

循环肿瘤细胞在进展期胃癌中的研究进展

李君敬¹, 于鹏杰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤外科胃肠外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月20日; 发布日期: 2023年4月27日

摘要

胃癌(GC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 指导GC的个性化治疗是研究的重点。临床上用于肿瘤复发监测的主要手段是肿瘤标志物检查和影像学检查。肿瘤标志物检查不具有特异性, 而影像学检查的主要问题在于时间滞后, 当CT检查提示异常时, 通常意味着复发、转移已达到一定严重程度了。而循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cell, CTC)可以确定肿瘤的动态变化。作为一种无创的辅助诊断方法, CTC可以提供有关疾病进展的诊断和预后信息。本文主要描述了CTC在GC的发生、发展和治疗效果中的应用价值。

关键词

CTC, 循环肿瘤细胞, 胃癌, 研究进展

Research Progress of Circulating Tumor Cells in Advanced Gastric Cancer

Junjing Li¹, Pengjie Yu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Tumor Surgery, Gastrointestinal Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 20th, 2023; published: Apr. 27th, 2023

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract, and guiding the personalized treatment of gastric cancer is the focus of research. The main means used clinically for tumor recurrence monitoring are tumor marker examination and imaging examination. Tumor markers are not specific, and the main problem with imaging is time lag, and when CT

*通讯作者。

shows abnormalities, it usually means that recurrence and metastasis have reached a certain severity. Circulating tumor cells (CTCs) can determine the dynamics of tumors. As a non-invasive auxiliary diagnostic method, CTC can provide diagnostic and prognostic information about disease progression. CTC includes circulating tumor cells, circulating tumor DNA, circulating tumor RNA and cytokines. This article mainly describes the classification of CTC and its application value in the occurrence, development and treatment effect of GC.

Keywords

CTC, Circulating Tumor Cells, Gastric Cancer, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(GC)是最常见的恶性肿瘤之一。在我国恶性肿瘤死亡率中居高不下, 发病率在全部恶性肿瘤中居第 5 位, 死亡率居第 3 位[1]。GC 对健康和生命有着严重的威胁。近年来, 肿瘤的个体化治疗取得了良好的效果, 并改善了患者的预后。然而, 由于缺乏特定的标志物和有效的治疗方法, GC 患者的复发率和转移率仍然很高。传统方法, 如血清肿瘤标志物、CT 检查和病理学, 仍然广泛用于 GC 筛查。然而, 它们的灵敏度和特异性相对较低。而 CTC (Circulating Tumor Cell)是一种体外诊断技术, 它是原发肿瘤脱落到体液中并参与体内循环的肿瘤细胞, 从而来提供肿瘤遗传信息。它代表了组织活检的快速、非侵入性和可重复性的替代方案[2] [3]。随着精密治疗的进步, CTC 在科学研究的基础上大大促进了临床实践中精准医学的发展。本文回顾了 GC 中 CTC 的研究进展。

2. CTC 的生物学特征

CTC 是目前最具有发展潜力的肿瘤无创诊断和实施疗效监测的手段, 临床价值及其显著。与传统的肿瘤组织活检技术相比, CTC 具有采样速度快、成本低以及动态监测肿瘤进展的能力等优势。更重要的是, 在没有明确病例分型情况下, 不能进行肿瘤组织活检, 而 CTC 可以识别这些未知的病变。它还可以通过检测最低限度的残留疾病来监测肿瘤治疗, 甚至可用于健康人的癌症筛查。胃癌细胞在细胞凋亡或坏死期间将 DNA、RNA 和其他片段释放到血液循环系统或体液中。这些片段通常携带肿瘤的分子信息。

