کلورکتال (CRCSC) می‌توانند گروهی از بیماران را که در معرض خطر بالا برای عود یا گسترش بیماری هستند را شناسایی کنند. در این صورت بیومارکرهای CRCSC می‌توانند نویدبخش تغییری بزرگ در درمان این بیماری کشنده باشند [۳۱].

یک جهش در ژن سرکوبگر تومور p53 با پیش‌آگهی ضعیف، منجر به بقای عاری از بیماری (DFS)[۱۷]، بقای عاری از عود[۱۸] (RFS)[۱۹] و بقای عمومی (OS)[۲۰] کاهش‌یافته می‌گردد [۳۱].

محققین از مارکرهای غشایی و سیتوپلاسمی مختلفی برای جداسازی CRCSC ها استفاده می‌کنند، ازجمله: CD133، EpCAM ،CD166 (ALCAM) ،CD44 ،CD29،CD24، Lgr5، ALDH1A1 و ALDH1B1 (جدول ۱). این مارکرها تمام CRCSC های گزارش‌شده را نمایش می‌دهند [۳۱]. در مورد EpCAM باید خاطرنشان کرد که بیان این مارکر با درجه تومور اولیه بالاتر و بقای عاری از عود موضعی ثانویه و دور در سرطان رکتال در ارتباط است [۳۱].

عود سرطان کلون همچنان به عنوان معضلی اصلی باقی‌مانده است که نزدیک به ۵۰ درصد بیماران درمان شده توسط روش‌های مرسوم را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگرچه عامل (یا عوامل) مسبب عود هنوز به‌طور کامل شناخته‌نشده‌اند، اما ایجاد مقاومت دارویی با القای سلول‌های بنیادی یا شبه بنیادی سرطان (CSC ها) که زیرمجموعه کوچکی از سلول‌های توموری بسیار مقاوم به شیمی‌درمانی را می‌سازند در ارتباط بوده است. در حقیقت، کشف CSC ها در انواع مختلفی از تومورها (شامل سرطان کلون) سمت‌وسوی استراتژی‌های درمانی و سرطان‌زایی را تغییر داده است. گزارش‌های به‌دست‌آمده نشان می‌دهند که به‌منظور بهبود نتایج حاصل از بیمار، درمان‌های ضد سرطانی مرسوم باید با رویکردهای اختصاصی باهدف CSC ها جایگزین گردند؛ بنابراین، استراتژی‌های درمانی که به‌طور اختصاصی CSC ها را هدف قرار می‌دهند برای کاهش خطر عود و متاستاز مطلوب هستند. به‌منظور هدف‌گیری اختصاصی CSC های کلون (به‌طوری‌که سلول‌های بنیادی سوماتیک روده‌ای هدف قرار نگیرند)، ضروری است که مسیرهای منحصربه‌فرد مسئول خودنوسازی CSC ها و عود سرطان کلون که تنظیم آن‌ها به‌هم‌خورده است، شناسایی شوند. CSC های کلون فرصتی بی‌نظیر برای درک بهتر بیولوژی تومورهای جامد به دست می‌دهند [۳۱].

اگرچه رخدادهای فردی عود برای هر مرحله ناشناخته است، اما مواردی از سرطان کلورکتال (CRC) که با جراحی برداشت‌شده‌اند دارای ۴۰-۶۰ درصد میزان عود در سه سال اول پس از عمل جراحی هستند که بخش اعظم آن در سال دوم رخ می‌دهد [۳۳]. متاستاز غدد لنفاوی و/ یا درگیری اندام مجاور در مرحله II گفته می‌شود که عود ۳۰-۲۰ درصدی و مرحله III عود 80-50 درصدی پس از عمل جراحی دارند [۳۲ و ۳۴].

عوامل مختلفی به‌عنوان عوامل اصلی در عود سرطان پیشنهادشده‌اند، شامل: تعداد غده‌های موجود در زمان جراحی، شرایط پیش و حین عمل جراحی، شاخص توده بدن (BMI)/ چاقی، فعالیت بدنی پس از عمل جراحی و شیمی‌درمانی، مارکرهای توموری و فاکتورهای ژنتیکی معین و غیره. یافته‌های تحقیقاتی، فاکتورهای

---

[۱۵] ژن‌های پاسخ استرومایی: ژن‌های موجود در بافت‌های پیرامون که فعالیت سلول‌های استرومایی حمایت گر را برای ایجاد سلول‌های سرطانی کنترل می‌کنند.

[۱۶] Colorectal Cancer Stem Cell Markers

[۱۷] Disease Free Survival

[۱۸] بقای عاری از عود: مدت‌زمان پس از عمل جراحی تا بروز اولین عود.

[۱۹] Recurrence Free Survival

[۲۰] Overall Survival

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

جدول ۱. خلاصه‌ای از مارکرهای سلول بنیادی CRC [۳۱]

