

循环肿瘤细胞检测在恶性肿瘤治疗及预后评估中的研究进展

韦春莹¹, 钟晓刚^{2*}, 李松霖¹

¹右江民族医学院, 临床医学院, 广西 百色

²广西壮族自治区人民医院, 结直肠肛门外科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年10月12日; 录用日期: 2024年11月5日; 发布日期: 2024年11月13日

摘要

循环肿瘤细胞(CTCs)作为恶性肿瘤患者血液中的重要生物标志物, 其检测技术的不断发展为肿瘤的精准治疗和预后评估提供了新的视角。本综述总结了CTCs的检测技术的特点及近年来CTCs检测在常见恶性肿瘤治疗中的研究进展, 探讨其临床应用以及对恶性肿瘤治疗反应评估和患者生存期的预测价值。旨在为进一步完善CTCs的检测技术及为其在科研和临床工作中提供更多的参考价值。

关键词

循环肿瘤细胞, 恶性肿瘤, 治疗, 个体化医疗

Advances in the Research of Circulating Tumor Cell Detection for Malignant Tumor Treatment and Prognostic Assessment

Chunying Wei¹, Xiaogang Zhong^{2*}, Songlin Li¹

¹School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Colorectal and Anal Surgery Department, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: Oct. 12th, 2024; accepted: Nov. 5th, 2024; published: Nov. 13th, 2024

Abstract

Circulating tumor cells (CTCs), as critical biomarkers present in the bloodstream of patients with

*通讯作者。

文章引用: 韦春莹, 钟晓刚, 李松霖. 循环肿瘤细胞检测在恶性肿瘤治疗及预后评估中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 721-726. DOI: 10.12677/acm.2024.14112937

malignant tumors, have gained significant attention due to the evolving advancements in their detection technologies. This review summarizes the characteristics of CTC detection techniques and highlights recent progress in applying these methods to common malignancies for therapy guidance and prognostic assessment. It explores the clinical utility of CTCs in evaluating treatment response and predicting survival outcomes in cancer patients. The aim is to contribute towards refining CTC detection methodologies and enhancing their applicability in both research and clinical practice, thereby offering enhanced reference value.

Keywords

Circulating Tumor Cells, Malignant Tumor, Treatment, Personalized Medicine

Copyright © 2024 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

循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)是指从原发肿瘤或转移灶脱落进入血液循环系统的癌细胞。这些细胞的存在不仅预示着肿瘤的侵袭性和转移潜能,其检测和分析对于理解肿瘤生物学、评估治疗反应、恶性肿瘤的个体化治疗和预测患者预后具有重要价值。近年来,随着检测技术的革新和临床研究的深入,CTCs在恶性肿瘤治疗中的应用日益广泛。

2. 循环肿瘤细胞检测技术

外周血循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)的检测具有无创性及实时性,在肿瘤的早期诊断、疗效监测、预后评估和精准治疗中发挥极大作用。CTCs在血液中的含量极为稀少,且被正常的血细胞所包绕,因此将CTCs与正常的血细胞分离是检测难点[1]。CTCs检测技术是近年来肿瘤学研究中的一个重要部分,对其进行分析,以获得肿瘤生物学信息对应的临床信息。对CTCs进行检测分析的前提是寻找效率高、特异性强、灵敏度好、细胞活性优的捕获、富集、分离技术[2]。以下是常用的CTCs检测技术:

OncoQuick技术通过使用特定孔径的滤膜进行离心,将CTCs与正常血细胞分开,其优势在于操作简单、效率高、特异性强[3]。

CellSearch系统利用抗EpCAM抗体+免疫磁珠特异性结合捕获EpCAM阳性的CTCs,制成免疫磁珠,形成“磁珠-抗体-抗原-靶细胞”复合物,并通过磁场分离然后通过荧光标记进行识别和计数,从而达到分离和富集CTCs的目的[4]。其优势在于捕捉纯度高,可以捕捉到上皮型及上皮间质混合型细胞,但是无法捕捉到间质型CTC(EpCAM阴性)。在临床上,使用CellSearch技术进行的CTC计数已被FDA批准用于对乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌患者进行分层[5]。

