

循环肿瘤细胞在实体瘤新辅助治疗中的临床意义

贺莉¹, 姬发祥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内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘要

在全球范围内, 恶性肿瘤已成为威胁人类健康的主要病种, 但由于肿瘤的高度异质性, 大多数癌症患者诊断时已处于晚期, 转移是癌症最大的特点, 转移导致了90%的癌症死亡, 因此, 新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)的出现提高了局部晚期肿瘤患者的手术切除率, 给患者带来生存获益。循环肿瘤细胞(CTCs)可提供肿瘤反应的早期指标, 通过对CTCs的监测可以优化新辅助治疗或转移性患者的治疗, 可用于评估患者对化疗的反应, 避免无效的治疗。研究提出CTC可用于通过“液体活检”作为患者对治疗反应的替代指标。循环肿瘤细胞对胃癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)的新辅助治疗疗效评价及预后判断有着至关重要的临床意义。

关键词

循环肿瘤细胞, 新辅助治疗, 胃癌, 乳腺癌, 非小细胞肺癌

Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Neoadjuvant Therapy of Solid Tumors

Li He¹, Faxiang Ji²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

On a global scale, malignant tumors have become the main disease which is threatening human health. However, because of the high heterogeneity of tumors, it's a pity that most cancer patients are diagnosed at an advanced stage, and metastasis is the greatest feature of cancer, resulting in 90% of cancer deaths. Therefore, the emergence of neoadjuvant therapy (NAT) has improved the surgical resection rate of locally advanced tumors and brought survival benefits to patients. Circulating tumor cells (CTCs) provide an early indicator of tumor response. Monitoring CTCs can optimize the treatment of patients with neoadjuvant therapy metastasis. CTCs can be used to assess patient response to chemotherapy and avoid ineffective treatment. The study suggests that CTCs can be used as a proxy for patient response to treatment via "liquid biopsy". CTCs are of great clinical significance in evaluating the efficacy and prognosis of neoadjuvant therapy for gastric cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC).

Keywords

Circulating Tumor Cells, Neoadjuvant Therapy, Gastric Cancer, Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer

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

在全世界, 根据癌症病例统计数据, 2020 年预计有 1930 万新发病例和近 1000 万死亡病例。预计 2040 年全球癌症病例将达 2840 万例, 比 2020 年增加 47% [1]。对于癌症早期患者, 更多地强调肿瘤切除而不是全身化疗, 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)的出现提高了局部晚期肿瘤患者的手术切除率, 改善了总生存期。近年来, 靶向治疗和免疫治疗的发展如火如荼, 但化疗药物作为肿瘤治疗的基石, 在大多数实体瘤的新辅助、辅助和转移治疗中仍然是必不可少的[2]。如能够在 NAC 过程中及时评估疗效, 及时调整治疗方案, 有利于精准化个体治疗。目前临床上对于恶性肿瘤的诊断和疗效评价仍基于传统的肿瘤标记物检测和影像学检查方法, 难以及时反映疗效, 更无法判断预后。现有的检测法存在一定的局限性[3]。循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)作为新兴的“液体活检”技术, 具有创伤小、可重复等多项优势, 近年来研究势头迅猛, “液体活检”有望成为一种实时的疗效评估标志物, CTCs 在实体瘤中的应用对预测发病、指导治疗、监测复发、耐药和推测生存预后等方面显示出巨大的前景[4]。

2. CTCs 概述

CTCs 定义为血液循环中从原发或转移性肿瘤脱落的肿瘤细胞群[5]。人们普遍认为, 血液是肿瘤分析物实时采样的可行选择。1869 年, Ashworth 首次发现“一些细胞”, 其类似于原发肿瘤中的癌细胞, 被称之为 CTCs [6]。大多数 CTC 可以通过自身的免疫机制被清除, 但是极少数的 CTC 可以在远处的器官中发挥作用, 从而引发肿瘤的转移[7]。虽然大多数 CTC 是单个的, 但在转移性癌症患者的血液中也发现了 CTC 簇。被称为循环肿瘤微栓子。CTC 在肿瘤进展的早期阶段以单细胞或细胞簇的形式出现, 并表现出部分或完全的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)表型。这些细胞后来可能会在