مارکر	ژن	عملکرد
CD133	PROML1	گلیکوپروتئین گذرنده از غشا در ارتباط با سلول‌های اولیه در ابتدا دریافتند که سلول‌های تومور کلون CD133 مثبت در مقایسه با سلول‌های توموری تفکیک نشده، ۲۰۰ بار غنی‌تر از CSC ها هستند و همچنین تومورهای کلون نسبت به بافت طبیعی دارای درصد بالاتری از سلول‌های CD133 مثبت هستند؛ این یافته هنوز جای بحث و بررسی دارد.
CD24	CD24	مولکول اتصال سلولی لیگاندی برای p–سلکتین بر روی سلول‌های توموری که با تهاجم در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) در ارتباط است. بیان قوی آن فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده ضعیفی در CRC است.
CD29	ITGB1	اینتگرین که در اتصال ECM سلولی وساطت می‌کند و در لانه گزینی در محل التهاب دخیل است. دخیل در رشد، تمایز، مهاجرت و مرگ سلولی.
CD44	CD44	گلیکوپروتئین سطح سلولی دخیل در اتصال و مهاجرت سلولی. در ارتباط با پیشرفت بدخیمی (آدنوما به کارسینوما): دخیل در مهاجرت سلولی از طریق ECM. هشت بیان افزایش‌یافته در سلول‌های اپیتلیال سرطان پستان و تسهیل مهاجرت سلول‌های توموری.
CD166	ALCAM	دخیل در گسترش عصبی، خون‌سازی و رگ‌زایی در رویان. مولکول اتصال سلولی مرتبط با تبدیل آدنوما به کارسینوما
EpCAM	EPCAM	مولکول اتصال سلولی در ارتباط با مسیر کادهرین– کاتنین و Wnt. اطلاعات بیانی در ارتباط با زمان بقای ضعیف‌تر در چندین نوع تومور شامل سرطان پستان است. از دست رفتن بیان با سرطان رکتال مهاجم در ارتباط است.
ALDH1A1	ALDH1A1	آنزیم سم‌زدایی مسئول اکسیداسیون آلدئیدهای داخل سلولی تمایز زودهنگام سلول‌های بنیادی دخیل در مقاومت به شیمی‌درمانی (عوامل آلکیله کننده) سلول‌های بنیادی پروستات بدخیم و پیشگویی‌کننده عاقبت بیمار سرطان پروستات.
ALDH1B1	ALDH1B1	آنزیم سم‌زدایی مسئول اکسیداسیون آلدئیدهای داخل سلولی تمایز زودهنگام سلول‌های بنیادی بیان بیشتر در CRC
Lgr5	LGR5	در ارتباط با سلول‌های بنیادی روده هدف پایین‌دست مسیر Wnt

اختصارات: CD: Cluster of Differentiation، ALDH: Aldehyde Dehydrogenase-1، ECM: Extra Cellular Matrix، CRC: Colorectal Cancer، LGR: Leucine-Rich-Repeat-Containing G-Protein.

مختلفی را در سطح مولکولی مشخص نموده‌اند که می‌توانند به‌طور بالقوه سبب عود گردند؛ آخرین آن‌ها کشف ارتباط سلول‌های بنیادی/ شبه بنیادی سرطان (CSC ها) با پدیده مقاومت دارویی است [۳۲].

CRC نتیجه یک فرآیند ترتیبی از کارسینوژنز است. دو مدل برای توضیح وقوع CRC وجود دارد: ۱- مرحله آغازین با جهش‌های سوماتیکی در ژن آدنوماتوز پولیپوزیز کولی (APC) آغاز می‌گردد که به‌عنوان مرحله آغازگر تغییر شکل موکوس طبیعی به آدنوما (کلاس I) توسط تکثیر بیش‌ازحد سلول‌ها تلقی می‌شود [۳۵]. تکثیر بیش‌ازحد توسط تجمع β- کاتنین ایجاد می‌شود که به‌نوبه خود وارد هسته شده و موجب هدایت چرخه سلولی به سمت تکثیر بیش‌ازحد می‌گردد. مرحله بعد، فعالیت K-ras است که یک پروتوانکوژن بوده و سبب تغییر شکل آدنومای اولیه به یک آدنومای حد واسط

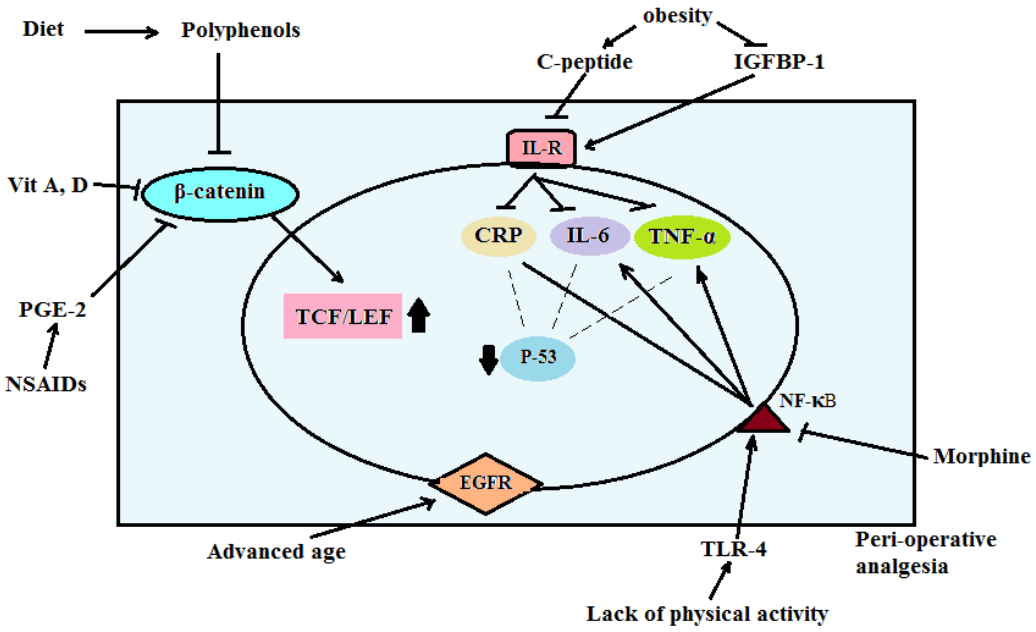
[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

