

循环肿瘤细胞联合血清 CA153 检测在转移性乳腺癌中临床意义

刘娟妮, 李俊海, 吴宏培, 廖和和, 白国栋

(陕西省核工业二一五医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: [目的] 探讨循环肿瘤细胞(CTCs)和肿瘤标志物 CA153 检测在转移性乳腺癌(MBC)中临床意义。[方法] 选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月诊治的 80 例转移性乳腺癌患者作为研究对象, 患者均给予化疗、靶向或内分泌治疗等, 检测治疗前后 CTCs 和肿瘤标志物 CA153 水平, 分析其与疗效及预后的关系。[结果] MBC 治疗后 CTCs 阳性率(37.50%)明显低于治疗前(61.25%) ($P < 0.05$); 治疗后糖类抗原 153(CA153)低于治疗前, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。80 例 MBC 患者治疗后达到完全或部分缓解 30 例(37.5%), 稳定 27 例(33.75%), 无效进展 23 例(28.75%)。患者病程中 CTCs 数目的改变与病情的转归相关。化疗后 CTCs 数目不变或下降的病例, 预后较好; 化疗后 CTCs 数目上升的病例预后差。[结论] 循环肿瘤细胞联合血清 CA153 检测能够预测疗效和判断预后。循环肿瘤细胞在监测转移性乳腺癌疗效和预后具有一定的临床价值。

关键词: 转移性乳腺癌; 循环肿瘤细胞; 糖类抗原 153

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0202-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B009

Clinical Significance of Circulating Tumor Cells and CA153 Detection in Patients with Metastatic Breast Cancer

LIU Juan-ni, LI Jun-hai, WU Hong-pei, LIAO He-he, BAI Guo-dong

(Nuclear Industry 215 Hospital of Shanxi Province, Xianyang 712000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the clinical significance of circulating tumor cells(CTCs) and carbohydrate antigen 153(CA153) detection in metastatic breast cancer patients(MBC). [Methods] Eighty cases of metastatic breast cancer which were treated in our hospital from May 2016 to May 2018 were selected. All the patients were given chemotherapy, targeted therapy and endocrine therapy and so on. The changes of CTCs and CA153 in peripheral blood before and after treatment were detected to monitor the efficacy, and the relationship between CTCs and the curative effect and prognosis was analyzed. [Results] The positive rate of CTCs after treatment (37.50%) was significantly lower than that before treatment (61.25%) ($P < 0.05$). The levels of CA153 after treatment were lower than those of before treatment, but the difference was not statistically ($P > 0.05$). Among the 80 patients, 30 cases achieved complete or partial remission (37.5%), 27 cases remained stable (33.75%), and 23 cases were regressive (28.75%). Changes in CTCs numbers were significantly associated with the disease progresses after chemotherapy. [Conclusion] The detection of circulating tumor cells and CA153 in peripheral blood can evaluate curative effect and prognosis of patients with metastatic breast cancer. Circulating tumor cells were more sensitive in monitoring the efficacy and prognosis of metastatic breast cancer, it has a certain clinical value and was worth to be popularized.

Subject words: metastatic breast cancer; circulating tumor cells; carbohydrate antigen 153

循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 从

实体肿瘤病灶中脱离并进入外周血液中, 起到“液体活检”的作用^[1]。利用外周血液标本进行 CTCs 计数并检测其分子生物学特性, 可无创监测肿瘤进展及其对治疗效果, 同时探索个体化治疗方案的选择^[2]。CTCs 检测可以为转移性乳腺癌(metastatic breast

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2014JM4109)

通信作者: 白国栋, 副主任医师, 学士; 陕西省核工业二一五医院肿瘤科, 陕西省咸阳市渭阳西路 35 号(712000); E-mail: 251800155@qq.com

收稿日期: 2020-02-03; **修回日期:** 2020-03-19

cancer, MBC)个体化临床决策的制定提供参考依据。2018年 Marianna 等^[3]研究检测血液循环肿瘤细胞 RNA 作为术后早期乳腺癌潜在生物标志物。研究显示乳腺癌患者外周血 CTCs 数量与患者的临床分期和生存期有关^[4]。本研究采用 Cell Search 自动化检测系统动态检测晚期乳腺癌患者 CTCs 和肿瘤标志物糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153) 的治疗过程变化情况, 从而探讨外周血 CTCs 和肿瘤标志物在监测 MBC 疗效及评估预后中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月在陕西省核工业二一五医院肿瘤科诊治的 80 例转移性乳腺癌患者, 女性, 年龄 28~76 岁, 平均年龄 52 岁。浸润性导管癌 48 例, 浸润性小叶癌 20 例, 其他类型 12 例 (包括黏液腺癌 3 例; 大汗腺癌 6 例; 髓样癌 3 例); 绝经前 35 例, 绝经后 45 例。ER 阳性 39 例、PR 阳性 38 例, ER 和 PR 均阴性 41 例。Her-2 +++ 阳性 38 例, FISH 阳性 13 例, Her-2 - 或 + 29 例。研究已通过医院伦理委员会批准同意。