远处的器官中定殖并发展成临床可检测的转移灶。因此, 研究提示 CTCs 可通过“液体活检”评估当前的肿瘤状态或可以作为患者对治疗反应的替代指标。肿瘤细胞在进入外周血循环的过程中会发生 EMT, 所以外周血 CTCs 存在不同类型, 包括上皮型、间质型和上皮与间质混合型[8]。

CTCs 在疾病进展中可提供肿瘤相关生物信息, 可用于监测疾病进展, CTC 已在肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等多种瘤种中被证实存在。在癌症的早期诊断、疗效观察及复发转移监测中发挥着重要作用。肺癌和乳腺癌患者中未接受相关治疗和复发转移的患者 CTCs 的阳性率明显高于接受术后化疗的患者。不同分期患者的 CTCs 阳性率比较: III 期患者阳性率介于 I-II 期和 IV 期之间, 并且 CTCs 计数越多, 该患者病灶直径越大, 且伴有淋巴结及远处转移。表明, 随着疾病的进展, CTCs 阳性率升高。由此可见, 对于 II-III 期接受新辅助治疗的患者 CTCs 计数多少可作为间接判断治疗疗效及预后的一个指标, 从而在治疗过程中及时调整治疗, 做到精准化个体治疗, 有助于优化新辅助治疗或转移性疾病的治疗。该研究表明, CTCs 作为癌症患者综合监测的指标可能优于血清肿瘤标记物, CTCs 的阳性率可能对恶性肿瘤的临床分期、疗效评价、复发转移的预测提供参考价值[9]。

3. CTCs 在实体瘤 NAT 中的临床意义

3.1. CTCs 在胃癌 NAT 中的临床意义

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 发病率及死亡率均居前五位, 预后相对较差。目前常用的检测方法包括血清肿瘤标记物、影像学及组织活检, 有的检出率低, 有的为侵入性有创检查, 存在一定的局限性[3]。在全球范围内, 胃癌的 5 年生存率保持在 25% [10]。为了提高胃癌的存活率及生存时间, 对于局部晚期疾病(临床上 T2-4 或阳性淋巴结)新辅助治疗中的个体化精准治疗可为患者带来更多获益。CTC 是原发灶和转移瘤之间衔接的重要“桥梁”, NAC 可以杀灭胃癌患者的 CTCs, 但以术前 CTC 检测结果作为胃癌患者行 NAC 的指征在目前尚未见报道。将外周血检测到 3 个以上 CTCs 即为 CTCs 阳性[11]。胃癌患者以 NAC 前后 CTCs 检出数目降低定义为化疗有效, NAC 前后 CTCs 数目不变或者升高定义为化疗无效[12]。NAC 患者治疗前后对比 CTCs 阳性率明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CTCs 阳性率与肿瘤浸润深度、淋巴结转移程度呈明显相关[13]。而 Liu 等[14]研究表明基线 CTCs 数目少或化疗后 CTCs 数目减少的晚期胃癌患者可在化疗中获益。

一项回顾性研究纳入了 68 例胃癌患者, 结果表明, 胃癌患者治疗前外周血 CTC 阳性、上皮型 CTC 阳性与胃癌患者的性别、年龄、ECOG 评分、体重指数(BMI)、肿瘤部位、有无癌结节、肿瘤分化程度、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移均无明显相关(阳性组和阴性组间 CTC 检出率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)); 外周血 CTC 阳性与患者 cTNM 分期、浸润深度呈明显相关(差异有统计学意义($P < 0.05$))。上皮型 CTC 阳性与患者 cTNM 分期、浸润深度无明显相关。胃癌患者治疗前间质型 CTC 阳性与 cTNM 分期、有无癌结节、肿瘤浸润深度明显相关(差异有统计学意义($P < 0.05$))。CTC 总数阴性组、CTC 阴性组、间质 CTC 阴性组生存期均高于阳性组, 而死亡率均低于阳性组[15]。间质型 CTC 与胃癌的 TNM 分期显著相关, 间质型 CTC 阳性具有更强的侵袭转移能力, 在肿瘤的转移中发挥重要作用[16], 显示出该亚型与胃癌的预后相关。研究表明, 恶性程度越高, CTCs 检出数目越多。较低的 CTCs 水平与较高的无复发生存率(relapse-free survival, RFS)相关, 预测胃癌的预后[17]。CTC 在胃癌中的应用中在疗效评价、治疗监测及预后判断中显示出一定的优势。

