

Derleme/Review

Meme kanserinde sirküle tümör hücreleri: prognostik ve prediktif biyobelirteç olarak potansiyelleri

Circulating tumor cells in breast cancer: their potential as prognostic and predictive biomarkers

 Hacer Ađar,  Gamze Güney Eskiler*

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye

Öz

Meme kanseri kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelen heterojen bir kanser türüdür. Günümüzde, klinikte erken tanı ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere rağmen, metastaz kanser hastalarının prognozunu büyük oranda etkilemektedir. Bu kapsamda metastaz gelişiminde ve tümörün agresif yapısı ile ilişkili olarak sirküle tümör hücreleri (CTC), likit biyopsi temelli analizlerle erken tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde dikkat çekmektedir. CTC'ler tümör dokusundan ayrılarak kan dolaşımı ile farklı dokulara lokalize olma potansiyeline sahip hücrelerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda CTC'lerin metastaz sürecindeki itici güç rolü ortaya konmuş ve başta meme kanseri olmak üzere farklı kanser tiplerinde önemine yönelik gerçekleştirilen çalışmalar hız kazanmıştır. Bu bağlamda mevcut derlemede CTC'lerin biyolojisi ile birlikte meme kanserinde yenilikçi bir biyobelirteç olarak prognostik ve prediktif rolleri değerlendirilmiştir. Bununla birlikte CTC'lerin klinikteki kullanımındaki sınırlılıklar ve gelecek perspektifleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, sirküle tümör hücreleri (CTC), prognoz

Abstract

Breast cancer is a heterogeneous type of cancer that remains a leading cause of cancer-related mortality among women. Despite advances in early diagnosis and targeted treatment approaches in clinical practice today, metastasis significantly affects the prognosis of cancer patients. In this context, circulating tumor cells (CTCs), which are associated with metastasis and the aggressive nature of the tumor, are attracting attention for early diagnosis and treatment response evaluation via liquid biopsy-based analyses. CTCs are cells that separate from primary tumor tissue and have the potential to localize in different tissues via the bloodstream. Studies conducted in recent years have revealed the role of CTCs as a driving force behind metastasis, and research on their clinical significance in different cancer types, particularly breast cancer, has gained momentum. In this context, this review evaluates the biology of CTCs and their prognostic and predictive roles as an innovative biomarker in breast cancer. Furthermore, the limitations and future perspectives of CTCs in clinical use are discussed.

Keywords: breast cancer, circulating tumor cells (CTC), prognosis

Sorumlu Yazar*: Dr. Gamze Güney Eskiler. Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

E-mail: gamzeguney@sakarya.edu.tr

Doi: 10.62351/gmhs.2026.0018

ORCID: 0000-0002-2088-9914

Gönderim: 04.04.2025 kabul: 12.05.2026

Giriş

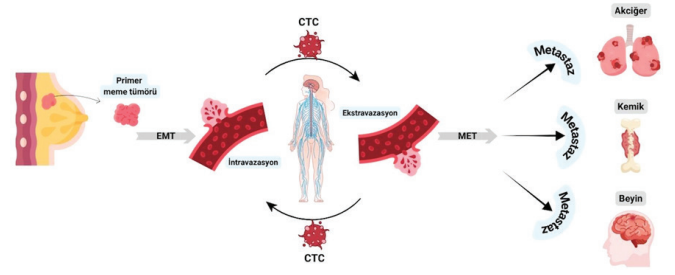
Meme kanseri tüm kanser vakalarının yaklaşık %12'sini oluşturan ve kadınlarda önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmakla birlikte, dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen malign kanser tipidir. Bununla birlikte meme kanseri hem histolojik hem moleküler olarak heterojen yapıya sahiptir. Bu heterojenite değişken risk faktörleri, tedavi yanıtları ve buna bağlı farklılık gösteren prognoz ile ilişkilidir (1,2). Klinik gözlemler, lenf nodu tutulumu bulunan meme kanseri hastalarının yaklaşık %30'unda metastaz geliştiğini göstermektedir. Buna karşın lenf nodu tutulumu olup lokal tedavi olan hastaların yaklaşık %50'sinde iyileşme sağlanabilmektedir (3). Klinik bulgular meme kanserinde tümör gelişimi ve metastazın hastalığın erken evrelerinde başlayabileceğini ancak erken teşhisin güç olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde halen meme kanseri progresyonunu güvenilir bir şekilde evreleyerek tedavi yanıtının takibine imkan veren standart bir yöntem bulunmamaktadır (4,5).

