

Expression of Aldehyde Dehydrogenase 1 in Patients with Colorectal Cancer in North of Iran

Ghodsieh Kamrani¹,
Fateme Montazer^{2,3},
Fateme Nejadi Keralirjani⁴,
Ramin Shekariz⁵

¹ Pathologist, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Resident of Internal Medicine, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 27, 2018 ; Accepted July 20, 2019)

Abstract

Background and purpose: High cancer related mortality can be due to the presence of cancer stem cells (CSCs). Studies suggest aldehyde dehydrogenase (ALDH1) as a marker of CSCs. The aim of this study was to investigate its expression in colorectal cancer and also its association with clinicopathologic characteristics.

Materials and methods: In a retrospective study, patients with colorectal cancer attending Sari Imam Khomeini Hospital were enrolled. The intensity and distribution of ALDH1 expression in tumor and non-tumoral adjacent tissue samples were measured by immunohistochemistry. Data were analyzed using SPSS V18.

Results: Forty patients including 20 males and 20 females were studied. The frequency and intensity of ALDH1 expression in tumoral and non-tumoral tissues were not significantly different. The expression intensity was not related to age, type of adenocarcinoma, and tumor location, but it was found to be higher in women (P=0.08). Mild ALDH1 expression was higher in well-differentiated grade (P= 0.07). Discontinuous distribution was higher in non-mucinous adenocarcinoma (P= 0.06) and well-differentiated grade (P= 0.028).

Conclusion: In this study, ALDH1 expression was not significantly different in the samples of colorectal cancer and normal adjacent. But, higher intensity of expression in women and discontinuous distribution were observed in well-differentiated and non-mucinous samples. The role of ALDH1 as a CSC marker in colorectal cancer requires further investigations.

Keywords: cancer stem cell, aldehyde dehydrogenase, colorectal cancer, clinicopathologic characteristics

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (174): 22-29 (Persian).

* Corresponding Author: Ramin Shekariz - Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drraminshekariz@yahoo.com)

بررسی بیان مارکر آلدهید دهیدروژناز ۱ در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در شمال ایران

قدسیه کامرانی^۱

فاطمه منتظر^{۳و۲}

فاطمه نژادی کلاریجانی^۴

رامین شکرریز^۵

چکیده

سابقه و هدف: مرگ و میر بیماری بالای سرطان با وجود پیشرفت چشمگیر در زمینه تشخیص و درمان می تواند ناشی از حضور سلول های بنیادی توموری (CSC) باشد. آنزیم آلدهید دهیدروژناز ۱ (ALDH1) در بعضی مطالعات به عنوان مارکری از CSC معرفی شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی این مارکر در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک طراحی و اجرا شد.

مواد و روش ها: طی یک مطالعه گذشته نگر، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری، وارد مطالعه شدند. شدت بیان و توزیع ALDH1 به روش ایمونوهیستوشیمی سنجیده شد. داده ها به کمک نرم افزار SPSS 18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: ۴۰ بیمار (۲۰ مرد و ۲۰ زن) وارد مطالعه شدند. فراوانی مثبت شدن ALDH1 و شدت بیان آن در بافت تومورال و غیرتومورال تفاوت معنی داری نداشت. شدت بیان با سن، نوع آدنوکارسینوم، مکان تومور ارتباطی نداشت. با این حال، شدت بیان در زنان بیش تر از مردان بود ($P=0/08$). ۷۵ درصد بیماران در مرحله تمایز خوب بیان خفیف ALDH1 داشتند ($P=0/07$). از نظر وضعیت توزیع؛ توزیع discontinuous در آدنوکارسینوم غیرموسینوسی ($P=0/06$) و تمایز خوب ($P=0/28$) بیش تر بود.

استنتاج: در این مطالعه بیان ALDH1 در بافت سرطان کولورکتال و نرمال تفاوت معنی داری نداشت، با این حال شدت بیان بیش تر در زنان و همچنین توزیع discontinuous در تمایز خوب و آدنوکارسینوم غیرموسینوسی مشاهده شد و اهمیت ALDH1 به عنوان مارکر CSC در سرطان کولورکتال نیازمند بررسی بیش تر است.