3.2. CTCs 在乳腺癌 NAT 中的临床意义

近年来, 乳腺癌的发病率不断攀升, 乳腺癌患者的预后取决于年龄、病理类型、分子分型及肿瘤遗传等多种因素, 且乳腺癌在形态、基因组、转录组和蛋白质组水平上的高度异质性[18], 使得乳腺癌治疗

的选择、疗效及复发转移监测面临着较大的临床挑战。这种异质性表明肿瘤中存在不同特征的亚群, 即转移潜能和治疗耐药。传统的实体活检不能提供转移等信息, 影响诊断、治疗, 最终影响疾病预后。目前需要新的技术发展, 通过结合肿瘤的特定分子特征, 对乳腺癌进行新的分类和识别。多项研究表明, CTC 与乳腺癌的临床特征具有一定的相关性。2019 年, CTC 第一次被写入《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》, 它的出现标志着一种新的诊断方法, 即通过检测外周血 CTCs 可作为判断乳腺癌入血的有效因子[19]。

根据 Ni 等[20]人的研究, 接受 NAT 后, CTC 转阴的患者疗效较好。此外, 一项 III 期新辅助临床试验对 213 例局部晚期乳腺癌患者的研究, 结果发现, 基线 CTCs 阳性提示了更短的总生存期和无病生存期(Disease-free survival, DFS), 但 NAT 患者的 CTC 计数与 OS 或 DFS 无显著相关; 在三阴性的乳腺癌患者中, 基线 CTC 数目更高提示了更短的 OS 和 DFS; 在 Her-2 阳性的乳腺癌患者中, CTCs 计数高, 提示更短的无病生存期[21]。Kasimir-Bauer 等[22]的研究表明 NAT 前后 CTC 数目变化或是否转阴与总生存期和无进展生存期(progression-free survival, PFS)无显著相关。一篇针对乳腺癌患者的研究表明[23], 在乳腺癌接受治疗后缓解的病例中, 有一部分患者间质型 CTC 减少, 但 CTC 总数增多, 另外一部分患者治疗后间质型 CTC 增多, 但 CTC 总数减少, 最终出现疾病进展。以上研究提示间质型 CTC 在预测乳腺癌预后中的重要作用。CTCs 在判断乳腺癌患者预后方面有着较大的优势。单海琳等[24]、郝帅等[25]研究显示, 在 NAT 后 CTC 阴性比阳性乳腺癌患者总有效率更高, 说明治疗后 CTC 数目降低或阴性可以提示更好的疗效; 液体活检在乳腺癌诊疗中的优势将更为明显, 将广泛用于乳腺癌的超早期诊断、新辅助化疗疗效评估、术后复发转移的监测以及预后评估等。

3.3. CTCs 在非小细胞癌 NAT 中的临床意义

NSCLC 约占所有肺癌类型的 80%, 目前对于肺癌的疗效评价标准普遍采用依赖 CT 的 RECIST 评价标准, 对疗效判定存在一定的滞后性[26]。目前尚未发现更好的生物标志物能监测非小细胞癌的复发[27]。CTCs 检测作为液体活检的重要分支, 其在监测肺癌发生发展及预后评估方面的效果尚存在争议。一项回顾性研究[28], 收集了接受新辅助免疫治疗的 76 例 NSCLC 患者, 研究表明 CTCs 计数与肿瘤进展呈正相关, 对于 II.B 组、III.A 组和 III.B 组 NSCLC 患者接受新辅助免疫治疗后 CTCs 值显著降低, 术后再次显著降低。新辅助免疫治疗后, CR 组与 PR 组 CTCs 下降无明显差异, SD 组与 CR/PR 组比较差异有统计学意义。CTCs 的值与 NSCLC 新辅助免疫治疗的疗效(RECIST 和 MPR)呈负相关, 可作为新辅助免疫治疗的疗效评价参考。