Sirküle tümör hücreleri (Circulating tumor cell-CTC), primer veya metastatik tümörlerden ayrılarak dolaşım sistemi aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine taşınabilen hücrelerdir (4,6). CTC'ler ilk olarak 1869 yılında Avustralyalı araştırmacı Thomas Ashworth tarafından metastatik tümörlü bir hastanın kanında primer tümör ile benzer özellikte malign hücre grubu olarak keşfedilmiştir. Keşfinin ardından, Nowell (1976) CTC'leri 'primer ya da metastatik tümörlerden köken alan ve kan dolaşım sistemine nüfuz etme yeteneğine sahip kanser hücreleri' olarak tanımlamıştır (7,8). Günümüzde ise CTC'ler likit biyopsi analizleri içerisinde yer almakta olup, erken tanı, tümörün karakteristik özelliklerine dair bilgi edinilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem arz etmektedir (9).

Bu derlemede, CTC'lerin biyolojik özellikleri ve metastaz sürecindeki rolü, CTC izolasyon ve tanımlama teknikleri, meme kanserinde CTC'lerin prognostik ve prediktif rolünün yanı sıra klinikteki kullanımında sınırlılıklar ve gelecek perspektifleri tartışılmıştır.

CTC'lerin biyolojik özellikleri ve metastaz sürecindeki rolü

CTC, primer tümör dokudan veya metastatik lezyonlardan ayrılarak kan dolaşım ya da lenfatik sistem aracılığıyla vücutta taşınan hücreler olarak tanımlanmaktadır (4,6). CTC'ler köken aldıkları tümörün fenotipik ve genetik özelliklerini taşımakla birlikte, kan/lenf dolaşımı içerisinde kümeleşebilir ve farklı dokulara göç edebilir. Bu özellik CTC'lerin köken aldıkları dokudan ayrılıp epitel-mezenkimal geçiş (EMT) mekanizması ile mezenkimal fenotip özelliği kazanması ile ilişkilidir. CTC'ler söz konusu fenotip sayesinde invazyon ve dolaşımda hayatta kalma kapasitelerini arttırarak metastaz gelişmesinde önemli rol almaktadır (6,8) (Şekil 1.).



Şekil 1. Meme kanserinde CTC'lerin metastaz sürecindeki rolü (Created with canva.com).

EMT ve intravazasyon

CTC'ler hücre dışı matrikste hareket halinde bulunarak intravazasyon/ekstravazasyon süreçlerinde bazal membran ve endotel tabakaya nüfuz edebilir. Bu hareketlilik hücre morfolojisinin ve iskeletin yeniden düzenlenmesini gerektirmektedir. CTC'lerin dolaşıma geçiş mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak tümör mikroçevresinde anjiyogenez sürecinde endotel hücreleri arasında sızıntı bölgeleri meydana gelmektedir. Tümörün büyümesi ile dışa doğru itilen tek ya da kümelenmiş hücreler bu sızıntı bölgelere rastgele nüfuz edebileceği gibi, kolektif göç mekanizması ile de dolaşıma geçebilir. Kolektif göç sırasında hücreler adezyon bağlantılarının zayıflaması, stabil hücre-hücre bağlantıları ve çok hücreli koordinasyon gerekmektedir (10,11). Rastgele dolaşıma geçen hücrelerin primer tümör fenotipini koruma potansiyeli yüksek olduğundan epitelial hücre adezyon molekülü (EpCAM) gibi belirteçler taşımaktadır. Buna karşın kolektif göç ile mezenkimal fenotip sergileyen hücreler plastisite göstermesinden dolayı vimentin ve N-kaderin gibi mezenkimal belirteçler taşımaktadır (8,12). Meme kanseri hastalarında tanımlanan CTC'lerde mezenkimal fenotip tanımlanırken, CTC kümelerinin ise kısmi EMT süreci geçirerek hücre-hücre bağlantılarını koruduğu ortaya konmuştur (13).