入组标准: ①具有明确可测量转移病灶, 且均经病理学证实; ②参照美国东部肿瘤合作组 (eastern cooperative group, ECOG) 体能活动状况评分标准, 评分为 0~2 分; ③预期生存期 > 3 月; ④依从性良好; ⑤签署知情同意书。排除标准: ①1 月内有手术史者; ②严重内科疾病, 不能耐受化疗及靶向治疗; ③既往有其他恶性肿瘤疾病者; ④研究期间进行转移肿瘤切除者。

1.2 方法

1.2.1 外周血循环肿瘤细胞检测方法^[5]

治疗前抽取外周静脉血 7.5ml 进行 CTCs 检测, 操作流程严格按照配套说明书和实验室规章进行。CTCs 检测的具体步骤: ①将储存管中 7.5ml 外周静脉血转移至 Cell Search 配套试剂盒 15ml 锥形管中, 另添加 6.0ml 缓冲液, 充分颠倒将其混匀后以 4000r/min 离心 10min; ②样本在 Celltracks Autoprep 上进行 CTCs 检测; ③将结果传至 Celltracks Analyzer II 系统进行分析, 系统分选符合乳腺癌细胞形态、CK+ 细胞供专业人员判读, 其中 CK+DAPI+

CD45-细胞为 CTCs; 检测到 1 个 CTCs 即判断为阳性。研究显示 CTCs < 5 个提示预后良好, CTCs ≥ 5 个提示预后不良^[6]。在治疗 3~4 个周期后收集 7.5ml 进行 CTC 检测以判断疗效及预后。

1.2.2 肿瘤标志物检测

患者空腹静脉血 3ml 检测 CA153。应用 Cobase601 型电化学发光仪及其配套试剂进行检测。CA153 > 25U/ml 为阳性。

1.3 治疗方案

根据 NCCN 指南制定具体方案, 三阴性乳腺癌以化疗为主, 化疗方案包括 TA (紫杉醇 175mg/m², d1+多柔比星 60mg/m², d1)、GP (吉西他滨 1200mg/m², d1、8+顺铂 75mg/m², d1~3)、NP (长春瑞滨 25mg/m², d1、8+顺铂 75mg/m², d1~3)、XD (卡培他滨 1275mg/m², d1~14+多西他赛 75mg/m², d1), 每 21 天为 1 个周期。而激素受体阳性及 Her-2 阳性乳腺癌则接受化疗、内分泌治疗、靶向治疗或联合治疗, 靶向药物主要为曲妥珠单抗; 内分泌治疗包括抗雌激素类、甾体类和促黄体激素释放激素类似物。

1.4 疗效评估

患者在接受 3~4 个治疗周期后进行疗效评估。评估方法包括影像学 MRI、CT 等检查治疗, 参照 RECIST 标准对病灶进行评价^[7]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验, 计量资料采用 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗对转移性乳腺癌患者 CTCs 影响

与化疗前相比, 化疗后 CTCs 阳性率明显下降, CTCs 阳性率从化疗前的 61.25% (49/80) 下降到化疗后的 37.5% (30/80), 两者差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.026, P = 0.004$)。

2.2 治疗前后肿瘤标志物比较

CA153 值治疗前为 (48.52 ± 7.356) U/ml, 治疗后为 (46.48 ± 6.232) U/ml ($t = 1.211, P = 0.249$)。

2.3 CTCs 水平与临床病理因素关系

转移性乳腺癌患者外周血 CTCs 阳性率与 Her-2 表达及 Ki-67 表达相关 ($P < 0.05$)。Her-2 阳性、Ki-67

高表达患者 CTCs 检出率高;但月经状态、ER、PR 状态等临床病理因素与 CTCs 数目均无统计学意义相关性($P>0.05$)(Table 1)。

2.4 CTCs 水平与临床疗效评价

80 例转移性乳腺癌患者中,治疗达到完全或部分缓解 30 例(37.5%),稳定 27 例(33.75%),无效进展 23 例(28.75%)。30 例完全或部分缓解患者、27 例稳定患者和 23 例无效进展患者,初次采血时 CTCs 数目分别为 6.31 ± 7.65 、 6.54 ± 4.76 和 6.70 ± 3.45 。初次检查时 CTCs 数目无统计学差异。30 例患者中,治疗后 CTCs 数目不增加 21 例(70%),增加 9 例(30%);27 例稳定患者中,治疗后 CTCs 数目不增加 20 例(74%),增加 7 例 (25.9%);23 例无效进展患者中, 治疗后 CTCs 数目不增加 8 例(34.8%),增加 15 例(65.2%)。

治疗后 CTCs 数目变化与患者预后呈正相关,当转移性乳腺癌患者化疗后 CTCs 数目不下降,反而增加,该患者预后差;化疗后患者 CTCs 数目下降,治疗有效,且该患者预后好。

Table 1 Correlation of CTCs and clinicopathologic characteristics in 80 cases with breast cancer