(آدنومای کلاس II) می‌گردد. مرحله سوم از دست رفتن عملکرد ژن حذف‌شده در سرطان کلورکتال بر روی کروموزوم 18q است که سبب تشکیل یک آدنومای کلاس III می‌گردد. آخرین مرحله جهش‌های ژن p53 است که نهایتاً یک آدنوما را به یک سرطان مهاجم / اولیه تبدیل می‌کند. پیشگویی می‌شود که این ۴ مرحله حدود ۱۰ سال به طول انجامد و بنابراین دوره‌های زمانی ۱۰ ساله به‌عنوان دوره زمانی بررسی برای کلونوسکوپی‌های افرادی که در کلونوسکوپی اول موکوس کلون طبیعی داشته‌اند، در نظر گرفته می‌شود. ۲- دومین مدل CRC بر اساس «ناپایداری میکروستلایت» است که سبب جهش در ژن‌های تعمیر جفت ناجور DNA و تجمع خطاهای همانندسازی تصحیح‌نشده می‌گردد که سرانجام باعث تکثیر بیش‌ازحد و کارسینوما می‌گردد [۳۲ و ۳۴-۳۵].

عمل جراحی تبدیل به روش درمانی اصلی گردیده است؛ بااین‌حال، عود در ۵۰ درصد بیماران پس از عمل جراحی دیده می‌شود. علی‌رغم وجود چندین عامل شیمی‌درمانی مختلف، عود به‌طور پی‌درپی در CRC، به‌خصوص در بیماران با متاستاز دیده می‌شود. شکل ۱ نقش فاکتورهای مختلف دخیل در عود سرطان کلون را به‌صورت خلاصه نشان می‌دهد [۳۲].

محققینی که به‌طور وسیع جهت یافتن علت یا علت‌های عود سرطان مطالعه نموده‌اند به مفهوم سلول بنیادی سرطان و مدل تکامل کلونال برای توضیح عود رسیده‌اند. مجموعه‌ای از شواهد پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های توموری مقاوم به شیمی‌درمانی، زیرمجموعه‌ای از سلول‌های متعلق به تومور اصلی هستند. این سلول‌های مقاوم به شیمی‌درمانی ازلحاظ مولکولی و فنوتیپی مشخص هستند و همچنین به‌عنوان سلول‌های آغازگر تومور، ارتقادهنده تومور یا به اصطلاح رایج‌تر، سلول‌های بنیادی سرطان یا سلول‌های شبه بنیادی سرطان شناخته می‌شوند. تئوری سلول بنیادی سرطان بیان می‌کند که روند کارسینوژنز توسط جهش در یک سلول بنیادی طبیعی/ سلول پیشرو صورت می‌گیرد که منجر به تکثیر بیش‌ازحد و تغییر شکل بدخیم گردیده و سبب تشکیل دسته‌ای از سلول‌های سرطانی که دارای ژنوم یکسان هستند می‌شود [۳۵-۳۸]. این سلول‌های بنیادی سرطان، از طریق توانایی خود نوسازی[۲۱] سبب پیشبرد رشد تومور می‌گردند و بنابراین از بین بردن آن‌ها توسط شیمی‌درمانی دشوار است، درحالی‌که داروهای شیمی‌درمانی رایج سایر سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند؛ سلول‌های بنیادی سرطان که بقای آن‌ها منجر به عود می‌گردد، سبب شکل‌گیری تومور می‌شوند [۳۲].



شکل ۱: نقش فاکتورهای مختلف دخیل در عود سرطان کلون. EGFR: گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی؛ CRP: پروتئین واکنشگر C؛ IL: اینترلوکین؛ TNF: فاکتور نکروز تومور؛ NF: فاکتور هسته‌ای؛ TLR: گیرنده شبه Toll؛ NSAIDs: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی [۳۲].

[۲۱] Self-Renewal

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

یافته‌های اخیر به‌وضوح نشان می‌دهند که سلول‌های بنیادی به‌عنوان سلول‌های منبع سرطان روده عمل می‌کنند [۳۹]، زیرا سلول‌های بنیادی سرطان دارای قابلیت خود نوسازی نامحدود و آغاز و پیشرفت تومور در یک مدل حیوانی هستند [۳۸ و ۴۰]؛ بنابراین CSC ها محتمل‌ترین کاندیدهای مسئول مقاومت دارویی و عود تومور هستند. علاوه بر این، مطالعات بیان ژنی نشان می‌دهند که در سلول‌های با بیان بالاتر آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های بنیادی سرطان، ژن‌های مقاومت چند دارویی و ژن‌های تعمیر جفت ناجور DNA و نیز ژن‌های مهارکننده آپوپتوز بیان بالاتری دارند [۳۲ و ۴۱].

سلول‌های بنیادی سرطان می‌توانند بنا به دلایل زیر، مسئول عود سرطان باشند. اول اینکه مفهوم وجود سلول‌های بنیادی سرطان و تکثیر کلونال آن‌ها می‌تواند شکست مراقبت‌های کنونی که باقی‌مانده سلول‌های توموری را هدف قرار می‌دهند و درنتیجه منجر به عود می‌گردد را توضیح دهد. دوم اینکه، شواهدی مبنی بر تجمع سلول‌های بنیادی سرطان در دست است؛ وجود مارکرهای معین سلول‌های بنیادی سرطان در تومورهای مقاوم به شیمی‌درمانی/ عودکننده یافت شده است؛ بنابراین تئوری سلول‌های بنیادی سرطان کلون حوزه جدیدی از تحقیق را جهت یافتن داروهای شیمی‌درمانی یا سایر داروها که می‌توانند این سلول‌ها را به‌منظور پیشگیری از عود هدف قرار دهند، ایجاد نموده است [۳۲].