واژه های کلیدی: سلول بنیادی تومور، آلدئید دهیدروژناز ۱، سرطان کولورکتال، خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک

مقدمه

سرطان کولورکتال شایع ترین بیماری بدخیم در دستگاه گوارش، سومین سرطان شایع در مردان (۷۴۶/۰۰۰ مورد، ۱۰ درصد از سرطان ها)، دومین سرطان شایع در زنان (۶۱۴/۰۰۰ مورد، ۹/۲ درصد از

مؤلف مسئول: رامین شکرریز فومنی؛ ساری، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران E-mail: draminshekariz@yahoo.com

۱. پاتولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دستیار داخلی، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۳/۲۹

سرطان‌ها) و مسئول ۶۰۰۰۰۰ مرگ و میر سالانه در سراسر جهان می‌باشد. بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان کولورکتال پیش‌آگهی مناسبی ندارند و تقریباً میزان بقای ۹۳ درصد آنان، کم‌تر از ۵ سال برآورد می‌شود (۲،۱).

با وجود پیشرفت در استراتژی‌های درمانی، متاستاز و عود، از دلایل اصلی و شایع شکست درمانی محسوب می‌شوند. این موارد می‌تواند به علت ارتباط با جمعیت کوچکی از سلول‌های سرطانی باشد که با نام Cancer stem cells (CSC) یا سلول بنیادی سرطان، شناخته می‌شوند. CSC برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ و به دنبال یافتن سلولی که توانایی ایجاد لوکمی حاد میلوئیدی (AML) را داشت معرفی شد (۳). مانند سلول‌های بنیادی، CSC ها توانایی خود تجدید شوندگی (self-renewal) و تمایز به سلول‌های دیگر را دارند. آن‌ها از انواع تومورهای جامد و هماتولوژیک جدا شده‌اند و عامل آغاز بدخیمی، مهاجم، مقاومت درمانی (کموتراپی یا رادیوتراپی)، متاستاز دور دست و پروگنوز نامطلوب بوده‌اند. شناسایی مارکرهای سلولی که در سطح CSC ها بیان می‌شوند، می‌توانند در پیشگویی پی آمد درمانی و بقا موثر باشند (۴). یکی از مارکرهایی که در مطالعات این ویژگی‌ها رانشان داده است، ایزوفرم ۱ آنزیم آلدئید دهیدروژناز (ALDH1) است. این آنزیم سم زدا، کاتالیزور واکنش اکسیداسیون آلدئیدهای داخل سلولی است. اکسیداسیون رتینول (Retinol) و تبدیل آن به رتینوئیک اسید توسط ALDH1 می‌تواند در تمایز اولیه سلول‌های بنیادی نقش داشته باشد. فعالیت این آنزیم در سلول‌های نرمال و بدخیم وجود دارد، اما افزایش فعالیت در ملانوما، مولتیپل میلوما، کارسینوم‌های پستان و سر و گردن به عنوان مارکر CSC شناسایی شده است (۵).

ALDH1، نشانگر مهم CSC در بسیاری از تومورهای بدخیم، یک آنزیم حاوی روی با عملکردهای اکسیداسیون و سم زدایی است. تا به امروز،

ارتباط بین بیان ALDH1 و سرطان کولورکتال توسط چندین مطالعه بررسی شده، اما نتایج بحث برانگیز باقی مانده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیان بالای ALDH1 با مرحله بیماری، سن و متاستاز مرتبط است (۶)، اما مطالعات دیگر به این نتیجه نرسیده‌اند (۸،۷). از آنجایی که بیومارکرهای مرتبط با یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک می‌توانند به عنوان اهداف بالقوه برای درمان یا پیش‌آگهی در نظر گرفته شوند (۹)، مطالعه حاضر با هدف بررسی بیان مارکر سلول بنیادی (ALDH1) در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک این بیماری اجرا شد.