Characteristics	N	Positive CTCs(%)	χ^2	P
Menopause				
Premenopause	35	20(57.1)	0.115	0.822
Postmenopause	45	21(46.7)		
ER				
Positive	39	19(48.7)	0.436	0.655
Negative	41	23(56.1)		
PR				
Positive	38	20(52.6)	0.036	1.000
Negative	42	23(54.8)		
Her-2				
Positive	51	36(70.6)	9.862	0.002
Negative	29	10(34.5)		
Ki-67				
High	53	37(69.8)	11.736	0.001
Low	27	8(29.6)		

3 讨 论

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是一种由原始肿瘤细胞或肿瘤转移部位脱落而来的肿瘤细胞。CTCs 反映短时间内体内肿瘤负荷、可监测药物疗效,同时能够提早预测病情变化,在肿瘤药物疗效预测、肿瘤负荷监测、复发转移风险评估和预后分

析等发挥着重要作用。

肿瘤细胞都可以从原发病灶脱落,进入血液及淋巴系统,从而造成远处转移,然而这个转移过程通过传统的检测方法无法及时发现^[8]。研究报道显示监测血液中循环肿瘤细胞的数量是评估肿瘤转移和预测治疗效果的有效方法^[9]。近年来,随着 CTCs 检测技术的不断发展,检测阳性率明显提高,其中 CellSearch 检测系统具有敏感度高、样本量大、可重复性强等优点,在非小细胞肺癌等多种肿瘤中均有研究应用^[10]。Cristofanilli 等^[11]学者在前瞻性研究中阐述了 CTCs 与 MBC 的相关性,MBC 中 CTCs 阳性率高,是晚期乳腺癌无进展生存期和总生存期的独立预后因素。Bidard 等^[12]也证明 CTCs 在监测 MBC 患者预后中的价值,认为 CTCs 计数可用来评估 MBC 患者化疗的疗效。本研究发现 80 例 MBC 治疗后 CTCs 阳性率 (37.50%) 明显低于治疗前(61.25%) ($P<0.05$),说明 CTCs 在 MBC 患者的疗效评估有一定评估价值,这与 Shiomi-Mouri 等^[13]的研究结果一致。总之,CTCs 检测可应用于 MBC 患者的诊断及疗效评估。

本研究分析了 80 例 MBC 患者 CTCs 与病理特征的关系,结果显示 CTCs 阳性率与 Her-2 和 Ki-67 表达相关($P<0.05$);Her-2 阳性及 Ki-67 高表达的患者 CTCs 阳性率越高,表明 CTCs 与肿瘤的恶性程度相关。Rack 等^[14]研究发现,CTCs 与乳腺癌的分子分型无明显相关,本研究结果与之一致。

80 例 MBC 患者治疗后达到完全或部分缓解 30 例 (37.5%), 稳定 27 例 (33.75%), 无效进展 23 例 (28.75%)。患者病程中 CTCs 数目改变,与病情的转归相关;而且化疗后 CTCs 数目不变或下降的病例,预后较好。可见,CTCs 检测对判断病情变化和提供个体化治疗方案有一定的帮助。

总之,循环肿瘤细胞检测能够预测疗效和判断预后,具有一定的临床价值。

参考文献:

- [1] Esposito A, Criscitiello C, Locatelli M, et al. Liquid biopsies for solid tumors: understanding tumor heterogeneity and real time monitoring of early resistance to targeted therapies[J]. Pharmacol Ther, 2016, 157: 120-124.
- [2] Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA[J].

- Cancer Discov, 2014, 4(6): 650–661.
- [3] Marianna AF, Leonie M, Elisabeth K, et al. Whole blood microRNAs as potential biomarkers in post-operative early breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 141.
 - [4] Giuliano M, Giordano A, Jackson S, et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(3): R67.
 - [5] Ignatiadis M, Riethdorf S, Bidard FC, et al. International study on inter-reader variability for circulating tumor cells in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(2): R43.
 - [6] 凌静, 李琦. 循环肿瘤细胞检测在结直肠癌中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2018, 24(17): 3371–3376.
 - Ling J, Li Q. Research progress on the heterogeneity of circulating tumor cells in colorectal cancer[J]. Medical Review, 2018, 24(17): 3371–3376.
 - [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J cancer, 2009, 45(2): 228–247.
 - [8] Maltoni R, Gallerani G, Fici P, et al. CTCs in early breast cancer: a path worth taking[J]. Cancer Lett, 2016, 376(2): 205–210.
 - [9] De Mattos-Arruda L, Cortes J, Santrapia L, et al. Circulating tumor cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(7): 377–389.
 - [10] 王振丹, 赵文华, 李胜. 循环肿瘤细胞检测方法研究现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(17): 1391–1394.
 - Wang ZD, Zhao WH, Li S. Advance in the detection of circulating tumor cells [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(17): 1391–1394.
 - [11] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(8): 781–791.
 - [12] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4): 406–414.
 - [13] Shiomi-Mouri Y, Kousaka J, Ando T, et al. Clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) with respect to optimal cut-off value and tumor markers in advanced/metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer, 2016, 23(1): 120–127.
 - [14] Rack B, Schindbeck C, Jückstock J, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients [J]. Natl Cancer Inst, 2014, 106(5): pii: dju066.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。