Fang و همکارانش در سال ۲۰۰۹، مطالعه آینده‌نگری را بر روی ۶۲۰ بیمار CRC در مراحل مختلف بیماری و پس از عمل جراحی (برداشتن بافت)، برای یک دوره زمانی ۵۲ ماهه، با استفاده از فنّاوری ریزآرایه بافت چگالی بالا و بررسی ایمونوهیستوشیمی، به‌منظور تعیین مارکرهای مولکولی که می‌توانند عود را پیشگویی کنند، انجام دادند. آن‌ها دریافتند که ژن‌های هدف معین از مسیر β/Wnt کاتنین نظیر Survivin، سایکلین D1، TCF4، (اجزای مهم مسیر Wnt) و یک گیرنده سطح سلول بنیادی سرطان به نام TROP2 در بیماران با عود سرطان، بیان افزایش‌یافته‌ای نشان می‌دهند [۳۲ و ۴۲].

آزمون سرطان کلون Oncotype DX®: آزمون سرطان کلون Oncotype DX® (Genomic Health, Inc., Redwood City,CA) یک آزمون ۱۲ ژنی جهت به دست آوردن درجه بیماری فردی برای هر شخص است که نشان‌دهنده خطر عود سرطان کلون برای هر بیمار با مرحله II سرطان کلون است [۴۳].

Coloprint®: (Agendia, Inc., Irvine, CA) Coloprint® یک GEP[۲۲] بر اساس ریزآرایه است که جهت پیشگویی خطر عود دور در بیماران سرطان کلون مرحله II و III استفاده می‌شود [۴۳].

اولین ابزار پیشگویی عود مولکولی: اولین ابزار پیشگویی عود مولکولی که در مرحله I سرطان کلورکتال و مرحله II سرطان کلون مورد تأیید قرارگرفته است، یک آزمون پنج ژنی است که توسط Lenehan و همکارانش در سال ۲۰۱۲ ابداع گردید. آن‌ها با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز–رونوشت‌بردار معکوس و توسط مقیاس پنج ژنی خود (OncoDefender- CRC)، ۶۲ بیمار از ۹۲ بیمار که عود را نشان دادند و ۸۷ بیمار از ۱۷۲ بیمار که عود را نشان ندادند را به‌درستی تشخیص دادند [۴].

این مقیاس پنج ژنی بیمارانی را که احتمال عود بیماری در آن‌ها در طول سه سال پس از عمل جراحی وجود دارد را شناسایی می‌نماید و به‌این‌ترتیب بیمارانی که می‌توانند بیشتر از درمان کمکی بهره ببرند، مشخص می‌شوند [۴].

پنج ژنی که این مقیاس را تشکیل می‌دهند عبارت‌اند از: RPS10 (Ribosomal protein S10)، H3F3B (H3 histone, family 3B)، BMI1 (BMI-1 polycomb ring finger oncogene)، VEGFA (Vascular endothelial growth factor A) و ETV6 (Ets variant 6). بررسی‌ها نشان داده‌اند که سطوح بالاتر بیان BMI1، VEGFA و RPS10 نسبت به ETV6 و H3F3B احتمال عود را افزایش می‌دهد. همان‌طور که می‌دانیم، BMI1 توقف رشد و آپوپتوز را مهار می‌کند و VEGFA رگزایی و مهاجرت سلولی را القا می‌کند. دراین‌باره رابطه زیر برقرار است [۴].

$$\begin{aligned}&\mathrm{If}[(BMI1)*(VEGFA)/(H3F3B)]\\&\quad-[(ETV6)*(H3F3B)/(RPS10)]\geq\\&\quad-4.4777,\ \text{then recurrence.}\end{aligned}$$

قابلیت این آزمون ساده در تمایز بیماران درخطر بالا در مقابل خطر پایین برای عود تومور در طول سه سال پس از عمل جراحی، نه‌تنها برای CRC فاقد غدد لنفاوی بلکه برای CC فاقد غدد لنفاوی نیز تأییدشده است. OncoDefender-CRC در مواردی که در ادامه می‌آید بسیار پرکاربرد است: ۱- برای انکولوژیستی که می‌خواهد تصمیم بگیرد کدام بیماران مبتلابه CRC برای درمان کمکی مناسب‌تر هستند؛ ۲- برای متخصص بیماری‌های روده و معده و جراح هنگامی‌که زمان‌های پیگیری را به برای بیماری که تحت

