

# 循环肿瘤细胞在食管癌治疗中的研究进展

胡海洋<sup>1</sup>, 林明哲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月26日; 发布日期: 2022年11月2日

## 摘要

食管腺癌(EC)是一种高度侵袭性的癌症, 通常在晚期被诊断出来。近年来, 其发病率大幅增加, 迫切需要新的诊断、预后和预测性生物标志物。CTC是从原发性或转移性肿瘤脱落到外周循环中的细胞。大多数CTC将被人体免疫系统清除, 而少数幸存的CTC可以通过血液到达身体的其他部位, 导致肿瘤转移。初步研究结果表明, CTC在EC的所有阶段都可以代表一种有效的、非侵入性的、实时可评估的生物标志物。本文将就目前CTC在食管癌中的应用进行总结, 以确认CTC的临床有用性。

## 关键词

循环肿瘤细胞, 食管癌, 应用, 预后

# Research Progress on Circulating Tumor Cells in the Treatment of Esophageal Cancer

Haiyang Hu<sup>1</sup>, Mingzhe Lin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Oct. 26<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 2<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Esophageal adenocarcinoma (EC) is a highly aggressive cancer that is usually diagnosed at an ad-

\*通讯作者。

vanced stage. Its incidence has increased dramatically in recent years, and new diagnostic, prognostic and predictive biomarkers are urgently needed. CTCs are cells shed into the peripheral circulation from primary or metastatic tumors. Most CTCs will be cleared by the body's immune system, while the few that survive can travel through the bloodstream to other parts of the body, causing tumors to metastasize. Preliminary findings suggest that CTCs can represent an effective, noninvasive, and real-time evaluable biomarker in all stages of EC. This article will summarize the current application of CTCs in esophageal cancer to confirm the clinical usefulness of CTCs.

## Keywords

Circulating Tumor Cell, Esophageal Cancer, Application, Prognosis

Copyright © 2022 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

食管癌(Esophageal Cancer, EC)在所有恶性肿瘤中发病率排名第7位、死亡率排名第6位[1]。食管癌通常始于食管粘膜,并向更深的组织层扩散。同时可能存在淋巴或血液源性进展。淋巴结或远处转移的风险越大,侵袭深度越大。已知两种主要组织学亚型,鳞状细胞癌(Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC)和腺癌(Esophagus Adenocarcinoma, EAC),在危险因素和流行病学方面存在显著差异。由于治疗选择有限且预后不良,食管癌仍然是一种具有挑战性的疾病。最近的临床试验显示,在治疗的晚期食管癌中,免疫检查点抑制剂具有有希望的活性[2]。然而,疾病复发的检测仍依赖于常规影像学检查,尽管影像技术的灵敏度在过去几十年中有了很大的提高,但成像研究仍然存在一些局限性。循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTC)是自肿瘤原发病灶或转移病灶脱落进入外周血液循环的肿瘤细胞[3]。CTC的检测、表征和计数为在转移开始的确切时刻更好地了解转移性癌症的生物学开辟了一条有希望的途径。它们用作实时“液体活检”可能有助于预测转移的形成并开发新的抗癌疗法。本文也将探讨CTC在食管癌诊治中的研究进展。

## 2. 循环肿瘤细胞的生物学特征

在原发肿瘤早期,一部分肿瘤细胞就已经侵入到淋巴或者血液循环系统并在其中生存,这部分细胞称为循环肿瘤细胞[4],它可自发或者因诊疗操作自肿瘤原发灶或者转移性病灶脱落进入外周血液循环系统的肿瘤细胞。一些研究在肿瘤发展的早期阶段检测到CTC。因此,在癌症筛查环境中检测CTC可以实现早期癌症检测和治疗[5]。CTC于1869年由Ashworth首次描述,他观察到转移性癌症患者血液中的“一些细胞”,其外观与原发性肿瘤中的肿瘤细胞相似[6]。CTC被认为是转移的底物。虽然CTC起源于原发性肿瘤,但它们与原发性肿瘤细胞不同[7]。具有上皮间充质转化(EMT)过渡特性,可以帮助它们从原发性肿瘤中挣脱出来并促进内渗入血流,在CTC簇中扩散以增加转移潜力,并表现出增强其启动转移能力的特征。然而,大多数CTC在循环中死亡,只有有限的CTC存活并渗透到远处的器官中。研究人员花了一个多世纪才认识到CTC在癌症转移中的关键作用,因为从大量循环血细胞中分离出这些非常罕见的CTC需要独特的技术挑战。然而,在过去的二十年中,CTC分离的新兴技术使CTC的生物学研究成为可能,并促进了CTC在癌症筛查,治疗反应监测和预后评估中的临床应用[8]。