Meta 分析结果显示, NSCLC 患者低水平的 CTCs 提示了较好的 PFS, CTCs 的计数与 OS 无显著相关性。放化疗、靶向治疗或根治性手术后 CTCs 数目高低可以在一定程度上反映药物治疗或手术的疗效, CTCs 计数减少与患者对治疗的反应呈负相关, 根据 CTC 水平相应的提示了耐药或肿瘤进展[29]。有研究[30]表明, 在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和 ALK 重排 NSCLC 患者中, CTCs 计数具有预后预测价值。Zhang 等[31]的研究, 表明 PET/CT 较 CTCs 对肺癌的诊断及早期诊断更敏感, 但是目前, 将这两种技术联合起来进行肺癌早期诊断的研究仍然相当有限。在外周血中检测到 CTCs 可能有助于恶性肺结节的早期诊断[32] [33]。CTCs 在肺癌预后中同样具有一定的价值。

4. 结语

目前, 在多种恶性肿瘤患者的外周血中均有 CTC 存在, CTC 对化疗反应敏感, 而且 CTC 的检测方法简单、创伤小、可重复、可以准确地反映肿瘤的生物特性, 逐渐受到越来越多的关注。监测 CTC 指标有利于评估患者病情和分期, 预测辅助治疗的效果, 制订个体化治疗方案。在新辅助治疗中, CTCs

值与治疗疗效呈负相关, 间质型 CTC 在肿瘤的预后中具有重要作用。由于液体活检具有较高的灵敏度, 早期即可表现出异常, 它能够更早期发现肿瘤, 这一点远远超过了影像学改变和传统的肿瘤标志物, 使得它成为一项有效的预警和早期筛查指标, 为健康和高危人群提供了有效的诊断和监测服务, 但是, 它的大规模应用仍然存在一定的挑战。仍然需要进一步研究及探索。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Crook, T., Gaya, A., Page, R., Limaye, S., Ranade, A., Bhatt, A., Patil, S., Kumar, P., Patil, D. and Akolkar, D. (2021) Clinical Utility of Circulating Tumor-Associated Cells to Predict and Monitor Chemo-Response in Solid Tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **87**, 197-205. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04189-8>
- [3] Levy, I. and Gralnek, I.M. (2016) Complications of Diagnostic Colonoscopy, Upper Endoscopy and Enteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **30**, 705-718. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.09.005>
- [4] 于纯良, 赵红. ctDNA 在胃癌的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(37): 130-132.
- [5] Yu, M., Stott, S., Toner, M., Maheswaran, S. and Haber, D.A. (2011) Circulating Tumor Cells: Approaches to Isolation and Characterization. *The Journal of Cell Biology*, **192**, 373-382. <https://doi.org/10.1083/jcb.201010021>
- [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. *Medical Journal of Australia*, **14**, 146.
- [7] Lin, D., Shen, L., Luo, M., et al. (2021) Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
- [8] 张同梅, 李宝兰. 循环肿瘤细胞检测技术的研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2017, 5(1): 62-66.
- [9] 李敏, 豆小文, 刘丹, 等. imFISH 循环肿瘤细胞检测结果与恶性肿瘤患者临床特征及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022(13): 1541-1545, 1551.
- [10] Rawla, P. and Barsouk, A. (2018) Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*, **14**, 26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- [11] 明星, 胡菽, 谢双双, 等. 食管鳞癌循环肿瘤细胞在新辅助放疗中动态变化及预后意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(8):565-565.
- [12] 钟光华, 刘丽贤, 朱晓慧, 等. 循环肿瘤细胞检测在预测非小细胞肺癌化疗疗效中的应用[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1521-1523.
- [13] 付汉东, 寇继光, 刘汉中, 张爱华, 王雪菲, 阳仕雄, 胡校云, 沈婷, 鲁艳, 魏威. 循环肿瘤细胞检测对胃癌新辅助化疗疗效的评估价值[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(5): 693-696. <https://doi.org/10.16809/j.cnki.2096-3653.2019071707>
- [14] Liu, Y., Ling, Y., Qi, Q., et al. (2017) Prognostic Value of Circulating Tumor Cells in Advanced Gastric Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Molecular & Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1125>
- [15] 王刘星, 杨弘鑫, 戴礼, 等. 循环肿瘤细胞与胃癌患者临床病理特征及预后相关性分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(3): 326-332.
- [16] Kang, Y. and Pantel, K. (2013) Tumor Cell Dissemination: Emerging Biological Insights from Animal Models and Cancer Patients. *Cancer Cell*, **23**, 573-581. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.017>
- [17] Ito, H., Inoue, H., Sando, N., et al. (2012) Prognostic Impact of Detecting Viable Circulating Tumour Cells in Gastric Cancer Patients Using a Telomerase-Specific Viral Agent: A Prospective Study. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-346>
- [18] Tellez-Gabriel, M., Heymann, M.F. and Heymann, D. (2019) Circulating Tumor Cells as a Tool for Assessing Tumor Heterogeneity. *Theranostics*, **9**, 4580-4594. <https://doi.org/10.7150/thno.34337>
- [19] Miller, K.D., Sauer, A.G., et al. (2018) Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA*, **68**, 425-455. <https://doi.org/10.3322/caac.21494>
- [20] Ni, C., Shen, Y., Fang, Q., et al. (2020) Prospective Study of the Relevance of Circulating Tumor Cell Status and Neoadjuvant Chemotherapy Effectiveness in Early Breast Cancer. *Cancer Medicine*, **9**, 2290-2298. <https://doi.org/10.1002/cam4.2876>
- [21] Riethdorf, S., Müller, V., Loibl, S., et al. (2017) Prognostic Impact of Circulating Tumor Cells for Breast Cancer pa-