Dolaşımda sağ kalım

CTC'ler kan dolaşımına geçtikten sonra çeşitli zorluklar ile karşı karşıya kalmaktadır. Bunların başında kan akışının yarattığı kuvvetler CTC'lerin dolaşımdaki sayısını önemli düzeyde azaltmaktadır. Ancak EMT ile mezenkimal fenotipe sahip CTC'ler, epitel hücrelerine kıyasla bu mekanik strese karşı dirençlidir (10,11). Ayrıca CTC'ler dolaşımda hücre-matriks bağlantısı kaybıyla tetiklenen özel bir apoptoz türü olan anoikisten, kaspaz ilişkili apoptozu baskılayan aktif tropomiyozin ilişkili kinaz B (TrkB) aracılı kaçarak hayatta kalabilmektedir (14). Bununla birlikte CTC'ler kan dolaşımında bağışıklık sistemi saldırılarına maruz kalmaktadır. CTC'ler makrofaj ve dendritik hücre kaynaklı immün saldırılardan korunmak için, CD47 ekspresyonunu regüle etmektedir (15). Dolayısıyla CTC'lerin dolaşımdaki sağ

kalımı mekanik streslere direnç, anoikise karşı adaptasyon ve bağışıklık yanıtından kaçış gibi mekanizmaların eş zamanlı gerçekleşmesi ile mümkün olmaktadır.

MET ve ekstrasvazasyon

Kan dolaşımındaki CTC'ler çeşitli fiziksel ve immünolojik engelleri aşip uzak bir mikroçevreye ulaştıklarında ekstrasvazasyon sürecini başlatabilir, metastatik lezyonlar oluşturabilir veya dormansi (uyku) durumuna geçebilirler. Ekstrasvazasyon, dolaşımdaki CTC'lerin küçük kapillerlerde yavaşlaması, endoteliuma tutunması ve sonrasında endotel tabakasını geçerek transendotelial göç gerçekleştirmesiyle başlamaktadır. Kapillerde bulunan bu bölgelere 'CTC yerleşim bölgeleri' denilmektedir. Ekstrasvazasyonda CTC'ler farklı dokulara nüfuz etmek ve kolonize olmak için mezenkimal-epitelial geçiş (MET) süreci geçirmektedir. MET, CTC'lerin epitel özelliklerini yeniden kazanmasına imkan sağlayarak CTC'lerin kolonizasyonunu, tümör progresyonunu ve metastazı desteklemesine neden olmaktadır (11,16).

CTC İzolasyonu ve Tanımlama Teknikleri

CTC'ler primer tümörün özelliklerini taşımasından dolayı hastalığın seyri, tedavi yanıtı ve metastatik süreçlerin izlenmesinde klinik olarak önemli biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle CTC'lerin yüksek doğrulukta izolasyonu ve karakterizasyonu kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde büyük öneme sahiptir (6,17). CTC'lerin periferik kanda oldukça düşük oranda (1-100 hücre/ 10 ml) bulunması sebebiyle CTC izolasyonu için yüksek hassasiyet ve afinite gösteren yaklaşımlar geliştirilmiştir. Mevcut izolasyon tekniklerinin çoğu CTC zenginleştirilmesi ve CTC karakterizasyonu olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. Son yıllarda bu alanda ilerleyen teknoloji sayesinde CTC'lerin sadece sayısal olarak değil moleküler düzeyde karakterizasyonu mümkün hale gelmiştir (18). Bu teknolojiler genel olarak antijen-bağımlı ve antijen-bağımsız seçim yöntemleri olarak sınıflandırılmaktadır. Antijen-bağımlı (immünoafinite) seçim yöntemleri CTC'lerin yüzeyinde yüksek seviyede ifade edilen antijenleri hedef alarak pozitif seçim ya da negatif-seçim prensibine dayanmaktadır. EpCAM, solid tümörlerin %80'inde ifade edilen ancak periferik kan hücrelerinde bulunmayan transmembran bir glikoproteindir. Bu nedenle EpCAM, CTC izolasyonunda pozitif seçim prensibine dayalı yöntemlerde en yaygın kullanılan yüzey belirteçlerinden biridir. Bunun yanında CD45, en yaygın lökosit belirteçlerinden biri olmakla birlikte CTC izolasyonunda negatif seçim prensibine dayalı yöntemlerde kullanılmaktadır. FDA tarafından onaylı tek sistem olan CellSearch sistemi, EpCAM antikoru ile kaplı manyetik nanopartiküllerden oluşan bir sıvı (Ferrofluid)