### 3. 循环肿瘤细胞在食管癌中的应用与进展

#### 3.1. 循环肿瘤细胞与食管癌诊断

肿瘤组织活检和细针穿刺抽吸是侵入性手术, 仅允许对部分肿瘤肿块进行采样。因此, 它们不能代表整个疾病。此外, 这些操作可能导致肿瘤细胞在采样区域周围播种, 并增加局部播散的风险。因此, 需要微创或非侵入性方法来改善癌症的早期诊断, 这对于降低这种疾病的死亡率至关重要。由于 CTC 已经由相对较小且无法检测到的原发性肿瘤释放到血液循环中, 因此被认为是一种微创/无创液体活检, 可以反复进行以提供有关实体癌进展的实时信息。CTC 是早期诊断和预测胃肠道癌治疗效果和预后的前景生物标志物[9]。乔等[10]报道了 CTC 在食管癌中的临床意义。CTC 与较高的 T 分期, 淋巴结转移及食管癌的进展有关。

#### 3.2. 循环肿瘤细胞与食管癌新辅助治疗

陈等[11]对 39 例无法接受直接手术的患者进行两个周期的新辅助化疗, 然后测量间充质 CTC 计数。在第一轮化疗之前从每位患者身上收集三份血液样本, 并在每轮化疗后每 2~3 周收集一次血液样本。多个(2~3 次)间充质 CTC 阳性结果的发生率为 31.8% (CR/PR)和 70.6% (SD/PD) ( $P = 0.03$ )。间充质 CTC 计数与 ESCC 患者新辅助治疗的疗效有明显的相关性。然而, 由于本研究的样本量小, 无法评估间充质 CTC 计数的变化与治疗前后新辅助治疗疗效之间的关系。乔等[12]对一名 47 岁男性 ESCC 患者进行了一系列血清肿瘤标志物的评估, 并在手术前后和随访期间进行了放射学检查, 为期五年。此外, 通过磁活化细胞分选阴性选择富集 7.5 ml 外周血中的 CTC, 并通过免疫荧光染色进行鉴定。血清肿瘤标志物保持在正常范围内, 随访期间与影像学扫描不一致。最初, 在外周血样本中检测到一个 CTC, 并在手术后七天观察到 14 个 CTC。12 周后, 皮下转移和骨转移发生, CTC 数量增至 84 个。48 周后, 发现肺转移, CTC 水平为 21。在 104 周时, CTC 的数量为 14, 通过正电子发射断层扫描计算机断层扫描检测疾病复发。CTC 计数与几个时间点的成像研究一致。食管癌预后差, 恶性程度高, 五年生存率为 20%~30%。有效的诊断和治疗可以延长恶性肿瘤患者的生存期。本研究中的患者在随访五年内先后接受了 CEA、AFP 等血清肿瘤标志物定量检测, 经治疗和治疗或转移点后。测试结果持续处于正常范围内, 表明 CEA 和 AFP 水平并不反映其疾病状态的变化。研究表明, CTC 的变化与成像结果一致。CTC 可以为转移性癌症提供额外的测试, 以补充目前的诊疗方式的不足。

#### 3.3. 循环肿瘤细胞与食管癌预后

CTC 特征与临床病理因素或疾病预后之间的关系密切。先前的研究表明, 细胞分化不良和高 TNM 阶段与 CTC 的高阳性率有关。Matsushita D [13]研究了 90 名 ESCC 患者, 并报告 CTC 的存在与远处转移显着相关, 例如胸膜播散和血源性转移。乔等[10]研究结果表明 CTC 与 ESCC 分期之间存在很强的关联(分化不良, 淋巴结状态, 肿瘤分化, 深度和转移)。观察到的 CTC 敏感性至少为 $\geq 3$  表明, 这些细胞可能是检测疾病分期的高敏感性生物标志物, 检测更多 CTC 与低级别分化和淋巴结状态有关。结果还表明, CTC 的阳性率在性别、年龄、肿瘤大小和位置方面没有显著差异。徐等[14]纳入九项合格研究, 共涉及 911 名食管癌患者。总体分析显示, CTC 阳性预测疾病进展(HR = 2.77, 95%CI: 1.75~4.40,  $P < 0.0001$ )和 OS 降低(HR = 2.67, 95%CI: 1.99~3.58,  $P < 0.00001$ )。进一步的亚组分析表明, CTC 阳性患者在不同亚群中也存在较差的 OS。此外, CTC 阳性率也与食管癌 TNM 分期(RR = 1.48, 95%CI: 1.07~2.06,  $P = 0.02$ )和 T 期(RR = 1.44, 95%CI: 1.13~1.84,  $P = 0.003$ )显著相关。李等[15]对包括 405 例 EC 患者在内的 7 篇文章进行了 meta 分析, 表明 CTC 阳性患者的 OS 和 PFS 比 CTC 阴性患者更差, 结果表明 CTC 的检测对 EC 患者具