Cytte检测系统是利用特异性抗体CD45、CD14等与白细胞结合,进而在磁场作用下去除白细胞,从而使CTC被富集沉淀,这种方法可以检出EpCAM阴性的间质型CTC。

微流控技术:代表技术为CTC-iChip芯片,微流控芯片通过设置不同的条件,对CTCs进行特异性的捕获和分离,其优势在于高灵敏度、高特异性及高精度,局限性在于需要较高的技术及成本投入,通道大小需与CTCs的大小匹配。

目前CTC的检测经过多次的更新换代,目前常用的基于生化特性的免疫磁珠技术检测技术,当前所研发的检测技术各有优势及不足,有部分不能捕获全部的CTCs,或有些存在残留的血细胞干扰。

3. 循环肿瘤细胞在恶性肿瘤治疗中的应用

循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)在恶性肿瘤治疗中的应用主要集中在以下几个方面:

治疗反应评估: 临床上对于恶性肿瘤的治疗包括手术治疗、化疗、放疗、靶向治疗及内分泌治疗等, 在治疗过程中需要进行影像学监测, 在治疗前期影像学上的变化并不明显, CTCs 可以被认为是一种实时“液体活检”, 可以提供有关癌症状态的实时信息[6]。此时通过进行外周血 CTCs 检测, CTCs 的数量变化可作为评估肿瘤治疗效果的重要指标。有一部分人认为进行 CTCs 的检测更有利于动态观察肿瘤进展[7]。

一些研究表明, 监测 CTC 在肺癌的精准治疗中起着重要作用[8]。CTC 的存在与疾病负担的诊断范围相关联, 包括可能的转移和疾病进展[9], 对肺癌患者化疗前后的 CTCs 计数进行比较, 确定 CTCs 计数的变化与肿瘤治疗的反应相关。肺癌患者 CTC 阳性检出率高, CTC 的数量、亚型与患者治疗后的生存期密切相关。CTCs 的检测有望成为预测肺癌疗效和预后的重要生物学指标[10]。综上所述, 可将 CTCs 作为肺癌早期筛查及治疗方案疗效评定的项目之一。

胃癌的术后监测主要通过影像学检查, 影像学检查对于胃癌的检测具有一定的滞后性。一项分析显示, 在胃癌的治疗中 CTC 数目低的病人的化疗疗效好于 CTC 数目高的病人, 且治疗前后 CTC 数量的变化具有统计学意义。Zhe 等[11]研究发现, 进展组的 CTCs 数量有明显的增加, 进展组的 CTCs 数量有明显减少, CTC 监测对于胃癌治疗效果评估有重要价值。胃癌与结直肠癌同为消化道实体恶性肿瘤, 在治疗上具有一定的相似性[12]。CTCs 数量可预测晚期结直肠癌化疗疗效, CTC 检测对晚期结直肠癌化疗后疗效评价与影像学标准评价效果一致性良好, 具有实际的临床应用价值[13]。

在 FC [14]等的研究中, 对乳腺癌患者进行分组研究, 61.3%的患者复发风险估计值与 CTC 风险评估一致。而在标准组中, CTC 计数可指导乳腺癌的一线治疗。经过研究表明, CTC 计数少的乳腺癌患者预后良好, 晚期乳腺癌患者的 CTC 计数是重要的预后因素。治疗期间任何时候高水平的 CTC 可以在影像学研究及肿瘤标志物之前可靠地预测疾病的进展[15]。

CTC 集群可预测肝细胞癌的侵袭性和早期复发。CTC 簇可预测肝细胞癌复发并改善血清生物标志物甲胎蛋白的性能[16]。有研究表明, CTCs 的形态和数量的变化与肿瘤进展及生存率有一定相关性, 这个结果在肝癌患者中较为突出[17], 在临床中若能提供 CTCs 形态及体积的变化, 能更加准确地评估治疗方案的疗效。

在治疗前和治疗过程中定期检测 CTCs, 如果 CTCs 的数量显著下降, 这可能表明治疗有效。反之, 如果 CTCs 的数量保持不变或增加, 可能提示治疗效果不佳或肿瘤对治疗产生了耐药性。这有助于医生及时调整治疗方案, 选择更有效的治疗策略。