مواد و روش‌ها

انتخاب بیماران

این مطالعه از نوع مورد شاهدهی گذشته‌نگر بوده و ابتدا جمعیت مورد مطالعه با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. افرادی که وارد مطالعه شدند مشتمل بر بیمارانی بودند که به دنبال عمل جراحی برای آن‌ها، تشخیص کارسینوم کولورکتال گذاشته شده و تحت شیمی‌درمانی قبل از عمل قرار نگرفته بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: تومورهایی که بلوک یا اسلایدهای آن مناسب برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی یا گیمسا نبودند و بیمارانی که اطلاعات کلینیکوپاتولوژیک آن‌ها ناقص بود. اطلاعات دموگرافیک، مرحله تومور، نوع تومور کولورکتال، تمایز و مکان تومور از پرونده بیماران استخراج و در پرسشنامه ثبت شد.

ایمونوهیستوشیمی

یک قطعه از تومور به ضخامت 4µm از هر بیمار برای رنگ‌آمیزی ALDH1 انتخاب شد. جهت بررسی صحیح، اسلاید کنترل منفی (حذف آنتی‌بادی اولیه) و بافت کنترل مثبت در هر اجرا رنگ‌آمیزی گنجانده شد. روش immunostaining مورد استفاده، سیستم

یافته ها

تعداد کل بیماران حاضر در مطالعه ۴۰ نفر، شامل ۲۰ مرد (۵۰ درصد) و ۲۰ زن (۵۰ درصد) بود. میانگین سنی بیماران $12/02 \pm 58/15$ سال (بین ۲۷ تا ۸۵ سال، میانه ۶۰ سال) بود. در ۳۵ بیمار (۸۷/۵ درصد) آدنوکارسینوم از نوع غیرموسینوسی و در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) از نوع موسینوسی بود. در بررسی توزیع مکانی محل تومور؛ در ۱۴ بیمار (۳۵ درصد) تومور در کولون راست (صعودی)، در ۲۵ بیمار (۶۲/۵ درصد) تومور در کولون چپ (نزولی) و در ۱ بیمار (۲/۵ درصد) در کولون ترنسورس قرار داشت. در بررسی مرحله T تومور؛ ۲ بیمار (۵ درصد) در مرحله T1، ۲ بیمار (۵ درصد) در مرحله T2 و ۳۶ بیمار (۹۰ درصد) در مرحله T3 قرار داشتند. بررسی درگیری لنف نود نشان داد که ۲۳ بیمار (۵۷/۵ درصد) در مرحله N0، ۱۰ بیمار (۲۵ درصد) در مرحله N1، ۳ بیمار (۷/۵ درصد) در مرحله N2، ۱ بیمار در مرحله N3 (۲/۵ درصد) و ۳ بیمار (۷/۵ درصد) در مرحله Nx قرار دارند. در بررسی میزان تمایز بافت تومورال، ۳۶ بیمار (۹۰ درصد) تمایز خوب (Well)، ۲ بیمار (۵ درصد) تمایز متوسط (Moderate) و ۲ بیمار (۵ درصد) تمایز ضعیف (Poor) داشتند. تهاجم به عروق و اعصاب تنها در ۴ بیمار (۱۰ درصد) مثبت بود. بیان سیتوپلاسمی ALDH1 در بافت تومورال همه بیماران مثبت بود. از نظر شدت (Intensity)، بیان ALDH1 در ۲۸ بیمار (۷۰ درصد) خفیف (Mild)، در ۱۱ بیمار (۲۷/۵ درصد) متوسط (Moderate) و در ۱ بیمار (۲/۵ درصد) شدید (Severe) بود. ALDH1 در نمونه بافتی غیرتومورال ۳۷ بیمار (۹۲/۵ درصد) مثبت و در ۳ بیمار (۷/۵ درصد) منفی گزارش شد. فراوانی مثبت شدن ALDH1 بافت تومورال و غیرتومورال اختلاف آماری معنی داری نداشت ($p=0/24$). در جدول شماره ۱، ارتباط بین شدت بیان و پارامترهای پاتولوژیک نمونه‌های تومورال نشان داده شده است. بیماران با در نظر گرفتن شدت بیان ALDH1 به دو گروه خفیف (۲۸