有临床病理学和预后价值。此外, 汇总分析结果表明, CTC 阳性在大多数亚组中作为 OS 和 RFS 的显著预后指标具有重要意义。

### 3.4. 循环肿瘤细胞的局限性

CTC 检测可被视为评估放化疗效果和监测包括 EC 在内的许多实体瘤肿瘤复发的有效评估工具[16][17]。由于这些细胞可能已经经历了 EMT 过程并因此表现出干细胞的特征, 因此它们可以通过下调其上皮标记物和上调其间充质标记物来逃避血液学检测, 从而导致假阴性结果[18]。尽管在各种 CTC 分离和富集系统方面取得了重大进展, 并试图应用于临床实施, 但一些障碍阻碍了基于 CTC 的早期检测测试的发展。主要障碍是, 如果不事先知道细微的症状或特定的突变, 就无法识别多种类型的癌症[19]。另一个主要障碍是检测的不准确性。即使是唯一获得 FAD 批准的成功测试平台的细胞搜索, 也表明灵敏度有限。当使用 CellSearch 进行 CTC 检测时, 无法检测到一半的晚期癌症, 并且可检测的比率与处于良性疾病或恶性肿瘤早期阶段的患者之间没有显著差异[20]。迄今为止, 临床上仍然缺乏 CTC 富集和表征的标准化方法。CTC 检测结果的不稳定性和不确定性可能会影响诊断和治疗方案的解释和决定。由于 CTC 的临床相关性尚不清楚, 因此短期内很难将任何 CTC 检测技术引入常规临床实践[21]。另一方面, 单次检测费用约 3600 元, CTC 研究将相对耗时且成本高昂。CTC 很少见, 这意味着需要抽血超过 7 毫升。因此, 当患者需要频繁抽血时, 特别是在连续随访的情况下, 患者的依从性会降低。此外, 由于肿瘤的异质性和细胞恢复, CTC 不容易被绝对计数, 并且可能会遗漏一些信息。因此, 应该做出更多的努力来改进这些方法, 以保证更高的产量和更高的准确性。

## 4. 结语

由于微创性和易于血液学检查、临床诊断、病理分期、疗效评估和预后评估的优点, 最近从外周血中富集的 CTC 最近受到广泛关注。间充质 CTC 的分离和定量对于评估 ESCC 患者的术前状态和治疗效果具有重要意义[11]。在 EC 中, 检测微小隐匿性疾病仍然是未满足的临床需求, 液体活检可能被证明是这个问题的解决方案。正如一些研究已经假设的那样, 液体活检可以帮助我们在疾病监测、治疗选择和耐药性鉴定方面更好地理解和管理 EC。毫无疑问, CTC 作为早期检测工具, 在没有完美筛查方法的不同种类癌症中发挥着巨大的功能。在过去的十年中, 随着对 CTC 及其作为液体活检中生物标志物的作用的更好理解, 开发了无数旨在应用于临床实践的技术。当与液体活检、传统成像或肿瘤蛋白生物标志物的其他组成部分相结合时[22], CTC 可以具有成为筛查测试中的关键参与者的巨大潜力, 这可以提供有关患者的更全面的信息并预测最合适的癌症治疗。

## 参考文献

- [1] Freddie, B., Jacques, F., Isabelle, S., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Abnet, C.C., Arnold, M. and Wei, W.Q. (2018) Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*, **154**, 360-373. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.023>
- [3] Dianat-Moghadam, H., Azizi, M., Eslami, S.Z., Cortés-Hernández, L.E., Heidarifard, M., Nouri, M. and Alix-Panabières, C. (2020) The Role of Circulating Tumor Cells in the Metastatic Cascade: Biology, Technical Challenges, and Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 867. <https://doi.org/10.3390/cancers12040867>
- [4] Pantel, K. and Alix-Panabières, C. (2016) Functional Studies on Viable Circulating Tumor Cells. *Clinical Chemistry*, **62**, 328-334. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.242537>
- [5] Ilie, M., Hofman, V., Long-Mira, E., Selva, E., Vignaud, J.-M., Padovani, B., Mouroux, J., Marquette, C.-H. and Hofman, P. (2014) "Sentinel" Circulating Tumor Cells Allow Early Diagnosis of Lung Cancer in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLOS ONE*, **9**, e111597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111597>