- tients Treated in the Neoadjuvant “Geparquattro” Trial. *Clinical Cancer Research*, **23**, 5384-5393. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0255>
- [22] Kasimir-Bauer, S., Bittner, A.K., König, L., *et al.* (2016) Does Primary Neoadjuvant Systemic Therapy Eradicate Minimal Residual Disease?: Analysis of Disseminated and Circulating Tumor Cells before and after Therapy. *Breast Cancer Research*, **18**, 20.
- [23] Yu, M., Bardia, A. and Wittner, B.S. (2013) Circulating Breast Tumor Cells Exhibit Dynamic Changes in Epithelial and Mesenchymal Composition. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*, **24**, 225-226. <https://doi.org/10.1016/j.breastdis.2013.07.021>
- [24] 单海琳, 苏瑛, 周斌, 等. 血循环肿瘤细胞检测在中晚期乳腺癌疗效评价及转移监测中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(9): 998-991, 997.
- [25] 郝帅, 田武国, 高博, 等. 循环肿瘤细胞检测在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的价值[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(1): 6-12.
- [26] 杜静怡, 徐兴祥, 卞家蓉. 外周血循环肿瘤细胞在晚期肺鳞癌患者免疫联合化疗疗效及预后中的价值初探[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(3): 9-14.
- [27] 刘少博, 黄波. 基于生物信息学方法识别肺腺癌预后相关基因及预后风险模型的构建[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(23): 2880-2892.
- [28] 李颖佳, 陈辉, 廖金凤, 等. 循环肿瘤细胞用于监测非小细胞肺癌新辅助免疫综合治疗疗效的临床研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(2): 233-238.
- [29] 闵梦云, 尹宜发, 赵新程, 等. 循环肿瘤细胞在肺癌中的临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(1): 6-10.
- [30] Tong, B., Xu, Y., Zhao, J., *et al.* (2018) Prognostic Role of Circulating Tumor Cells in Patients with *EGFR*-Mutated or *ALK*-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **9**, 640-645. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12631>
- [31] Zhang, F., Wu, X., Zhu, J., *et al.* (2021) 18F-FDG PET/CT and Circulating Tumor Cells in Treatment-Naive Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **48**, 3250-3259. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05260-zV>
- [32] Tartarone, A., Rossi, E., Lerosé, R., *et al.* (2017) Possible Applications of Circulating Tumor Cells in Patients with Non Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **107**, 59-74. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.027>
- [33] Marianna, G., Antonella, D.L., Rosaria, M.M., *et al.* (2017) Clinical Utility of Circulating Tumor Cells in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **6**, 486-498. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.05.07>