streptavidin-biotin amplified) بیوتین - استرپتاویدین (system) بود. آنتی بادی اولیه مورد استفاده پلی کولونال آنتی بادی خرگوش ضد ALDH1 (Biotechnology,) (Cambridge, ab50581 UK, CA) با رقت 1:200 جهت تشخیص از کیت تشخیصی Ultra Vision LP با سیستم تشخیصی anti-polyvalent HRP/DAB (catalog #TP-015-HD, Lab vision, USA) استفاده شد. در این سیستم دو معرف شامل biotinlated secondary anti-immunoglobulin که یک goat polyvalent anti-mouse IgG خالص بوده و قادر به اتصال به هر دو آنتی بادی‌های اولیه و آنزیم استرپتیدین-بیوتین است، مورد استفاده قرار گرفت. واکنش توسط واکنش دهنده substrate/chromogen Diaminobenzidine (DAB) انجام شد. سپس بیان ALDH1 در سلول‌های توموری مورد سنجش قرار گرفت و میزان آن توسط ۴ اسکور شامل: بیان زیر ۵ درصد (اسکور صفر)، ۵ تا ۲۰ درصد (اسکور ۱، سلول به رنگ قهوه‌ای روشن)، ۲۰ تا ۵۰ درصد (اسکور ۲، قهوه‌ای متوسط) و بالای ۵۰ درصد (اسکور ۳، قهوه‌ای پررنگ) مورد ارزیابی قرار گرفت. توزیع مارکر نیز به ۳ صورت discontinuous (کم تر از ۵۰ درصد)، ناحیه‌ای (Focal) و منتشر (Diffuse) بررسی شد. برای آنالیز آماری، میزان بیان در دو سطح خفیف (اسکور صفر و یک) و متوسط/شدید (اسکور ۲ و ۳) طبقه بندی شد.

تجزیه و تحلیل داده ها

بعد از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها توسط نرم افزار SPSS 18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای توصیف اطلاعات از شاخص‌های مرکزی و پراکنندگی استفاده شد و برای بررسی داده‌های کیفی از تست دقیق فیشر و نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان (CI) ۹۵ درصد و برای داده‌های کمی از t تست استفاده شد. برای همه تست‌ها $0/05 < p$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نفر) و متوسط تا شدید (۱۲ نفر) تقسیم شدند. از ۲۰ مرد حاضر در مطالعه شدت بیان ALDH1 در ۱۷ نفر (۸۵ درصد) خفیف و در ۳ نفر (۱۵ درصد) متوسط تا شدید بود. از ۲۰ زن حاضر در مطالعه نیز شدت بیان ALDH1 در ۱۱ نفر (۵۵ درصد) خفیف و در ۹ نفر (۴۵ درصد) متوسط تا شدید بود. شدت بیان ALDH1 در بیماران زن بالاتر و نزدیک به معنی داری بود ($P=0/08$). سن بیماران در گروه بیان خفیف ($56/3 \pm 10$ سال) کم تر از گروه بیان متوسط و شدید ($62/4 \pm 15/3$ سال) بود، اما این اختلاف معنی دار نبود ($P=0/14$). نوع آدنوکارسینوم، جایگاه تومور، مرحله T و N با شدت بیان ارتباطی نشان ندادند ($P > 0/05$). از نظر گرید بافت شناسی، ۷۵ درصد بیماران در مرحله تمایز خوب بیان خفیف ALDH1 داشتند. این میزان در تمایز متوسط ۵۰ درصد و در تمایز ضعیف ۰ درصد بود ($P=0/07$).

جدول شماره ۱: ارتباط بین شدت بیان و پارامترهای پاتولوژیک

شدت بیان متغیر	Mild	Moderate and Severe	سطح معنی داری
جنس			
مرد	۱۷	۳	$P=0.08$ (OR:4.63, 95%CI: 1.02-21.00)
زن	۱۱	۹	
نوع آدنوکارسینوم			
موسینوس	۴	۱	$P=1$ (OR:0.54, 95%CI: 0.05-5.46)
غیر موسینوس	۲۴	۱۱	
جایگاه تومور			
راست	۱۰	۴	$p=1$
چپ	۱۷	۸	
ترانس ورس	۱	۰	
مرحله T			
T1	۲	۰	$p=0/07$
T2	۱	۱	
T3	۲۵	۱۱	
مرحله N			
N0	۱۶	۷	$p=0/65$
N1	۷	۳	
N2	۲	۱	
N3	۰	۱	
تمایز			
خوب	۲۷	۹	$p=0/07$
متوسط	۱	۱	
ضعیف	۰	۲	