[۲۲] Gene Expression Profile

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

پولی‌پکتومی کلورکتال قرار می‌گیرد و هنگامی‌که با یک پولیپ بدخیم بدون در دسترس بودن اطلاعات غده لنفاوی روبرو می‌شوند را تعیین می‌کنند؛ ۳- محققی که نیاز دارد بیماران CRC مرحله اولیه را جهت امتحان نمودن درمان‌های کمکی جدید طبقه‌بندی نماید [۴]. آزمایش مولکولی پنج ژنی تقریباً از تمام فاکتورهای پیش‌گویی آسیب‌شناسی شناخته‌شده برای CRC مرحله اولیه ازجمله طبقه‌بندی T، درجه بافت‌شناسی و تعداد غدد لنفاوی موضعی بهتر عمل می‌کند. در مقایسه با توانایی آزمون Oncotype DX برای شناسایی صحیح بیماران مبتلابه CC فاقد غدد لنفاوی که درخطر بالای عود در طول سه سال پس از عمل جراحی هستند و تمایز آن‌ها از بیمارانی که در معرض خطر پایین عود هستند، OncoDefender-CRC دوبخشی دارای حساسیت بالاتر (۰،۶۵؛ ۵۵ بیمار از ۸۴ بیمار؛ در مقابل ۰،۵۲؛ ۳۷ بیمار از ۷۱ بیمار) و نسبت خطر بالاتری (۰۰۰۳۱ در مقابل ۱،۴۷) است [۴].

متیلاسیون هم‌زمان NEUROG1 و CDKN2A(p16): فاکتور رونویسی دخیل در نمو و تمایز سلول‌های عصبی است. در سرطان کلورکتال، NEUROG1 اغلب متیله است؛ بااین‌حال نقش آن در ایجاد سرطان کلورکتال هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. همچنین، نقش تشخیصی متیلاسیون NEUROG1 در سرطان کلورکتال نیز نامشخص است. CDKN2A (p16) یک سرکوبگر تومور است که کینازهای وابسته به سایکلین CDK4 و CDK6 را مهار می‌کند و عملکرد آن اغلب در سرطان‌ها غیرفعال می‌شود. متیلاسیون هم‌زمان NEUROG1 و CDKN2A(p16) با عود پس از درمان کمکی FOLFOX در سرطان کلورکتال مراحل II/III در ارتباط است. NEUROG1 و CDKN2A(p16) دو لوکوس جزیره CpG هستند. میزان عود بالای بیماری، با متیلاسیون لوکوس‌های NEUROG1 CpG و CDKN2A(p16) در ارتباط است؛ درنتیجه این لوکوس‌ها می‌توانند مارکرهای پیش‌گویی‌کننده ارزشمندی باشند. اگرچه واضح است که درمان کمکی 5-FU می‌تواند عود را در تومورهای با پایداری میکروستلایتی (MSS[۲۳]) کاهش دهد، اما برای بیماران دارای تومورهای با ناپایداری میکروستلایتی (MSI[۲۴]) ممکن است که سودی نداشته باشد [۴۴]. عود زودهنگام در طول دو سال به‌طور قابل‌توجهی در بیماران با تومورهای NEUROG1 (+) (+)CDKN2A (p16)/ مشاهده می‌شود [۴۴]. بیماران با تومورهایی که به‌طور هم‌زمان NEUROG1 و CDKN2A (p16) متیله دارند، میزان عود بیشتری دارند [۴۴].

آزمایش‌های سریع و ساده و قابل‌اعتماد[۲۵] (QUASAR): شاخص عود ۱۲ ژنی، خطر عود را در مرحله II و III سرطان کلون پیشگویی می‌کند و اطلاعات دیگری نیز فراتر از فاکتورهای بالینی و پاتولوژی مرسوم فراهم می‌آورد. موردتوجه قرار دادن شاخص عود درزمینه بالینی می‌تواند سبب تصمیم‌گیری بهتری راجع به درمان کمکی در مرحله III و نیز مرحله II سرطان کلون گردد. این ۱۲ ژن عبارت‌اند از: پنج ژن مرجع ATP5E، GPX1، PGK1، UBB و VDAC2 که بیان هر ژن ابتدا به نسبت بیان این پنج ژن نرمال می‌گردد و هفت ژن FAP، Ki-67، MYBL2، GADD45B، INHBA، BGN، cMYC [۴۵].

نقص مسیر[۲۶] MMR: نقص مسیر MMR (ژن‌های تعمیر جفت ناجور) با خطر عود کمتری در مرحله II سرطان کلون در ارتباط است و همچنین می‌تواند نتایج ضعیف حاصل از شیمی‌درمانی کمکی بر پایه فلورویوراسیل را پیشگویی نماید. تقریباً در تمام دنیا یافته‌هایی در دسترس است که خطر عود در بیماران با تومورهای دارای نقص MMR (MMR-D) به شکل معنی‌داری پایین‌تر است که این موضوع سبب شده است که از آن به‌عنوان فاکتوری در مقابل درمان کمکی در مراحل بالینی برای بیماران مرحله II استفاده نمایند [۱۰].

آزمایش‌های چندژنی نسبت به بررسی‌های تک ژنی، دید قابل‌اعتمادتری در مورد بیولوژی تومور و خطر عود به دست می‌دهند و همین امر سبب توسعه چندین پانل چندژنی گردیده است. یکی از این پانل‌ها، درجه عود سرطان کلون Oncotype DX است (Genomic Health, Redwood City, CA). این پانل با استفاده از اطلاعات بیان ژن‌های توموری ۱۸۵۱ بیمار با سرطان کلون بریده‌شده در چهار آزمایش مستقل تهیه گردیده است و به‌عنوان فاکتور پیشگویی‌کننده خطر عود در بیماران مرحله II با سرطان کلون در مطالعه QUASAR مورد تأیید قرارگرفته است. شش ژن از این هفت ژن در دو مسیر بیولوژیک اصلی قرار دارند: کنترل چرخه سلولی (MKI67، MYC و MYBL2) و پاسخ استرومایی (FAP، BGN و INHBA). هفتمین ژن عود (GADD45B) مارکری از استرس ژنوتوکسیک است و می‌تواند فعالیت ژن‌های پاسخ استرومایی ازجمله BGN را تنظیم کند [۱۰].

