



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.005

<http://www.gjbl.net/gjblkx/fileup/PDF/201306478.pdf>

## 非小细胞肺癌中的循环肿瘤细胞

Rogier Boshuizen<sup>1</sup>, Peter Kuhn<sup>2</sup>, Michel van den Heuvel<sup>1</sup>

(1. Department of Thoracic Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands;

2. Department of Cell Biology, The Scripps Research Institute, 10666 North Torrey Pines Road, GAC-1200, La Jolla, CA 92037, USA)

郭晓纲 译

(浙江大学医学院附属第一医院心内科, 杭州 310003)

肺癌是世界上最致命的癌症类型。仅仅在美国, 每年就有超过225000人被确诊为肺癌, 2012年预计死于肺癌的患者大约有16万<sup>[1]</sup>。与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)在结肠癌以及前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)在前列腺癌中的作用不同, 在肺癌患者诊治过程中, 肿瘤标志物的应用并不广泛。肺癌的诊断依赖于影像学检查, 而不是体液中的肿瘤标志物。然而在最近的研究中, 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的潜在价值被发现。基于CTCs的分析已经被视作“液相活组织检查”, 它将有助于我们对恶性肿瘤进行定性和定量的分析<sup>[2]</sup>。

CTCs, 即循环上皮细胞, 其生物学特征尚不十分明确。循环上皮细胞是一类疾病衍生细胞, 包括正在迁移的细胞以及终末期的细胞。实际上, 我们可以观察到血液中循环上皮细胞的整个光谱<sup>[3]</sup>。在亿万正常血液细胞中, CTCs极为罕见。除了光谱测定之外, 依照生物学特征及物理特征的不同, 至少可以通过13种其他方法来鉴定CTCs<sup>[4]</sup>。这些检测方法的敏感性存在差异。目前, 美国国家食品药品监督管理局(FDA)只批准了CellSearch检测系统来检测CTCs, 且只限于对转移性乳腺癌、大肠癌和前列腺癌进行预后判断<sup>[5-6]</sup>。

简单来说, CellSearch检测系统通过免疫磁珠富集上皮来源的细胞, 随后根据CTCs的数量来判断患者生存期的长短<sup>[7]</sup>。

关于CTCs在非小细胞肺癌中的作用, 目前的报道尚不多<sup>[2,8-11]</sup>。将同一种方法(CellSearch检测系统或者CTC芯片等)所检测的数据进行比较后发现, CTCs在非小细胞肺癌中的发生率低于其他类型肿瘤<sup>[5,12]</sup>, 详见表1(来自Marrinucci等<sup>[13]</sup>及Wendel等<sup>[2]</sup>报道的数据)。同样的方法检测发现, 50%的非小细胞肺癌患者伴有CTCs的聚集<sup>[14]</sup>。Krebs等<sup>[15]</sup>在40例3期~4期非小细胞肺癌患者中比较了CellSearch检测法及上皮肿瘤细胞大小分离法(Isolation by Size of Epithelial Tumor Cell, ISET), 结果显示经ISET法检测, 样本中CTCs阳性率(80%)高于CellSearch(23%)。通过ISET法, 有38%的样本被发现伴有至少3簇CTCs, 但CellSearch法未发现样本中有CTCs簇。这项研究未对患者进行生存分析<sup>[15]</sup>。

关于CTCs在肺癌诊断中的价值还需继续探索。虽然检出率不高, CTCs却对预后判断具有重要意义。然而, 要想对肿瘤特性进行定性分析, 需要有高检出率的检验方法。在这个层面来讲, 一些检验方法的灵敏性太低。

收稿日期 (Date of reception): 2012-08-20

作者简介 (Biography): Rogier Boshuizen, 博士, 教授, 主要从事肺癌的诊治及肺癌的液相活检工作。

通信作者 (Corresponding author): Rogier Boshuizen, Email: r.boshuizen@nki.nl

**表 1** 转移性前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌以及非小细胞性肺癌的患者血样中, 含高清可见 CTCs(以每毫升的个数为衡量指标)的患者所占百分比<sup>[2, 13]</sup>

组别	<i>n</i>	≥ 2	≥ 5	≥ 10
前列腺癌	20	90%	80%	65%
乳腺癌	30	80%	70%	60%
胰腺癌	18	61%	44%	44%
非小细胞肺癌	31	25.2%	42%	32%

## 1 疾病预测

2011年, Krebs等<sup>[11]</sup>报道了通过CellSearch法进行的一项研究。数据显示, 在101例3~4期患者中, 有21例患者在治疗开始前发现每毫升血液中至少有两个CTCs。治疗前及治疗中CTCs的数目与总体生存期及疾病分期相关<sup>[11]</sup>。Hofman等<sup>[10]</sup>报道了利用ISET法进行的研究。各个分期的患者都进行了非小细胞肺癌手术切除, 其中36%的患者CTCs结果显示阳性, 伴有较高水平可疑CTC细胞(≥50个细胞, 占病例数31%)的患者, 其预后更差。