از نظر وضعیت توزیع (Distribution)؛ ALDH1 در نمونه تومورال ۳۶ بیمار (۹۰ درصد) discontinuous، در ۳ بیمار (۷/۵ درصد) ناحیه ای (Focal) و در ۱ بیمار (۲/۵ درصد) منتشر (Diffuse) بود. توزیع ALDH1 در ۳۳ بیمار

(۹۴/۲ درصد) مبتلا به آدنوکارسینوم غیر موسینوسی discontinuous، در ۱ بیمار (۲/۹ درصد) ناحیه ای و در ۱ بیمار (۲/۹ درصد) منتشر بود. از ۵ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم موسینوسی، توزیع ALDH1 در ۳ بیمار (۶۰ درصد) discontinuous و در ۲ بیمار (۴۰ درصد) ناحیه ای بود. توزیع discontinuous در آدنوکارسینوم غیر موسینوسی بیش تر بود ($p=0/06$). توزیع ALDH1 در هر ۲ بیمار (۱۰۰ درصد) مرحله T1 به صورت discontinuous بود. از ۲ بیمار مبتلا به مرحله T2، توزیع ALDH1 در ۱ بیمار (۵۰ درصد) discontinuous و در ۱ بیمار (۵۰ درصد) منتشر بود. همچنین از ۳۶ بیمار مبتلا به مرحله T3، توزیع ALDH1 در ۳۳ بیمار (۹۱/۷ درصد) discontinuous و در ۳ بیمار (۸/۳ درصد) ناحیه ای بود. بین توزیع ALDH1 و مرحله T یا N و جایگاه تومور ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد. ۹۴/۴ درصد بیماران در گروه تمایز خوب، توزیع discontinuous داشتند. این میزان در دو گروه دیگر تمایز ۵۰ درصد بود ($p=0/028$). در جدول شماره ۲، پارامترهای پاتولوژیک در مقایسه با توزیع بیان ALDH1 نشان داده شده است.

جدول شماره ۲: ارتباط بین توزیع بیان ALDH1 و پارامترهای

پاتولوژیک	Discontinuous	Focal	Diffuse	سطح معنی داری
جنس				
مرد	۱۹	۱	۰	۰/۶۱
زن	۱۷	۲	۱	
آدنوکارسینوم				
غیر موسینوسی	۳۳	۱	۱	۰/۰۶
موسینوسی	۳	۲	۰	
جایگاه تومور				
کولون صعودی	۱۳	۱	۰	۱
کولون نزولی	۲۲	۲	۱	
کولون ترانس ورس	۱	۰	۰	
تمایز				
خوب	۳۴	۲	۰	۰/۰۲۸
متوسط	۱	۰	۱	
ضعیف	۱	۱	۰	
مرحله T				
T1	۲	۰	۰	۰/۱۲
T2	۱	۰	۱	
T3	۳۳	۳	۰	
مرحله N				
N0	۲۲	۱	۰	۰/۱۳
N1	۸	۲	۰	
N2	۲	۰	۱	
N3	۱	۰	۰	

بحث

شیوع ۵ ساله سرطان‌های کولورکتال تا سال ۲۰۲۰، ۹۹۴۶۳ بیمار (۷۵۱۵۰-۱۳۴۷۴۴) خواهد بود که ۲/۰۳ برابر سال ۲۰۱۵ می‌باشد. در نتیجه شیوع این بیماری در ایران رو به افزایش است. تشخیص زودهنگام برای بقای بیماران مبتلا بسیار مهم می‌باشد و یافتن بیومارکرهای حساس و قابل اطمینان تشخیصی و پیش‌آگهی اهمیت ویژه‌ای دارد (۱۰). بر همین اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی بیان مارکر ALDH1 در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک این بیماری طراحی و اجرا شد.