ارتباط بین بیان ژن‌های کنترل چرخه سلولی با خطر پایین عود می‌تواند نشان‌دهنده اهمیت تنظیم چرخه سلولی در پاسخ به آسیب DNA یا قرارگیری نادرست کروموزوم‌ها در طی میتوز باشد: تومورهایی که حداقل دارای برخی نقاط کنترلی هستند ممکن است

[۲۳] Microsatellite Stability
[۲۴] Microsatellite Instability
[۲۵] Quick And Simple And Reliable
[۲۶] Mismatch Repair

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

میزان جهش و از دست رفتن هتروزیگوسیتی کمتری داشته باشند و بنابراین ممکن است پتانسیل متاستاتیک کمتری را دارا باشند. در مقابل، ارتباط بین ژن‌های پاسخ استرومایی با خطر عود بالاتر با مشاهدات در چندین نوع سرطان ازجمله سرطان پستان، ریه و پروستات سازگار است. ژن‌های پاسخ استرومایی جزء RS (امتیاز عود)–پروتئین فعال‌سازی فیبروبلاست (FAP)، اینهیبین A[۲۷] (INHBA) و بیگلیکان[۲۸] (BGN)– بخشی از یک گروه ژنومی هستند که قویاً باهم بیان می‌شوند و توسط مسیر پیام‌رسانی TGFβ[۲۹] فعال‌شده مشخص می‌شوند [۱۰].

نقش احتمالی سلول‌های بنیادی سرطان (CSC ها) در عود زمینه وسیع‌تری برای پی بردن اهمیت کنترل چرخه سلولی و پاسخ استرومایی در متاستازهای سرطان کلون فراهم می‌آورد. در مرحله II سرطان کلورکتال که در آن هیچ بیماری ماکروسکوپی وجود ندارد، مکانیسم احتمالی عود شامل انتشار CSC هاست که قادر به انتشار به نواحی دورتر هستند. پیشگویی‌های احتمالی خطر عود، احتمالاً می‌توانند مسیرهای بیولوژیک مرتبط با این رفتارها را نشان دهند؛ بنابراین منطقی است که بیان ژن‌های کنترل چرخه سلولی و پاسخ استرومایی را مرتبط با رفتار CSC کلون و یک تعامل تومور–استرومایی در انتشار CSC ها بدانیم. با توجه به بیان محدود FAP در بافت طبیعی، این ژن در مطالعات بالینی فاز اولیه (به‌عنوان‌مثال، آنتی‌بادی مونوکلونال F19/sibrotuzumab) هدف قرار داده می‌شود [۱۰].

بیان ژن‌های کد کننده پروتئین S100: احتمال عود در حال حاضر بر اساس مرحله‌بندی پاتولوژیک پیشگویی می‌شود، در این زمینه نیاز به مارکرهای دیگری جهت انتخاب بیماران درخطر بالاتر وجود دارد. Giraldez و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که بیان ژن‌های S100A2 و S100A10 که ژن‌های کد کننده پروتئین S100 هستند، به‌طور مستقل عود تومور را در بیماران سرطان کلون مرحله II و III پس از شیمی‌درمانی کمکی بر پایه 5-FU پیشگویی می‌کند. S100A2 و S100A10 انسانی اعضای خانواده S100 از پروتئین‌های متصل شونده به EF-hand Ca^{2+} هستند. این خانواده چندژنی در مهره‌داران به شکل وسیعی بیان می‌شوند. گزارش‌شده است که فعالیت‌های تنظیمی درون و برون سلولی در فسفریلاسیون پروتئین‌ها، حرکت اجزای اسکلت سلولی و هومئوستاز Ca^{2+} نقش ایفا می‌کند. در حقیقت، اجزای خانواده S100 در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک، شامل التهاب و تومورزایی دخیل هستند. در طول چند سال اخیر، اعضای این خانواده به دلیل توانایی در گسترش تومور و متاستاز در بسیاری از نئوپلاسم‌های انسانی از طریق تنظیم چرخه سلولی، حرکت و تهاجم، موردتوجه بسیار قرارگرفته‌اند [۴۶].

پروتئین S100A2، دارای دو نقش متضاد در سرطان‌زایی است، در برخی سرطان‌ها به‌عنوان سرکوبگر تومور و در برخی دیگر به‌عنوان یک پیش برنده تومور عمل می‌کند. بیان بیش‌ازحد پروتئین S100A2 در سرطان‌های ریه، مغز و چندین سرطان دستگاه گوارش شامل آدنوکارسینومای پانکراس، مری و معده گزارش‌شده است [۴۶]. S100A2 و S100A10 نخستین بار توسط Giraldez و همکارانش در سال ۲۰۱۳ به‌عنوان مارکرهای بالقوه عود تومور شناسایی شدند [۴۶].