aracılığıyla pozitif-seçim ile hematopoetik hücreleri ayırmak için CD45 temelli negatif seçimi birlikte kullanarak CTC izolasyonunu gerçekleştiren bir platformdur. Bu bağlamda EpCAM+/CD45- ve çekirdek bütünlüğü korunmuş hücreler CTC olarak tanımlanmaktadır. Antijen-bağımsız seçim yöntemlerinde ise CTC'lerin boyut, elektriksel yük ve yoğunluk gibi fiziksel ya da fonksiyonel özelliklerinden yararlanılarak CTC izolasyonu gerçekleştirilmektedir. Bu yaklaşım özellikle EMT sürecinde EpCAM gibi yüzey belirteçleri ifade etmeyen ya da düşük seviyede ifade eden CTC'lerin yakalanmasına olanak sağlamaktadır. Böylece antijen-bağımlı izolasyon yöntemleri izolasyonu zor olan ve heterojen CTC alt tiplerinin tespit edilmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte mikroakışkan cihazlar (CTC-iChip, GED), manyetik boncuklar (MACS) ve multimodal yaklaşımlar (IsoFLux, Cytel system) antijene bağlı CTC seçim yöntemlerini görüntüleme ve floresan işaretleme ile birleştirerek duyarlılığı arttırmaktadır (11,19,20,21).

Meme Kanserinde CTC'lerin Prognostik ve Prediktif Rolü

Meme kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen kanser tipi olmasının yanında özellikle akciğer, kemik ve beyin dokularına erken metastaz yapma eğilimi sebebiyle yüksek mortalite ile karakterize edilmektedir. Son 20 yıl içerisinde meme kanserinde CTC'lerin önemine dair yapılan çalışmalar ivme kazanmış ve ardından akciğer, prostat ve kolorektal gibi farklı kanser tiplerinde de klinik önemi ortaya konmuştur. Meme kanserinde CTC'lerin prognostik ve prediktif rolleri hem klinik araştırmalar hem de meta-analizler ile doğrulanmıştır. Bu kapsamda CellSearch sistemi ile CTC analizlerinde ≥ 5 CTC/ 7.5 mL kan değerinde bir CTC pozitifliği cut-off değeri olarak belirtilmektedir. Ayrıca, CTC pozitifliği gösteren hastaların CTC negatif hastalara kıyasla daha kısa progresyonsuz ve genel sağkalım gösterdiği belirlenmiştir (22,23). Bunun yanı sıra meme kanseri hastalarında kemoterapi öncesi ve sonrası gerçekleştirilen CTC araştırmalarında, birinci basamak tedavi seçimi ve tedaviye dirençli hasta gruplarının tanımlanmasında CTC'lerin prediktif önemi ortaya konmuştur (20, 22, 23). Ayrıca, meme kanseri alt tipinin belirlenmesi, hedefe yönelik tedavi seçimi ve direnç mekanizmalarının aydınlatılmasında farklı biyobelirteç ekspresyonlarının da CTC yüzeylerinde değerlendirilmesi de mümkündür (24-26). Bu kapsamda insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-30'unda görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Klinikte HER2-pozitif hastalar, trastuzumab, pertuzumab, lapatinib ve T-DM1 gibi HER2-hedefli ajanlara yanıt vermektedir. Bu bağlamda CTC'lerde HER2 ekspresyonunun değerlendirilmesi tedavi seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından öneme