در مطالعه حاضر سن بیش‌تر بیماران با بیان بیش‌تر ALDH1 همراه بود، اما این یافته غیر معنی‌دار بود. در بررسی Fitzgerald و همکاران ارتباط معنی‌داری بین بیان ALDH1 و سن مشاهده نشد (۱۱). در مطالعه PIYABI SARKAR بر نمونه‌های کارسینوم پستان نیز سن بیماران در دو گروه بیان ALDH1 مثبت و منفی اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. با این حال در مطالعه Holah و همکاران ارتباط آماری معناداری بین مثبت بودن ALDH1 اپیتلیالی و سن جوان‌تر وجود داشت (۵) که با نتایج مطالعه Goossens-Beumer و همکاران همخوانی داشت (۱۲). Ruixia Huang و همکاران نیز در نمونه‌های سرطان تخمدان ارتباطی بین سن و بیان ALDH1 نیافتند (۱۳).

Meguid و همکارانش دریافتند که سرطان‌های سمت راست روده بزرگ پیش‌آگهی بدتری از سرطان‌های کولون سمت چپ به علت تفاوت‌های ژنتیک، عوامل محیطی و مواجهه با مدفوع دارند (۱۴). در مطالعه Holah و همکاران ارتباط آماری معنی‌داری بین مثبت بودن ALDH1 اپیتلیالی و تومورهای سمت راست یافت شد و آن‌ها پیشنهاد کردند که ممکن است افزایش بیان ALDH1 در سمت راست نیز یکی از دلایل پیش‌آگهی ضعیف‌تر تومورهای این سمت باشد (۶). این در حالی است که در مطالعه حاضر، شدت بیان و الگوی

توزیع ALDH1 ارتباط آماری معناداری با سمت کولون درگیر نداشت.

در مطالعه حاضر، شدت بیان ALDH1 ارتباط معناداری با درگیری غدد لنفاوی نداشت. در مطالعات Hou (۱۵)، Chen (۷) و Hessman و همکاران (۱۶)، بین درگیری لنفاوی و بیان ALDH1 ارتباط مشاهده شد. با این حال، Zhou و همکارانش طی مطالعه خود نشان دادند که هیچ ارتباط معنی‌داری بین درگیری لنفاوی و بیان ALDH1 وجود ندارد (۱۷).

یافته بررسی Holah در این زمینه جالب توجه است. آن‌ها بین بیان/عدم بیان ALDH1 و مثبت شدن/نشدن گره‌های لنفاوی ارتباط معنی‌داری یافتند، اما با طبقه‌بندی N0-N1-N2 ارتباط معنی‌دار نبود. نتایج دیگری از این مطالعه که در راستا با بررسی حاضر بود، شامل عدم ارتباط بین بیان ALDH1 و پارامترهای پاتولوژیک شامل مرحله T، تمایز و نوع آدنوکارسینوم بودند. Hosni و همکاران نیز مطالعه‌ی مشابهی بر نمونه‌های سرطان پستان انجام دادند و هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری میان یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک از جمله درگیری لنفاوی، تمایز بافت‌شناسی، نوع کارسینوم و سایر آن نیافتند (۱۸).

در یک مطالعه آزمایشگاهی بر سل‌لاین‌های سرطان کولون نشان داده شد که بیش از ۹۲ درصد از اسفروئیدها، بیان‌کننده CD44 EpCAM بودند (مارکرهای سلول بنیادی تومور)، در حالی که سلول‌های والد فقط ۳۸ درصد از بیومارکرهای CD44/EpCAM را بیان می‌کردند ($p < 0/001$). نکته قابل توجه این است که فعالیت ALDH1 در سلول‌های والد نسبت به سلول‌های اسفروئید حدود ۲ برابر بود ($P < 0/05$). لذا این بررسی نشان داد که هر چه سلول‌ها میزان ALDH1 کم‌تری بیان کنند، توانایی تومورزایی بیش‌تری دارند (۱۹).

در نهایت به نظر می‌رسد برآیند مطالعات در مورد نقش ALDH1 به عنوان یک مارکر سلول بنیادی تومور در بدخیمی‌های کولورکتال همچنین ارتباط آن با

مجاور سالم ممکن است تحت تاثیر تومور قرار بگیرد (۲۰). لذا پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی حجم نمونه بیش تر و نمونه های نرمال یا پیش سرطانی کولون نیز در بررسی گنجانده شود.