نتیجه‌گیری

سرطان کلون یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها در دنیا است و متأسفانه در سال‌های اخیر شیوع بسیاری در کشور ما پیداکرده است. این سرطان معمولاً با جراحی و برداشتن بافت سرطانی درمان می‌شود، اما معمولاً پس از درمان، عود تومور و متاستاز رخ‌داده و درمان را بی‌اثر می‌سازد؛ بنابراین اگر بتوانیم مارکرهایی برای پیشگویی عود تومور در بیماران پیدا کنیم و یک‌گونه غربالگری بیماران از لحاظ عود تومور انجام دهیم تا حدود بسیار زیادی می‌توان بر سرطان کلون فائق آمد. ازاین‌رو ارزیابی عود تومور و پیشگویی آن نقشی اساسی در انتخاب آن دسته از بیمارانی که تحت مداوای مجدد یا درمان کمکی قرار خواهند گرفت، ایفا می‌کند [۵]. گروه‌های زیادی تفاوت بیان ژن یا آنالیز ترنس‌کریپتوم را برای پیش‌بینی عود تومور، نتایج بالینی و همچنین پاسخ به درمان پیشنهاد کرده‌اند؛ اما استفاده از پروفایل بیان ژن به‌عنوان ابزار پیش‌بینی‌کننده قابل‌اعتماد که تصمیمات بالینی بر پایه آن انجام شود، هنوز قابل‌اطمینان نیست. مشخص‌شده است که پروفایل بیان ژن و مارکرهای مولکولی در مراحل مختلف سرطان کلورکتال متفاوت است. با کمک مارکرهای پیشنهادی می‌توان روش درمانی مؤثری را برای هر بیمار سرطانی بر اساس مارکرهای تشخیصی تجویز کرد. ازجمله مهم‌ترین این مارکرها، مارکرهای سطح سلولی و سیتوپلاسمی سلول‌های بنیادی سرطان هستند. فرضیه سلول بنیادی سرطان، علی‌رغم پرسش‌های بی‌پاسخ باقی‌مانده در مورد این فرضیه جدید، به نظر می‌رسد نقشی امیدوارکننده در بیولوژی تومور سرطان کلورکتال داشته باشد. با تمرکز بر روی شناسایی و درمان سلول‌های اجدادی تومور، نهایتاً قادر خواهیم بود غربالگری، شناسایی زودهنگام، درمان و پیشگویی را بهبود ببخشیم. شناخت بیشتر مارکرهای جدید سطح سلولی و سیتوپلاسمی سلول بنیادی سرطان کلورکتال می‌تواند در شناسایی

---

[۲۷] Inhibin A
[۲۸] Biglycan
[۲۹] Transforming Growth Factor Beta

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

تومورهای با پیش‌آگهی ضعیف مفید باشد. این رویکرد همچنین می‌تواند توانایی ما را برای ارزیابی پاسخ به درمان و بهینه‌سازی انتخاب روش درمانی و میزان نظارت و پیگیری پس از درمان افزایش دهد [۳۳].

در این مقاله مروری، روش‌های موجود جهت پیش‌بینی عود سرطان کلورکتال موردبررسی قرارگرفته است. واضح است که افزایش مطالعات و تحقیقات در این زمینه و جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در مورد اختلافات بیان ژن در مراحل مختلف سرطان و همچنین در بیماران سرطانی مختلف، به پیشگویی بهتر عود و در نتیجه اثربخشی بیشتر روش‌های درمانی موجود کمک خواهد نمود.

منابع

1. Wang L, Shen X, Wang Z, Xiao X, Wei P, Wang Q, et al. A molecular signature for the prediction of recurrence in colorectal cancer. Molecular cancer. 2015;14(1):1.

2. Kheirelseid EA, Miller N, Kerin MJ. Molecular biology of colorectal cancer: Review of the literature. American journal of molecular biology. 2013;3(2):72-80.

3. Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. Stem cells. 2012;30(3):363-71.

4. Lenehan PF, Boardman LA, Riegert-Johnson D, De Petris G, Fry DW, Ohrnberger J, et al. Generation and external validation of a tumor-derived 5-gene prognostic signature for recurrence of lymph node-negative, invasive colorectal carcinoma. Cancer. 2012;118(21):5234-44.

5. Walker AS, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, Brucher B, et al. Future directions for the early detection of colorectal cancer recurrence. Journal of cancer. 2014;5(4):272-80.

6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. 2013. Last retrieved 15 December 2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

7. Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase–polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. Journal of clinical oncology. 2011;29(35):4611-9.

8. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. The American journal of surgical pathology. 2008;32(12):1816-21.

9. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124(7):979-94.

10. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. Journal of clinical oncology. 2013;31(14):1775-81.

11. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer research. 1998;58(22):5248-57.

12. Han SW, Lee HJ, Bae JM, Cho NY, Lee KH, Kim TY, et al. Methylation and microsatellite status and recurrence following adjuvant FOLFOX in colorectal cancer. International journal of cancer. 2013;132(9):2209-16.

13. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. New England journal of medicine. 2000;342(2):69-77.

14. Lin S-P, Lee Y-T, Yang S-H, Miller SA, Chiou S-H, Hung M-C, et al. Colon cancer stem cells resist antiangiogenesis therapy-induced apoptosis. Cancer letters. 2013;328(2):226-34.

15. Garcia M, Choi C, Kim HR, Daoud Y, Toiyama Y, Takahashi M, et al. Association between recurrent metastasis from stage II and III primary colorectal tumors and moderate microsatellite instability. Gastroenterology. 2012;143(1):48-50. e1.

16. Boardman LA. Overexpression of MACC1 leads to downstream activation of HGF/MET and potentiates metastasis and recurrence of colorectal cancer. Genome medicine. 2009;1(4):36.

17. Shirahata A, Sakata M, Kitamura Y, Sakuraba K, Yokomizo K, Goto T, et al. MACC 1 as a marker for peritoneal-disseminated gastric carcinoma. Anticancer research. 2010;30(9):3441-4.