- [6] Ashworth, T.R. (1869) A Case of Cancer in Which Cells Similar to Those in the Tumors Were Seen in the Blood after Death. *Australasian Medical Journal*, **14**, 146-149.
- [7] Pantel, K. and Speicher, M.R. (2016) The Biology of Circulating Tumor Cells. *Oncogene*, **35**, 1216-1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
- [8] Alix-Panabieres, C. and Pantel, K. (2014) Challenges in Circulating Tumour Cell Research. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 623-631. <https://doi.org/10.1038/nrc3820>
- [9] Wu, T., Cheng, B. and Fu, L. (2017) Clinical Applications of Circulating Tumor Cells in Pharmacotherapy: Challenges and Perspectives. *Molecular Pharmacology*, **92**, 232-239. <https://doi.org/10.1124/mol.116.108142>
- [10] Qiao, Y., Li, J., Shi, C., *et al.* (2017) Prognostic Value of Circulating Tumor Cells in the Peripheral Blood of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 1363-1373. <https://doi.org/10.2147/OTT.S129004>
- [11] Chen, W., Li, Y., Yuan, D., Peng, Y. and Qin, J. (2018) Practical Value of Identifying Circulating Tumor Cells to Evaluate Esophageal Squamous Cell Carcinoma Staging and Treatment Efficacy. *Thoracic Cancer*, **9**, 956-966. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12771>
- [12] Qiao, Y.Y., Lin, K.X., Zhang, Z., Zhang, D.J., Shi, C.H., Xiong, M., Qu, X.H. and Zhao, X.H. (2015) Monitoring Disease Progression and Treatment Efficacy with Circulating Tumor Cells in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 7921-7928. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7921>
- [13] Matsushita, D., Uenosono, Y., Arigami, T., *et al.* (2015) Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 3674-3680. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4392-8>
- [14] Xu, H.T., Miao, J., Liu, J.W., Zhang, L.G. and Zhang, Q.G. (2017) Prognostic Value of Circulating Tumor Cells in Esophageal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 1310-1318. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1310>
- [15] Li, Y., Wu, G., Yang, W., Wang, X., Duan, L., Niu, L., Zhang, Y., Liu, J., Hong, L. and Fan, D. (2020) Prognostic Value of Circulating Tumor Cells Detected with the Cell Search System in Esophageal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 581. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07059-x>
- [16] Lindsay, C.R., Blackhall, F.H., Carmel, A., Fernandez-Gutierrez, F., Gazzaniga, P., Groen, H.J.M., *et al.* (2019) EPAC-Lung: Pooled Analysis of Circulating Tumour Cells in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **117**, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.019>
- [17] Zou, K., Yang, S., Zheng, L., Wang, S. 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>
- [18] Esmailsabzali, H., Beischlag, T.V., Cox, M.E., Parameswaran, A.M. and Park, E.J. (2013) Detection and Isolation of Circulating Tumor Cells: Principles and Methods. *Biotechnology Advances*, **31**, 1063-1084. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.08.016>
- [19] Campos-Carrillo, A., Weitzel, J.N., Sahoo, P., *et al.* (2020) Circulating Tumor DNA as an Early Cancer Detection Tool. *Pharmacology & Therapeutics*, **207**, Article ID: 107458. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107458>
- [20] Schiffman, J.D., Paul, M., Fisher, G. and Gibbs, P. (2015) Early Detection of Cancer: Past, Present, and Future. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, 57-65.
- [21] Habli, Z., Al Chamaa, W. and Saab, R. (2020) Circulating Tumor Cell Detection Technologies and Clinical Utility: Challenges and Opportunities. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 1930. <https://doi.org/10.3390/cancers12071930>
- [22] Feng, Z., Wu, J., Lu, Y., Chan, Y.T., Zhang, C., Wang, D., Luo, D., Huang, Y., Feng, Y. and Wang, N. (2022) Circulating Tumor Cells in the Early Detection of Human Cancers. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 3251-3265. <https://doi.org/10.7150/ijbs.71768>