سپاسگزاری

این مقاله بخشی از پایان نامه دستیاری داخلی دکتر فاطمه نژادی کلاریجانی بوده که بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات فناوری سپاسگزاری می شود.

ویژگی های کلینیکوپاتولوژیک بیماری هنوز مورد بحث است؛ با این حال بیان این مارکر در زنان بررسی حاضر بیش تر بود و نیازمند مطالعات تکمیلی است.

این مطالعه محدودیت هایی دارد که به شرح زیر عنوان می شوند، تعداد نمونه و به تبع آن زیر گروه های مختلف پاتولوژیک محدود بوده و می تواند بر نتیجه تاثیر بگذارد. از بافت مجاور و به ظاهر سالم تومور به عنوان بافت کنترل استفاده شد. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد ترانسکرپتوم و بیان ژن و پروتئین بافت

References

1. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med* 2016; 32(3): 158-164.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-E386.
3. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7): 730-737.
4. Kim IG, Lee JH, Kim SY, Kim JY, Cho EW. Fibulin-3 negatively regulates ALDH1 via c-MET suppression and increases gamma-radiation-induced sensitivity in some pancreatic cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 454(3): 369-375.
5. Zhao W, Zang C, Zhang T, Li J, Liu R, Feng F, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic value of the cancer stem cell marker ALDH1 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 1821-1831.
6. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1(5): 555-567.
7. Nasrollahzadeh Sabet M, Roudi R, Ebrahimi M, Kochaksarayi AS, Rajabi Fomeshi M, Majd Z. Evaluating the expression of putative stem cell markers ALDH1 and CD133 in melanoma celllines A375 and D10. *RJMS* 2015; 22(133): 8-15.
8. Holah NS, Aiad HA, Asaad NY, Elkhoully EA, Lasheen AG. Evaluation of the Role of ALDH1 as Cancer Stem Cell Marker in Colorectal Carcinoma: An Immunohistochemical Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(1): Ec17-ec23.
9. Fitzgerald TL, Partis WJ, Starr S, Sigounas G. Association of increased levels of stem cell marker ALDH1 with overall survival in metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: e14635.
10. Sarkar P, Basu K, Sarkar P, Chatterjee U, Mukhopadhyay M, Choudhuri MK, et al. Correlations of aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) expression with traditional prognostic parameters and different molecular subtypes of breast carcinoma. *Clujul Med* 2018; 91(2): 181-187.

11. Goossens-Beumer IJ, Zeestraten ECM, Benard A, Christen T, Reimers MS, Keijzer R, et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2935-2944.
12. Huang R, Li X, Holm R, Trope CG, Nesland JM, Suo Z. The expression of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) in ovarian carcinomas and its clinicopathological associations: a retrospective study. *BMC Cancer* 2015; 15(1): 502.
13. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2388-22394.
14. Hou Y, Liu YY, Zhao XK. Expression of aldehyde dehydrogenase 1 in colon cancer. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6(7): 574-577.
15. Chen J, Xia Q, Jiang B, Chang W, Yuan W, Ma Z, et al. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(12): e0145164.
16. Hessman CJ, Bubbers EJ, Billingsley KG, Herzig DO, Wong MH. Loss of expression of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 correlates with advanced-stage colorectal cancer. *Am J Surg* 2012; 203(5): 649-653.
17. Zhou F, Mu YD, Liang J, Liu ZX, Chen HS, Zhang JF. Expression and prognostic value of tumor stem cell markers ALDH1 and CD133 in colorectal carcinoma. *Oncol Lett* 2014; 7(2): 507-512.
18. Hosni HN, Daoud SA, Bassam AM. Immunohistochemical study of stem cell marker ALDH1 and BRCA1 in breast cancer. *Academic Journal of Cancer Research* 2014; 7(1): 01-07.
19. Khorrami S, Zavarani Hosseini A, Mowla SJ, Malekzadeh R. Verification of ALDH Activity as a Biomarker in Colon Cancer Stem Cells-Derived HT-29 Cell Line. *Iran J Cancer Prev* 2015; 8(5): e3446.
20. Aran D, Camarda R, Odegaard J, Paik H, Oskotsky B, Krings G, et al. Comprehensive analysis of normal adjacent to tumor transcriptomes. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1077.