

间质型异倍体 CTC 与肺癌定向肝转移及预后密切相关

肺癌远端转移是肺癌高致死率的主要原因。能够有效检测出与肺癌定向靶器官转移及与预后密切相关的 CTC 亚类细胞，对肺癌治疗具有重要意义。然而迄今为止，有关这一领域的研究还没有相关报道。最近，首都医科大学附属北京胸科医院与赛特生物密切合作，应用 SE-i-FISH® 针对 61 例晚期肺癌患者治疗前、后 CTC 亚类细胞进行了深入研究，揭示了治疗前肺癌间质型 CTC 的特殊临床意义。相关研究已得到发表 (Wang et al., 2019 *J Cancer Res Clin Oncol* 145:2911-2920)。

本文要点

- 本研究前瞻性入组 44 例 SCLC 小细胞肺癌患者 (单独一线铂类化疗，或联合放疗)、17 例 NSCLC 肺腺癌 (一线抑制血管生成的靶向贝伐单抗联合铂类化疗) (2017.12-2018.12); 分期 IIIA, IIIB, IV

- 治疗前 CTC 总类分析：98.4% (60/61) 肺癌患者治疗前显示 CTC 阳性；其中 54.1% (33/61) 患者 CTC ≥ 5 个/6 ml，这类患者的高 CTC 总数与吸烟史及肝转移密切相关
- 治疗前 CTC 亚类分析：19.7% (12/61) 患者呈现 Vimentin⁺ 间质型 CTC；间质型 CTC 主要为小细胞 CTC (\leq 白细胞)，其与患者肺癌肝转移及较差预后显著相关
- 多变量统计学分析显示，治疗前间质型 CTC 与患者较差预后密切相关

治疗前小细胞 CTC 及三倍体 CTC 的数量与患者较差预后密切相关

本临床实验显示，小细胞 CTC 占检测出的 CTC 总数的大部分，无论治疗前 (52.8%) 或治疗后 (53.6%)，比例基本保持不变。肿瘤患者治疗前小细胞 CTC ≥ 2 ，其 PFS 明显短于 CTC < 2 的患者 (图 1)。

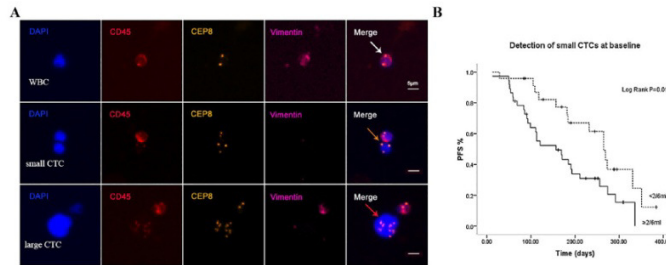


Fig. 1 Analysis of CTCs based on cell size and correlation of small cell CTCs with PFS. a Images of small and large CTCs in advanced lung cancer patients. Comparing to the size of WBCs (white arrow), a small ($\leq 5\mu\text{m}$) triploid CTCs as well as an large ($\geq 5\mu\text{m}$) WBC) multiploid CTCs are indicated by orange and red arrow. b Correlation of small cell CTCs with PFS. Pretreatment patients with small cell CTCs $\geq 26\text{ ml}$ had a PFS significantly shorter than patients with small cell CTCs $< 26\text{ ml}$ ($p=0.017$)

图 1 小细胞 CTC 数目与预后密切相关

针对 CTC 总类的染色体倍体分析显示，治疗前 8 号染色体三倍体的 CTC 占比为 53.35%，多倍体 (≥ 4 倍体) 45.62%。然而只有治疗前三倍体 CTC ≥ 2 的患者，其 PFS 明显短于三倍体 CTC < 2 的患者 (图 2)，而治疗后检测到的三倍体 CTC 与 PFS 无显著相关性。

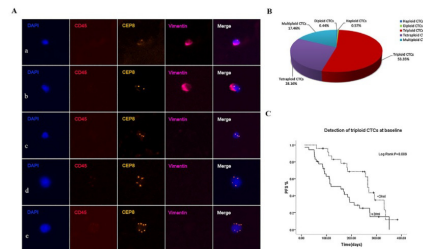


Fig. 2 Analysis of Chr 8 ploidy of CTCs and correlation of triploid CTCs with PFS. Baseline triploid CTCs $\geq 26\text{ ml}$ showed a much shorter PFS than patients with triploid CTCs $< 26\text{ ml}$ ($p=0.009$)

图 2 三倍体 CTC 数目与预后密切相关

治疗前 Vim+ 间质型 CTC 与肺癌肝转移及患者较差预后密切相关

19.7% (12/61) 肺癌患者可于治疗前检测出 Vim⁺ CTC，该亚类主要为小细胞 CTC。8 号染色体倍体分析显示，与 CTC 总类有很大不同，治疗前 Vim⁺ CTC 的各种倍体所占比例分别为单体 (25.64%)，二倍体 (17.95%)，三倍体 (20.51%)，多倍体 (35.9%)。进一步的分析显示，治疗前 Vim⁺ CTC (≥ 1 个/6 ml 血液) 与肺癌肝转移及患者 (包括 SCLC 及 NSCLC ADC) 较短的 PFS 显著相关，而治疗后检测出的 Vim⁺ CTC 与预后无明显关联性 (图 3)。

结论

随着人们对 CTC 认识的日益加深，临床 CTC 检测已不仅仅是简单计数，可进一步根据 CTC 的生物学特性，如细胞大小、蛋白标志物表达及染色体倍体特性进行 CTC 亚类分析。每种亚类的 CTC 具有不同的特殊临床意义，以本实验为例，治疗前的小细胞 CTC、三倍体 CTC 与患者

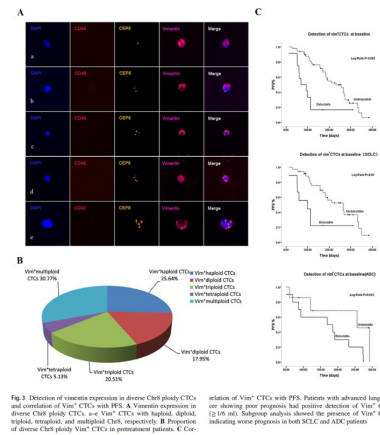


Fig. 3 Detection of circulating expression in diverse Clark ploidy CTCs and correlation of Vim⁺ CTCs with PFS. A: Immunofluorescence images in diverse Clark ploidy CTCs. Left: Vim⁺ CTCs with haploid, diploid, triploid, tetraploid, and multiploid Clark, respectively. B: Proportion of diverse Clark ploidy Vim⁺ CTCs in post-treatment patients. C: Correlation of Vim⁺ CTCs with PFS. Patients with advanced lung cancer showing poor prognosis had positive detection of Vim⁺ CTCs (n=12 only). Subgroup analysis showed the presence of Vim⁺ CTCs indicating worse prognosis in both SCLC and ADC patients.

图 3 Vim⁺ CTC 和预后密切相关

的较差预后密切相关，Vim⁺ 间质型 CTC 与肺癌肝转移及患者较差预后都密切相关。本文利用 SE-i-FISH[®] CTC “肿瘤精准检测”取得的临床实验结果，为临床进一步开展早期预估肿瘤定向转移靶器官及精准治疗提供了有意义的借鉴与有效技术手段。