## 2 CTCs 及应答评估

关于肺癌治疗中CTCs数量变化的研究尚未广泛展开。通过CTCs芯片技术得知, 治疗中CTCs数量增多的患者, 其肿瘤伴有影像学上的进展, 而CTCs数量减少与影像学上的肿瘤治疗反应有关<sup>[16]</sup>。通过CellSearch法检测伴有骨转移的乳腺癌患者CTCs数量, 并对这些患者进行FDG-PET([<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography)检测, 结果显示这两种评估方法所得结果在80%患者中一致<sup>[17]</sup>。研究者发现, 在4期非小细胞肺癌患者中, CTCs数量的变化与FDG-PET或实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)的检测评估结果之间存在相关性。然而这一结果并未能在所有检测时间点得到确认<sup>[18]</sup>。由于照射后的炎症反应, FDG-PET用于评估化学、放射治疗疗效结果各异, 将CTCs在化学、放射治疗前、中及后的情况同FDG-PET的检测结果进行比较, 可能得出有趣的结果。

## 3 流体活组织检查: 肿瘤的定性评估

CTCs的变化在肿瘤应答评估中扮演着重要的角色。通过对分离的CTCs进行分析, 使得识别EGFR, HER2及KRAS突变的患者成为可能<sup>[19]</sup>。在CTCs中, 也发现了其他的标志物, 比如双链DNA

断裂标志物 $\gamma$ H2AX<sup>[20-21]</sup>。如有更为敏感的CTCs检测法, 则可以预测患者对顺铂及酪氨酸激酶抑制药的应答情况<sup>[8,16]</sup>。

## 4 结论

目前, 正在开发高敏感度的流体活组织检查方法。这些方法最初作为判断预后的工具用于CTCs细胞计数中, 在临床的使用比较有限。然而通过这些方法却在血液中发现了罕见的相关细胞亚型。接下来极为重要的一步是将这些细胞作为一种活检检测材料, 从而成为传统免疫细胞学及分子学手段的补充。在临床中进行实时液相活组织检查可以尽早诊断并进行积极治疗, 还可以更好地了解疾病的分子特征来寻求更有效的治疗应答, 因此实时液相活组织检查对于非小细胞肺癌相当有吸引力。

### 致谢

本文所述高分辨率循环肿瘤细胞检测法已获Epic Science公司的许可。本文得到了美国国家癌症研究所的支持, 项目编号为US4CA143906。文章仅代表作者个人观点, 不代表美国国家癌症研究所或美国国家卫生研究院观点。Peter Kuhn(本文作者之一)拥有Epic Science公司的所有权。

### 声明

作者与文中内容并无利益冲突。

### 参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
2. Wendel M, Bazhenova L, Boshuizen R, et al. Fluid biopsy for circulating tumor cell identification in patients with early-and late-stage non-small cell lung cancer: a glimpse into lung cancer biology[J]. Phys Biol, 2012, 9(1): 016005.

3. Nieva J, Wendel M, Luttmann MS, et al. High-definition imaging of circulating tumor cells and associated cellular events in non-small cell lung cancer patients: a longitudinal analysis[J]. *Phys Biol*, 2012, 9(1): 016004.
4. Bednarz-Knoll N, Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical relevance and biology of circulating tumor cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): 228.
5. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6897-6904.
6. 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.
7. Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW. Significance of circulating tumor cells detected by the CellSearch system in patients with metastatic breast colorectal and prostate cancer[J]. *J Oncol*, 2010, 2010: 617421.
8. Das M, Riess JW, Frankel P, et al. ERCC1 expression in circulating tumor cells (CTCs) using a novel detection platform correlates with progression-free survival (PFS) in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving platinum chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 421-426.
9. Devriese LA, Bosma AJ, van de Heuvel MM, et al. Circulating tumor cell detection in advanced non-small cell lung cancer patients by multi-marker QPCR analysis[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(2): 242-247.
10. Hofman V, Bonnetaud C, Ilie MI, et al. Preoperative circulating tumor cell detection using the isolation by size of epithelial tumor cell method for patients with lung cancer is a new prognostic biomarker[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(4): 827-835.
11. Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1556-1563.
12. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology[J]. *Nature*, 2007, 450(7173): 1235-1239.
13. Marrinucci D, Bethel K, Kolatkar A, et al. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers[J]. *Phys Biol*, 2012, 9(1): 016003.
14. Cho EH, Wendel M, Luttmann M, et al. Characterization of circulating tumor cell aggregates identified in patients with epithelial tumors[J]. *Phys Biol*, 2012, 9(1): 016001.
15. Krebs MG, Hou JM, Sloane R, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 306-315.
16. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 366-377.
17. De Giorgi U, Mego M, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(8): 1213-1218.
18. Punnoose EA, Atwal S, Liu W, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(8): 2391-2401.
19. Punnoose EA, Atwal SK, Spoerke JM, et al. Molecular biomarker analyses using circulating tumor cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12517.
20. Kumar S, Ji J, Morgan R, et al. A phase I study of veliparib in combination with metronomic cyclophosphamide in adults with refractory solid tumors and lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1726-1734.
21. Wang LH, Pfister TD, Parchment RE, et al. Monitoring drug-induced gammaH2AX as a pharmacodynamic biomarker in individual circulating tumor cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 1073-1084.

(本文编辑 陈丽文)

**本文引用:** Rogier Boshuizen, Peter Kuhn, Michel van den Heuvel. 非小细胞肺癌中的循环肿瘤细胞 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(6): 478-480. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.005

本文首先以英文发表于 *J Thorac Dis*, 2012, 4(5): 456-458. 本刊已获 *Journal of Thoracic Disease* 和作者同意将该文内容以中文在本刊发表。