sahiptir. HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında yürütülen bir çalışmada CTC'lerdeki HER2 ekspresyonunun anti-HER2 tedaviye yanıtı öngörmede güçlü bir biyobelirteç olabileceği ortaya konmuştur (24). Bir başka biyobelirteç olarak özellikle ileri evre kanserlerde programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) immün kontrol noktası düzenleyicisi olarak terapötik bir öneme sahiptir. Bu kapsamda Mazel ve ark. (2015) hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif meme kanseri hastalarında bulunan CTC'lerde PD-L1 ekspresyonunun varlığı ilk kez göstermiştir. CellSearch® sistemi kullanılarak belirlenen 16 hastanın 11'inde (%68,8) PD-L1 pozitif CTC'ler tespit edilmiştir. Bu çalışma CTC/PD-L1 testinin gelecekteki klinik çalışmalarda immünoterapiye yanıtın izlenmesi ve hasta gruplarının sınıflandırılması için kullanılabileceğini ortaya koymuştur (25). Devam eden çalışmalarda metastatik meme kanserli hastalarda CTC'lerin %68,8'inde PD-L1 pozitifliği saptanmış ve PD-L1'in CTC'lerde immün kaçış mekanizmasını yansıtan önemli bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Ek olarak tedavi gören metastatik kolorektal (n=62) ve prostat kanseri (n=30) hastalarında CTC'lerde PD-L1'in membran, sitoplazma ve çekirdek (nPD-L1) lokalizasyonlarındaki ekspresyonu değerlendirilmiştir. CTC sayısının hastaların progresyonsuz veya genel sağkalımıyla anlamlı bir ilişki göstermediği, buna karşın CTC'lerde nükleer PD-L1 (nPD-L1) düşük sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (26). Bu çalışmaların yanı sıra meme kanseri hastalarında CTC temelli gerçekleştirilen bazı klinik çalışmalara ait detaylar Tablo 1-2'de özetlenmiştir.

CTC'lerin Klinikteki Kullanım Sınırlılıkları ve Gelecek Perspektifleri

CTC'ler kanser hastalarında erken tanı, tedavi yanıtının takibi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç

potansiyeli taşımaktadır. Buna rağmen CTC'lerin klinikteki kullanım yaygınlığı, tümör dokusunun heterojenliği, EMT'ye bağlı değişken fenotip, metodolojik yetersizlikler ve yüksek maliyet gibi faktörler sebebiyle halen kısıtlıdır. CTC izolasyonu için kullanılan yöntemler hem yaklaşım hem de teknika açısından farklılık göstermektedir. Ayrıca, FDA tarafından onaylanan tek sistem CellSearch sistemidir. Bu durum elde edilen bulguların kıyaslanabilirliğini ve standardizasyonunu olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte CTC'ler kan dolaşımında kısa süre canlı kalmakta ve EMT-MET süreçlerinde değişken yüzey belirteçleri ifade etmektedir. Dolayısıyla özellikle antijen-bağımlı izolasyon teknikleri her ne kadar hassasiyeti arttırsa da bu durum verimliliği etkilemektedir.

CTC analizleri kansere yönelik kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında büyük önem taşımaktadır. CTC'lerin yüzeyinde bulunan spesifik biyobelirteçler, köken aldıkları tümör dokusu ve kanser alt tipini temsil etmektedir. Gelişen karakterizasyon teknikleri ile tanımlanacak olan belirteçler erken tanı, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve tümörün metastatik potansiyelini ön görülmesinde önem taşımaktadır.

Sonuç

CTC analizlerinin klinikte güvenilir ve standart bir yöntem olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı ve büyük ölçekli prospektif araştırmalar ile meme kanseri başta olmak üzere farklı kanser tiplerinde CTC sayısı ve yüzey biyobelirteçlerinin tanımlanması ve NCCN kullanım kılavuzunda yer alması gerekmektedir. Gelecekte CTC'lerin klinik kullanıma entegrasyonuna yönelik izolasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve standardize protokollerin oluşturulmasıyla birlikte mevcut sınırlamaların önüne geçilebilir.

Tablo 1. Meme kanseri hastalarında CTC'lerin prognostik ve prediktif rolüne yönelik gerçekleştirilen klinik çalışmalar.