1869 年, Ashworth 发现血液循环中存在 CTC。从原发性肿瘤或转移性病变中脱落后, CTC 通过血管和淋巴管释放到外周血中。在肿瘤的发育和进展过程中, 大多数进入外周血的肿瘤细胞被免疫系统清除。Ashworth 观察到进展期癌症患者血液中的“一些细胞”, 其外观与原发性肿瘤细胞相似[4]。虽然 CTC 起源于原发性肿瘤, 但与原发性肿瘤细胞不同。有一小部分具有干细胞样或上皮间充质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)特征的肿瘤细胞可以存活并转移到远处器官[5] [6]。由于目前的 CTC 捕获技术不能保证 100%的纯度, 因此需要识别获得的细胞, 以进一步确定 CTC 细胞的数量, 从而降低 CTC 数量确定的假阳性率和假阴性率。此外, 在肿瘤发展过程中, 不仅 CTC 的数量在动态变化, 而且 CTC 携带的分子标记也在变化。因此, CTC 表面标志物的检测可以反映肿瘤发生和发展的动态变化, 并可以更好地指导临床治疗。目前, 常用的 CTC 识别技术包括免疫荧光、PCR、FISH 和高通量测序。上皮细胞粘附分子和细胞角蛋白(CK)是 CTC 识别中最常见的标记物[7]。目前, 还有用于 CTC 的单细胞

分析技术。首先, 通过显微镜下手动吸入和在幻灯片上的微切割来捕获和恢复单个细胞, 然后进行全基因组扩增。然而, 由于 CTC 单细胞分析的技术阈值很高, 通常需要结合高性能显微镜来确认细胞[8]。CTC 已被证明在不同的肿瘤中具有预后价值。此外, 有关 CTC 中基因突变和蛋白质表达的信息也是肿瘤筛查、治疗反应评估和生存预测的另一个重要标志物。

3. CTC 与 GC

3.1. CTC 在辅助 GC 诊断中的应用

GC 患者外周血中 CTC 的阳性率明显高于早期良性的胃病患者[9]。一项实验分析表明, GC 诊断的 CTC 检测特异性为 99% [10]。CTC 在直径 1 mm 的肿瘤中能被检测到, 而常用的 CT、PET-CT 等影像技术均达不到此种效果, 所以, CTC 可在辅助诊断早期胃癌方面发挥重要作用[11]。通过研究发现, 郭雪迎等选取胃癌与健康志愿者作对照, 用 CTC 数目分析患者胃癌诊断情况, 结果表明 CTC 有助于辅助胃癌的早期诊断[12]。Kang 等人进行了一项前瞻性研究, 在 102 名每 7.5 毫升血液中 CTC 水平 ≥ 2 的人中, 99 人 (97.1%) 患有胃癌, 在每 7.5 毫升血液中 CTC 水平 < 2 的 45 人中, 28 人 (62.2%) 是健康对照。接收器操作特性(ROC)曲线显示, 当 CTC 阈值为 7.5 毫升血液中 2 时, CTC 在区分 GC 与正常对照组时的敏感性和特异性最高(分别为 85.3% 和 90.3%) [13]。这些结果表明, CTC 是早期诊断 GC 的潜在生物标志物。

但是由于上述各项研究存在人群、标本类型、筛选的技术等差异, 可能会导致 CTC 结果的不同, 因此还需要大样本来验证 CTC 对早期胃癌的辅助诊断价值。

3.2. CTC 在 GC 效果评价中的应用

CTC 在监测 GC 的治疗方面也很重要。Lee 等人发现, 在转移性 GC 患者中, CTC 阳性患者(\geq 每 7.5 毫升 5 个 CTC)的化疗疗效和反应性低于 CTC 阴性患者(每 7.5 毫升 < 5 个 CTC) (24)。Li 等人监测了 15 名 GC 患者治疗期间 CTC 的动态变化。持续低水平 CTC (每 7.5 毫升 < 3 个 CTC) 的患者或治疗后早期改用低水平 CTC 的患者预后更好。相比之下, 持续高水平 CTC (\geq 每 7.5 毫升 3 个 CTC) 的患者或治疗后转为高水平 CTC 的患者预后较差[14]。因此, 定期检测 CTC 可以指导化疗药物的临床使用。CTC 的减少是有效治疗的早期指标。