个体化治疗: 液体活检可以提供肿瘤的分子分析信息。CTCs 不仅携带肿瘤的遗传信息, 还可以反映肿瘤的生物特性。通过分析 CTCs 中的基因突变及染色体重排、蛋白表达和信号通路活性、循环核酸(包括循环肿瘤 DNA (ctDNA)), 可以为患者选择最佳的治疗方案, 提供更精准的治疗选择。基于 ctDNA 的液体活检可以指导免疫治疗。一项研究使用液体活检来检测 ctDNA 中的微卫星不稳定性(MSI)状态, 发现与传统组织活检的结果高度一致, 有效预测患者的免疫治疗敏感性和临床结果[18]。随着技术的不断进步, CTCs 有望成为恶性肿瘤个体化治疗和精准医学的重要组成部分。

预后预测: 液体活检在预后评估、微小残留病灶检测、治疗选择、耐药机制以及早期癌症诊断方面为癌症患者开辟了一条新途径[19]。CTC 和 ctDNA 通常被认为是液体活检的基础。通常认为 CTC 计数增加与转移和癌症侵袭性的可能性增加相关[20]。目前, 有证据表明, 控制局部病灶的一些治疗方式可能会促进 CTCs 数量增加[21]。CTC 的某些特征与癌症患者的预后相关。在过去 10 年中, CTCs 的计数被确立为预测常见恶性肿瘤的复发时间和生存率的预后工具[22]。一项研究表明, 辅助化疗后 ctDNA 阳性

与无病生存期较差相关,并且 ctDNA 检测比放射学复发早 11.5 个月[23]。CTCs 的检测可以为患者的预后提供有价值的信息。在进行外周血 CTC 的检测中,CTC 数量与疾病的进展及转移相关,数字的增加预示着肿瘤的五年生存率较低。因此,CTCs 的检测可以帮助医生评估患者的疾病状态,为患者提供更准确的预后信息,从而制定更个性化的治疗计划。

复发监测:恶性肿瘤的转移有很多步骤,其中包括了许多关键通路。肿瘤细胞通过血液到达全身各个地方并在远处播种,当这些细胞在远处定植后,逐渐生长成临床上可监测到的转移灶[24]。许多研究表明,这些转移性病灶可能长期在机体中以微小转移灶的形式存在,数量稀少且难以检测,不可否认的是,这些血液循环中的微小转移灶可能是导致肿瘤复发的主要原因。在经过手术治疗及术后辅助治疗后,即使影像学检查提示未见肿瘤复发倾向,但 CTCs 的存在也预示着机体中可能存在潜在的微小转移灶,这些是肿瘤复发的早期信号,结直肠癌术后 CTCs 阳性患者术后肿瘤复发转移的风险是术后 CTCs 阴性患者的 4.415 倍[25]。所以在临床上定期监测 CTCs 数量及类型可以提示治疗效果,而治疗后的 CTCs 的数量变化趋势可以提示肿瘤复发倾向,为患者提供早期干预的机会,提高治疗成功率,大大改善患者预后。

4. 循环肿瘤细胞检测的挑战与未来方向

尽管 CTCs 检测在恶性肿瘤治疗中显示出巨大的潜力,但其应用仍面临一些挑战,目前存在几个技术因素明显阻碍了 CTCs 转化为临床实践。从血液中收集的 CTC 通常浓度较低,且缺乏检测的标准化流程及评估标准。应用不同检测方法检测 CTC 可能会导致不同的敏感性和特异性,现如今迫切需要更大规模、更长期的研究以实现液体活检的临床应用[26]。高精度的 CTCs 检测技术往往成本较高且操作复杂,限制了其在临床实践中的广泛应用。CTCs 在血液中可能经过凋亡、裂解等过程,可能影响检测结果和生物学的完整性。开发成本更低、操作更简便的检测方法、制定统一的检测流程及评估标准是提高 CTCs 检测技术临床实用性的关键。