Referans	Hasta sayısı (n)	CTC analiz yöntemi	CTC pozitifliği	Klinik bulgu
Masuda ve ark. (20)	164	İmmünmanyetik nanobead (IMNs)	> 19 CTC/ 7.5 mL kan/ 7.5 mL kan	Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında saptanan CTC pozitifliğinin, meme kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik belirteç potansiyeli ortaya konmuştur.
Cristofanilli ve ark. (27)	2436	CellSearch	≥ 5 CTC (agresif), <5 CTC (indolent)/ 7.5 mL kan	Meme kanserinde moleküler alt tiplere (HR+, HER2+, TNMK) bakmaksızın indolent grup- 36,3 ay, agresif gruba-16 ay kıyasla daha uzun OS oranı göstermiştir. CTC sayısının prognostik bir belirteç olarak güvenilirliği değerlendirilmiştir.
Larsson ve ark. (28)	156	CellSearch	≥ 5 CTC/ 7.5 mL kan	Metastatik meme kanseri hastalarında CTC pozitifliği ve CTC kümeleri, daha uzun PFS ve OS ile ilişkilendirilmiştir.
Liu ve ark. (29)	102	Peptid-tabanlı nanomanyetik CTC izolasyon sistemi (Pep@MNPs)	>2 CTC/2 mL kan	Metastatik meme kanseri hastalarında tedavi öncesi CTC pozitifliği %69,6 olarak tespit edilmiştir. Başlangıçta >2 CTC/2 mL olan hastalar, tüm gruplar arasında en uzun PFS'ye (18.2 ay) sahiptir. Ayrıca tedavi öncesi CTC pozitifliği ile karaciğer metastaz pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (p=0.010)

Kısaltmalar: CTC, Sirküle tümör hücresi; PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım

Tablo 2. Meme kanseri hastalarında CTC'lerde yenilikçi biyobelirteçlere dair klinik çalışmalar.

Referans	Hasta sayısı (n)	Moleküler alt tip	Biyobelirteç	Klinik bulgu
Liu ve ark. (24)	60	HER2-pozitif metastatik meme kanseri	HER2	Hastaların %45'inde CTC saptanmış olup, bu hastaların PFS'si CTC negatif olanlara kıyasla anlamlı şekilde daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca anti-HER2 tedavi alan hastalarda CTC HER2 pozitif olanların PFS'si anlamlı biçimde daha uzun bulunmuştur (8.8 ay vs 2.5 ay; P=0.002). CTC HER2 pozitif hastalarda anti-HER2 tedavi almak PFS'yi anlamlı şekilde uzatmıştır (8.8 ay vs. 1.5 ay, P = 0.001).
Mazael ve ark. (25)	16	Hormon reseptör (HR)-pozitif ve HER2 negatif metastatik meme kanseri	PD-L1	Çalışma CTC'lerde PD-L1 ekspresyon varlığını ilk defa gösterir nitelikte olup, PD-L1 pozitif CTC'lerin immünoterapide uygun hasta seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesi için potansiyeli ortaya konmuştur.
Abreu ve ark. (30)	32	Triple negatif meme kanseri (TNMK)	Androjen reseptörü (AR), CD49F, TIMP1	Çalışma, CTC'lerde yüksek seviyede AR ifadesini ilk kez belirlenmekle birlikte AR, CD49F ve TIMP1 genlerinin yüksek ekspresyon seviyesi ile CTC sayısı ve tümör agresifliği arasında ilişki olabileceğini tespit edilmiştir.
Guan ve ark. (31)	53	Metastatik meme kanseri	Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2)	Hastaların %94,2'sinde CTC saptanmış ve CTC'lerin çoklu mRNA in situ analizi ile MRP2-pozitif CTC'lerin EMT sürecindeki rolü aydınlatılmıştır. Bununla birlikte EMT derecesi ile MRP2 (+) CTC'lerin derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (R = 0.283, P = 0.042).

Kısaltmalar: CTC, Sirküle tümör hücresi; PFS, progresyonsuz sağkalm; OS, genel sağkalm

Maddi Destek

Bu çalışma ile ilgili hiçbir kurum, kuruluş veya kişiden maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Çalışmanın tasarlanması, veri toplanması, analizi, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarların Katkısı

GGE, HA: Fikir/Kavram, HA: Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, GGE. Eleştirel inceleme

Kaynaklar

- Martelotto LG, Ng CK, Piscuoglio S, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 210.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Safari E, Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol* 2020; 84: 106535.
- Williams SC. Circulating tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4861.
- Ramos-Medina R, López-Tarruella S, Del Monte-Millán M, Massarrah T, Martín M. Technical Challenges for CTC Implementation in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4619.
- Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204.
- Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-7.
- Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene* 2016; 35: 1216-24.
- Zhang P, Zhou H, Lu K, Wang Y, Feng T. Circulating tumor cells in the clinical cancer diagnosis. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 279-82.
- Mitchell MJ, King MR. Computational and experimental models of cancer cell response to fluid shear stress. *Front Oncol* 2013; 3: 44.
- Joosse SA, Gorges TM, Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1-11.
- Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: a window into cancer biology and metastasis. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20: 96-9.
- 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.