3.3. CTC 在 GC 预后中的应用

与传统的肿瘤标志物相比, 监测 CTC 对评估 GC 的疾病状况和预后更敏感。在全身治疗前和随访时, 将患者分组(CTC 阴性: 所有标记基因均为阴性; CTC 阳性: 至少有 1 个标记基因为阳性)。在基线 CTC 阳性的患者中无进展生存率(PFS; 3.5 个月, 95% CI: 2.9~4.2)和总生存率(OS; 5.8 个月, 95% CI: 4.5~7.0)明显低于缺乏 CTC 的患者(PFS 10.7 个月, 95% CI: 6.9~14.4, $p < 0.001$; OS 13.3 个月, 95% CI: 8.0~18.6, $p = 0.003$)。利用 CTC 的检测对患者进行评估, 提示局部胃癌治疗后有部分的患者会复发, 但 CTC 的存在仍是胃癌患者预后的主要预测因素[15]。可见, CTC 对早期评估疾病进展非常重要。CTC 可作为判断胃癌患者预后及生存期长短的潜在标志物。根据相关研究报道表明 CTC 数量可能影响胃癌患者的疗效和预后。Cheng 等人发现, GC 患者的 CTC 计数与许多临床病理参数显著相关, 包括 Lauren 等级、外周神经浸润、TNM 阶段和 Ki-67 水平[16]。其他几项研究证实了 CTC 与患者生存率的显著相关性。Hiraiwa 等人使用 CellSearch 系统检测 44 名 GC 患者的 CTC 水平; CTC < 2 患者的 OS 明显优于 CTC ≥ 2 患者的 OS [17]。转移性 GC 中的 CTC 阳性率高达 61%, 明显高于非转移性 GC 患者。Uenosono 等人使用 CellSearch 系统检测到 251 名 GC 患者的 CTC。CTC 阳性患者的无复发生存率(RFS)和 5 年生存率明显低于 CTC 阴性患者[18]。此外, 在一项涉及 41 名新诊断的转移性 GC 患者的研究中, Zheng 等人测试了循环肿瘤微

栓塞(CTM)在外周血样本中的预后意义。在多变量分析中, 血液中可检测到的 CTM 是缩短 OS 的独立预后因素[19]。Yu P 等人使用 CellSearch 系统检测到 45 名 GC 患者的 CTC 水平; 43 名患者(95.6%)呈 CTC 阳性, 间充质 CTC 的比例与 N 期呈正相关。从而得出 CTC 在晚期胃癌的预后方面具有一定的价值[20]。因此, 在治疗过程中通过对 CTC 计数连续的动态监测, 能够及时评估患者的预后情况, 及时调整, 将 CTC 计数控制在正常范围之内, 防止患者病情进一步恶化。集体证据支持这样的观点, 即 CTC 可以用作判断 GC 预后和复发的指标。

4. CTC 的局限性

CTC 是一个有广阔应用前景的研究领域, 但仍处于起步阶段, 还面临着很多挑战, 第一, 血液样本收集的时间、采集后的处理需要严格的质量把控; 第二, 血液中 CTC 含量低, 反映的信息量有限, 如何提高 CTC 的检出量也需要研究解决; 第三, CTC 检测技术具有多样性, 保证特异性和敏感度的条件下, 哪种方法和标志物是理想的也需要判断; 第四, 不同检测方法得出的 CTC 检测结果难以比较, 需要统一的、标准化的 CTC 验证分析步骤[21]。由于本研究时间短, 样本量小, 与疗效等信息的相关性以及确定患者的阳性 CTC 阈值有待于后续进一步研究与探讨[22]。因此, CTC 研究转化为常规临床检验还需要探索[23]。

5. 小结与展望

尽管存在上述一些问题, 但不可否认 CTC 检测是作为一项无创性检查, 可以极大程度地减少患者痛苦, 与传统的疗效监测方法相比又具有更高的准确性。许多调查显示, CTC 的检测与肿瘤分期和患者预后之间存在正相关, 但有必要建立 CTC 检测的标准程序, 并在大规模临床试验中验证临床相关性。在不久的将来, CTC 检测肯定能为胃肠癌患者的临床实践中的肿瘤分期和抗癌治疗提供大量有用的信息。