未来的研究方向将致力于提高检测技术的性能,开发更灵敏、特异性高、成本更低的 CTCs 检测技术,如利用纳米芯片及人工智能等技术提高 CTCs 的检测效率和准确性[27]。探索 CTCs 在新药研发和临床试验中的应用,ctDNA 在转移性肿瘤患者中研究最为广泛,可用于识别特定的治疗靶点、发现获得性耐药机制等[28],将 CTCs 检测与循环肿瘤 DNA(ctDNA)、外泌体、循环 RNA 等其他液体活检技术相结合,以获得更全面的肿瘤生物学信息,提高临床应用价值[29]。建立统一的检测及分析标准,提高检测结果的重复性及可比性,以进一步验证 CTCs 在指导肿瘤患者治疗、预后及复发监测中的具体应用价值[30],实现更精准的肿瘤诊断和治疗。加强生物医学、信息技术等多学科合作,促进 CTCs 检测技术的创新及临床应用的扩展。

总之,尽管 CTCs 检测面临多重挑战,但其在恶性肿瘤的早期诊断、预后评估、治疗监测和个体化医疗中的潜力巨大,未来的发展方向将致力于克服现有技术瓶颈,推动 CTCs 检测技术的临床转化和广泛应用。

5. 结论

循环肿瘤细胞检测技术的快速发展为恶性肿瘤的精准治疗和预后评估开辟了新的途径。随着技术的不断优化和临床研究的深入,CTCs 在恶性肿瘤治疗中的应用前景广阔,但因对其检测和分析仍存在较大的挑战,进一步提高其检测的灵敏度和特异性、标准化检测流程,对评估恶性肿瘤的治疗效果,并依据检测结果制定个体化治疗方案有更大的参考价值,其有望成为肿瘤个体化医疗的重要组成部分。

基金项目

广西壮族自治区卫生和计划生育委员会项目(S201642);广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026257)。

参考文献

- [1] Costa, C. and Dávila-Ibáñez, A.B. (2020) Methodology for the Isolation and Analysis of CTCs. In: Piñeiro, R., Eds., *Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Metastatic Disease*, Springer International Publishing, 45-59. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35805-1_4
- [2] 王红兵. 液体活检在恶性肿瘤中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 198-202.
- [3] 李一林, 陈杨, 李艳艳, 等. 循环肿瘤细胞检测在常见恶性肿瘤精准医学中的应用和展望[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(4): 332-340.
- [4] 郝少龙, 刘新承, 刘日明, 等. 实体恶性肿瘤循环肿瘤细胞检测的研究进展[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2016, 10(5): 638-640.
- [5] Castro-Giner, F. and Aceto, N. (2020) Tracking Cancer Progression: From Circulating Tumor Cells to Metastasis. *Genome Medicine*, **12**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00728-3>
- [6] Jelski, W. and Mroczko, B. (2022) Molecular and Circulating Biomarkers of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7588. <https://doi.org/10.3390/ijms23147588>
- [7] Li, W., Liu, J., Hou, L., Yu, F., Zhang, J., Wu, W., et al. (2022) Liquid Biopsy in Lung Cancer: Significance in Diagnostics, Prediction, and Treatment Monitoring. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01505-z>
- [8] Li, C., Shao, J., Li, P., Feng, J., Li, J. and Wang, C. (2023) Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy in Lung Cancer: Biological Characteristics and Clinical Integration. *Cancer Letters*, **577**, Article 216365. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216365>
- [9] Casagrande, G.M.S., de Oliveira Silva, M., Reis, R.M. and Leal, L.F. (2023) Liquid Biopsy for Lung Cancer: Up-to-Date and Perspectives for Screening Programs. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms24032505>
- [10] Xu, Y., Ren, X., Jiang, T., Lv, S., Gao, K., Liu, Y., et al. (2023) Circulating Tumor Cells (CTCs) and *hTERT* Gene Expression in CTCs for Radiotherapy Effect with Lung Cancer. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 475. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10979-z>
- [11] Zhu, Y., Chen, N., Chen, M., Cui, X., Yang, H., Zhu, X., et al. (2021) Circulating Tumor Cells: A Surrogate to Predict the Effect of Treatment and Overall Survival in Gastric Adenocarcinoma. *The International Journal of Biological Markers*, **36**, 28-35. <https://doi.org/10.1177/1724600820981972>
- [12] 王刘星, 王黔. 循环肿瘤细胞在胃癌中应用的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(9): 1736-1740.
- [13] 车凯军, 查国华, 龙剑. 循环肿瘤细胞在晚期结直肠癌化疗疗效评价的价值探讨[J]. 江西医药, 2021, 56(8): 1147-1149.
- [14] Singh, T., Fatehi Hassanabad, M. and Fatehi Hassanabad, A. (2021) Non-Small Cell Lung Cancer: Emerging Molecular Targeted and Immunotherapeutic Agents. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188636. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188636>
- [15] Cueva Bañuelos, J.F., Rodríguez López, C., Cortegoso Mosquera, A., Palacios Ozores, P. and Curiel García, T. (2020) Clinical Relevance and Therapeutic Application of CTCs in Advanced Breast Cancer. In: Piñeiro, R., Eds., *Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Metastatic Disease*, Springer International Publishing, 147-164. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35805-1_10
- [16] Zhao, L., Song, J., Sun, Y., Ju, Q., Mu, H., Dong, X., et al. (2023) Tumor-Derived Proliferative CTCs and CTC Clusters Predict Aggressiveness and Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Cancer Medicine*, **12**, 13912-13927. <https://doi.org/10.1002/cam4.5946>
- [17] Bidard, F., Jacot, W., Kiavue, N., Dureau, S., Kadi, A., Brain, E., et al. (2021) Efficacy of Circulating Tumor Cell Count-Driven vs Clinician-Driven First-Line Therapy Choice in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: The STIC CTC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 34-41. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5660>
- [18] Raza, A., Khan, A.Q., Inchakalody, V.P., Mestiri, S., Yoosuf, Z.S.K.M., Bedhiafi, T., et al. (2022) Dynamic Liquid Biopsy Components as Predictive and Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02318-0>
- [19] Ye, Q., Ling, S., Zheng, S. and Xu, X. (2019) Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma: Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1043-x>
- [20] Lin, D., Shen, L., Luo, M., Zhang, K., Li, J., Yang, Q., et al. (2021) Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>