18. Stein U, Dahlmann M, Walther W. MACC1—more than metastasis? Facts and predictions about a novel gene. Journal of molecular medicine. 2010;88(1):11-8.

19. Shimokawa H, Uramoto H, Onitsuka T, Chundong G, Hanagiri T, Oyama T, et al. Overexpression of MACC1 mRNA in lung adenocarcinoma is associated with postoperative recurrence. The journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(4):895-8.

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

Journal of Police Medicine
Winter 2017; Vol. 5, No. 5: 389-402

biomarkers and the potential role of cancer stem cells. Journal of cancer. 2013;4(3):241-50.

32. Kanwar SS, Poolla A, Majumdar A. Regulation of colon cancer recurrence and development of therapeutic strategies. World journal of gastrointestinal pathophysiology. 2012;3(1):1-9.

33. Aghili M, Izadi S, Madani H, Mortazavi H. Clinical and pathological evaluation of patients with early and late recurrence of colorectal cancer. Asia-pacific journal of clinical oncology. 2010;6(1):35-41.

34. Markle B, May EJ, Majumdar AP. Do nutraceutics play a role in the prevention and treatment of colorectal cancer? Cancer and metastasis reviews. 2010;29(3):395-404.

35. Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. Gastroenterology. 2010;138(6):2151-62.

36. Clevers H. Wnt/β-catenin signaling in development and disease. Cell. 2006;127(3):469-80.

37. O'Brien CA, Kreso A, Jamieson CH. Cancer stem cells and self-renewal. Clinical cancer research. 2010;16(12):3113-20.

38. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature. 2007;445(7123):111-5.

39. Barker N, Ridgway RA, Van Es JH, Van De Wetering M, Begthel H, Van Den Born M, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature. 2009;457(7229):608-11.

40. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature. 2007;445(7123):106-10.

41. Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. Molecular cancer. 2006;5:67.

42. Fang Y, Lu Z, Wang G, Pan Z, Zhou Z, Yun J, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. International journal of colorectal disease. 2009;24(8):875-84.

43. Black ER, Falzon L, Aronson N. Gene expression profiling for predicting outcomes in stage II colon cancer. Technical brief. No. 13. (Prepared by the Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-0058-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2012. URL: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

20. Isella C, Mellano A, Galimi F, Petti C, Capussotti L, De Simone M, et al. MACC1 mRNA levels predict cancer recurrence after resection of colorectal cancer liver metastases. Annals of surgery. 2013;257(6):1089-95.

21. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nature reviews cancer. 2009;9(4):265-73.

22. Delanote V, Vandekerckhove J, Gettemans J. Plastins: versatile modulators of actin organization in (patho) physiological cellular processes. Acta pharmacologica Sinica. 2005;26(7):769-79.

23. Yokobori T, Iinuma H, Shimamura T, Imoto S, Sugimachi K, Ishii H, et al. Plastin3 is a novel marker for circulating tumor cells undergoing the epithelial–mesenchymal transition and is associated with colorectal cancer prognosis. Cancer research. 2013;73(7):2059-69.

24. Zougman A, Hutchins GG, Cairns DA, Verghese E, Perry SL, Jayne DG, et al. Retinoic acid-induced protein 3: identification and characterisation of a novel prognostic colon cancer biomarker. European journal of cancer. 2013;49(2):531-9.

25. Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. The international journal of biochemistry & cell biology. 2010;42(8):1273-81.

26. Schepeler T, Reinert JT, Ostenfeld MS, Christensen LL, Silahtaroglu AN, Dyrskjøt L, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer. Cancer research. 2008;68(15):6416-24.

27. Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. Cancer epidemiology. 2012;36(1):e61-e7.

28. Yang IP, Tsai HL, Hou MF, Chen KC, Tsai PC, Huang SW, et al. MicroRNA-93 inhibits tumor growth and early relapse of human colorectal cancer by affecting genes involved in the cell cycle. Carcinogenesis. 2012;33(8):1522-30.

29. Kuo TY, Hsi E, Yang IP, Tsai PC, Wang JY, Juo SH. Computational analysis of mRNA expression profiles identifies microRNA-29a/c as predictor of colorectal cancer early recurrence. PLoS One. 2012;7(2):e31587.

30. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, Paik S, Clark-Langone KM, Lopatin M, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. Journal of clinical oncology. 2010;28(25):3937-44.

31. Langan RC, Mullinax JE, Raiji MT, Upham T, Summers T, Stojadinovic A, et al. Colorectal cancer

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]
[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]

مجله طب انتظامی
زمستان ۱۳۹۵- دوره ۵- شماره ۵- صفحات ۴۰۲-۳۸۹

44. Han SW, Lee HJ, Bae JM, Cho NY, Lee KH, Kim TY, et al. Methylation and microsatellite status and recurrence following adjuvant FOLFOX in colorectal cancer. International journal of cancer. 2013;132(9):2209-16.

45. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, Lopatin M, Clark-Langone KM, Millward C, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. Journal of clinical oncology. 2013;31(36):4512-9.

46. Giráldez MD, Lozano JJ, Cuatrecasas M, Alonso-Espinaco V, Maurel J, Mármol M, et al. Gene-expression signature of tumor recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with 5′ fluoruracil-based adjuvant chemotherapy. International journal of cancer. 2013;132(5):1090-7.

[Downloaded from jpmed.ir on 2026-07-06]

[DOR: 20.1001.1.22286241.1395.5.5.5.8]
[DOI: 10.30505/5.5.389]