参考文献

- [1] Zhang, Y. and Yu, J. (2020) The Role of MRI in the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **26**, 176-182. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.19375>
- [2] Osumi, H., Shinozaki, E., Yamaguchi, K. and Zembutsu, H. (2019) Clinical Utility of Circulating Tumor DNA for Colorectal Cancer. *Cancer Science*, **110**, 1148-1155. <https://doi.org/10.1111/cas.13972>
- [3] Labgaa, I., et al. (2021) The Role of Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma Prognostication. *Cancers (Basel)*, **13**, 659. <https://doi.org/10.3390/cancers13040659>
- [4] Galvis, M.M., Romero, C.S., Bueno, T.O. and Teng, Y. (2021) Toward a New Era for the Management of Circulating Tumor Cells. In: Guest, P.C., Ed., *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders*, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 1286, Springer, Berlin, 125-134. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55035-6_9
- [5] Li, M., et al. (2014) Stem Cell-Like Circulating Tumor Cells Indicate Poor Prognosis in Gastric Cancer. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 981261. <https://doi.org/10.1155/2014/981261>
- [6] Zhang, C., Guan, Y., Sun, Y.L., Ai, D. and Guo, Q.S. (2016) Tumor Heterogeneity and Circulating Tumor Cells. *Cancer Letters*, **374**, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.024>
- [7] Hou, J.M., et al. (2011) Circulating Tumor Cells as a Window on Metastasis Biology in Lung Cancer. *The American Journal of Pathology*, **178**, 989-996. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.003>
- [8] Ding, S., Chen, X. and Shen, K. (2020) Single-Cell RNA Sequencing in Breast Cancer: Understanding Tumor Heterogeneity and Paving Roads to Individualized Therapy. *Cancer Communications (London)*, **40**, 329-344. <https://doi.org/10.1002/cac2.12078>
- [9] Zheng, L., Zou, K., Yang, C., Chen, F., Guo, T. and Xiong, B. (2017) Inflammation-Based Indexes and Clinicopathologic Features Are Strong Predictive Values of Preoperative Circulating Tumor Cell Detection in Gastric Cancer Patients. *Clinical and Translational Oncology*, **19**, 1125-1132. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1649-7>
- [10] Tang, L., et al. (2013) Diagnostic Accuracy of Circulating Tumor Cells Detection in Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **13**, 314. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-314>

-
- [11] 杨笑盈, 秦骋, 赵邦博, 等. 胰腺癌循环肿瘤细胞检测技术及临床应用前景[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 768-773.
- [12] 郭迎雪, 李贵新, 李方超, 等. 胃癌中循环肿瘤细胞与临床特征的关系[J]. 潍坊医学院学报, 2016, 38(1): 73-75. <https://doi.org/10.16846/j.issn.1004-3101.2016.01.024>
- [13] Kang, H.M., *et al.* (2017) Circulating Tumor Cells Detected by Lab-on-a-Disc: Role in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *PLOS ONE*, **12**, e0180251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180251>
- [14] Li, Y., *et al.* (2016) Dynamic Monitoring of Circulating Tumour Cells to Evaluate Therapeutic Efficacy in Advanced Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **114**, 138-145. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.417>
- [15] Kubisch, I., *et al.* (2015) Prognostic Role of a Multimarker Analysis of Circulating Tumor Cells in Advanced Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinomas. *Oncology*, **89**, 294-303. <https://doi.org/10.1159/000437373>
- [16] Cheng, B., *et al.* (2019) Enumeration and Characterization of Circulating Tumor Cells and Its Application in Advanced Gastric Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 7887-7896. <https://doi.org/10.2147/OTT.S223222>
- [17] Hiraiwa, K., *et al.* (2008) Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Blood from Patients with Gastrointestinal Cancers. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 3092-100. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0122-9>
- [18] Uenosono, Y., *et al.* (2013) Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood from Patients with Gastric Cancer. *Cancer*, **119**, 3984-3991. <https://doi.org/10.1002/cncr.28309>
- [19] Zheng, X., *et al.* (2017) Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor Microemboli in Gastric Cancer. *Translational Oncology*, **10**, 431-441. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.02.007>
- [20] Yu, P., *et al.* (2022) Application of Circulating Tumor Cells and Circulating Free DNA from Peripheral Blood in the Prognosis of Advanced Gastric Cancer. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 9635218. <https://doi.org/10.1155/2022/9635218>
- [21] 崔笑雯, 汤翠菊. 循环肿瘤细胞在胃癌中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2019, 21(3): 282-286.
- [22] 赵琳, 刘医辉, 董春慧, 等. CTC 检测在胃癌结直肠癌预后的价值和差异性分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(2): 263-267.
- [23] Zou, K., Yang, S.L., Zheng, L., Wang, S.Y. and Xiong, B. (2016) Prognostic Role of the Circulating Tumor Cells Detected by Cytological Methods in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 2765464. <https://doi.org/10.1155/2016/2765464>