14. Douma S, Van Laar T, Zevenhoven J, Meuwissen R, Van Garderen E, Peeper DS. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature* 2004; 430: 1034-9.
15. Uppal A, Wightman SC, Ganai S, Weichselbaum RR, An G. Investigation of the essential role of platelet-tumor cell interactions in metastasis progression using an agent-based model. *Theor Biol Med Model* 2014; 11: 17.
16. Bednarz-Knoll N, Alix-Panabières C, Pantel K. Plasticity of disseminating cancer cells in patients with epithelial malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31: 673-87.
17. Cortés-Hernández LE, Eslami-S Z, Pantel K, Alix-Panabières C. Molecular and Functional Characterization of Circulating Tumor Cells: From Discovery to Clinical Application. *Clin Chem* 2020; 66: 97-104.
18. Ju S, Chen C, Zhang J, Xu L, Zhang X, Li Z et al. Detection of circulating tumor cells: opportunities and challenges. *Biomark Res* 2022; 10: 58.
19. Ring A, Nguyen-Sträuli BD, Wicki A, Aceto N. Biology, vulnerabilities and clinical applications of circulating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2023; 23: 95-111.
20. Masuda T, Hayashi N, Iguchi T, Ito S, Eguchi H, Mimori K. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer. *Mol Oncol* 2016; 10: 408-17.
21. Khoo BL, Grecni G, Jing T, Lim YB, Lee SC, Thiery JP et al. Liquid biopsy and therapeutic response: Circulating tumor cell cultures for evaluation of anticancer treatment. *Sci Adv* 2016; 2: e1600274.
22. Fabisiewicz A, Szostakowska-Rodzons M, Zaczek AJ, Grzybowska EA. Circulating Tumor Cells in Early and Advanced Breast Cancer; Biology and Prognostic Value. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1671.
23. Reduzzi C, Di Cosimo S, Gerratana L, Motta R, Martinetti A, Vingiani A et al. Circulating tumor cell clusters are frequently detected in women with early-stage breast cancer. *Cancers* 2021; 13: 2356.
24. Liu Y, Liu Q, Wang T, Bian L, Zhang S, Hu H, Li S, Hu Z, Wu S, Liu B, Jiang Z. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker. *BMC Cancer* 2013; 13: 202.
25. Mazel M, Jacot W, Pantel K, Bartkowiak K, Topart D, Cayrefourcq L et al. Frequent expression of PD-L1 on circulating breast cancer cells. *Mol Oncol* 2015; 9: 1773-82.
26. Satelli A, Batth IS, Brownlee Z, Rojas C, Meng QH, Kopetz S, Li S. Potential role of nuclear PD-L1 expression in cell-surface vimentin positive circulating tumor cells as a prognostic marker in cancer patients. *Sci Rep* 2016; 6: 28910.
27. Cristofanilli M, Pierga JY, Reuben J, Rademaker A, Davis AA, Peeters DJ et al. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134: 39-45.
28. Larsson AM, Jansson S, Bendahl PO, Levin Tykjaer Jørgensen C, Loman N, Graffman C, Lundgren L, Aaltonen K, Rydén L. Longitudinal enumeration and cluster evaluation of circulating tumor cells improve prognostication for patients with newly diagnosed metastatic breast cancer in a prospective observational trial. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 48.
29. Liu XR, Shao B, Peng JX, Li HP, Yang YL, Kong WY et al. Identification of high independent prognostic value of nanotechnology based circulating tumor cell enumeration in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Breast* 2017; 32: 119-25.
30. Abreu M, Cabezas-Sainz P, Pereira-Veiga T, Falo C, Abalo A, Morilla I et al. Looking for a better characterization of triple-negative breast cancer by means of circulating tumor cells. *J Clin Med* 2020; 9: 353.
31. Guan J, Li F, Zhou W. Expression patterns of MRP2 in circulating tumor cells of breast cancer: a single-institution study. *Front Oncol* 2025; 15: 1648842.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).