- [21] Tinganelli, W. and Durante, M. (2020) Tumor Hypoxia and Circulating Tumor Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9592. <https://doi.org/10.3390/ijms21249592>
- [22] Frithiof, H., Welinder, C., Larsson, A., Rydén, L. and Aaltonen, K. (2015) A Novel Method for Downstream Characterization of Breast Cancer Circulating Tumor Cells Following Cellsearch Isolation. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0493-1>
- [23] Tarazona, N., Gimeno-Valiente, F., Gambardella, V., Zuñiga, S., Rentero-Garrido, P., Huerta, M., *et al.* (2019) Targeted Next-Generation Sequencing of Circulating-Tumor DNA for Tracking Minimal Residual Disease in Localized Colon Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, 1804-1812. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz390>
- [24] Liu, J., Lian, J., Chen, Y., Zhao, X., Du, C., Xu, Y., *et al.* (2021) Circulating Tumor Cells (CTCs): A Unique Model of Cancer Metastases and Non-Invasive Biomarkers of Therapeutic Response. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 734595. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.734595>
- [25] 伍远浩, 黄平, 李来春. 平均血小板体积和循环肿瘤细胞对结直肠癌术后复发转移的预测价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(11): 873-877.
- [26] Zhou, H., Zhu, L., Song, J., Wang, G., Li, P., Li, W., *et al.* (2022) Liquid Biopsy at the Frontier of Detection, Prognosis and Progression Monitoring in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01556-2>
- [27] Ignatiadis, M., Sledge, G.W. and Jeffrey, S.S. (2021) Liquid Biopsy Enters the Clinic—Implementation Issues and Future Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 297-312. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>
- [28] Cescon, D.W., Bratman, S.V., Chan, S.M. and Siu, L.L. (2020) Circulating Tumor DNA and Liquid Biopsy in Oncology. *Nature Cancer*, **1**, 276-290. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0043-5>
- [29] Alix-Panabières, C. and Pantel, K. (2021) Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discovery*, **11**, 858-873. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1311>
- [30] Wang, K., Wang, X., Pan, Q. and Zhao, B. (2023) Liquid Biopsy Techniques and Pancreatic Cancer: Diagnosis, Monitoring, and Evaluation. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01870-3>