

· 综述 ·

循环肿瘤细胞在转移性乳腺癌治疗及预后评价中的应用进展

郝帅 田武国 孙启慧 高博 罗东林

【摘要】 循环肿瘤细胞(CTCs)是恶性肿瘤患者外周血循环中的肿瘤细胞,来源于原发肿瘤或从转移性病灶脱落入血。外周血 CTCs 检测已成为一种高度可行且可重复的非侵入性新型诊断方法。CTCs 的血源性传播在乳腺癌转移、进展中起到重要的作用。CTCs 检测既能评估临床干预措施的疗效及患者的预后,又可作为分析患者肿瘤生物学特征的实时样本,及时发现肿瘤的生物学变化。临床医师可根据 CTCs 检测结果及时调整患者的治疗方案,从而实现个体化治疗。目前,在基因和分子生物学水平对 CTCs 的研究已广泛开展,有望为转移性乳腺癌的治疗提供新的靶点。本文主要介绍 CTCs 检测在转移性乳腺癌治疗及预后评估中的应用进展。

【关键词】 肿瘤循环细胞; 乳腺肿瘤,继发性; 治疗; 预后

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

在世界范围内,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,并且是女性癌症致死的首要原因^[1]。30%~40%的早期乳腺癌患者,即使接受了辅助治疗,仍会发展为转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)^[2]。MBC 患者死亡风险极大增高,治疗主要以缓解临床症状、改善生活质量及提高生存率为主^[3]。20%~30%的早期乳腺癌患者会出现单个肿瘤细胞脱落入血,并通过血液播散至全身形成微转移,继而出现远处转移病灶^[4]。目前,临床上 MBC 患者的预后及其治疗效果的评估主要依据临床影像学变化或者血清生物学标志物,但这些方法都不敏感,不能早期检测到血液中微转移的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)。更多的研究证实,存在于外周血中的 CTCs 在肿瘤转移过程中发挥着重要作用,其检测技术的出现,对早期发现肿瘤微转移,评估 MBC 疗效和预后,以及对于肿瘤的个体化治疗都具有重要意义^[5]。

一、CTCs 的定义与特性

早在 1869 年, Ashworth^[6]在 1 例因癌症死亡的患者外周血中发现了类似肿瘤细胞,并提出了 CTCs 的概念,将自发或因诊疗操作而从实体瘤或转移灶释放并进入外周血循环的肿瘤细胞定义为 CTCs。大多数上皮起源的实体肿瘤均可检测到 CTCs 的存在,且 CTCs 大多为上皮细胞表型,然而 Yu 等^[7]研究发现 MBC 患者 CTCs 中也含有丰富的间质细胞,同时发现一些在上皮间-质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程中表达的调节因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路组件和 FOXC1 转录因子,表明肿瘤细胞在血液系统中存活且经历了 EMT 改变。Bae 等^[8]研究发现,在乳腺癌患者中, EMT 表型的存在与疾病的进展和较差的临床预后显著相关。近期研究发现,

CTCs 因为异质性转录而具有不同的分子表型^[9],其中表达干细胞表型的细胞亚群,称为肿瘤发生细胞或者肿瘤干细胞^[10]。该类细胞因具有静止、自我更新、不对称分裂、耐药、对放射线耐受、免疫逃避、合成转移等属性,故在肿瘤的起源、发生、局部浸润,以及肿瘤进展和转移中发挥了重要的作用^[11-13]。

二、CTCs 检测方法

在肿瘤患者的外周血中,几乎每 10 万~100 万个白细胞中只有一个 CTCs^[14],因此,高敏感度和特异度的 CTCs 检测方法至关重要。目前,CTCs 检测体系主要包括 CTCs 富集系统和 CTCs 检测系统。CTCs 的富集以细胞大小、密度、阳性或者阴性免疫选择为基础。而 CTCs 检测方法通常分为以核酸为基础的方法[以多种上皮 mRNA、CK、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)为靶标的 PCR],以免疫学为基础的方法(抗 CK 或者抗 EpCAM 抗体的免疫组织化学),以及上皮抗原测定(检测肿瘤特异性蛋白质)。常用的循环肿瘤细胞富集及检测方法见表 1^[15-21]。

三、CTCs 检测在 MBC 中的应用

1. CTCs 在 MBC 预后及疗效评估中的应用

2004 年, Cristofanilli 等^[22]在一项多中心前瞻性研究中阐述了 CTCs 与 MBC 的临床相关性,研究表明 CTCs 在 MBC 患者中广泛存在,并且是无进展生存(progression-free survival, PFS)和 OS 的独立预后因素。这项研究纳入了 177 例即将接受治疗的 MBC 患者,以每 7.5 ml 外周血中 5 个 CTCs 为截点把患者分为两类,每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs 的患者比 CTCs < 5 个的患者 PFS (2.7 个月比 7 个月)和 OS (10.1 个月比 18 个月)均明显缩短。Hayes 等^[23]在随后的研究中进一步证实了 CTCs 在 MBC 患者中的预后价值,并且发现治疗过程中 CTCs 的动态变化与临床结局密切相关,CTCs 减少者与 CTCs 持续高水平者相比,其 PFS 和 OS 显著延长。2014 年, Bidard 等^[24]发表了 MBC 患者一线化疗治疗过程中 CTCs 动态检测的临床有效性研究。该研究共包含欧洲 17 个研究中心的 1 944 例患者,分别于治疗前、治疗开始后 3~5 周、治疗开始后 6~8 周时检测外周血中的 CTCs,发

表 1 常用循环肿瘤细胞富集及检测方法特点

技术	描述	优点	缺点
膜滤过分离法 ^[15]	依据细胞大小使用孔径约 8 μm 滤膜分离 CTCs	分离计数可操作性强, 保存细胞活性便于后续分析	CTCs 纯度低, 特异性较差
CellSearch 系统 ^[16]	用 EpCAM 抗体包被的铁磁珠免疫分离(用 CK8、CK18、CK19、CD45 和 DAPI 标记进行检测)	半自动, 敏感度高, 可重复性高, 标记、鉴定和计数均有明确的标准, FDA 唯一认可	依赖 EpCAM 阳性的细胞, 假阴性率较高, 不能进行 CTCs 基因表达分析, 价格昂贵
免疫细胞化学技术 ^[17]	在细胞富集的基础上, 针对肿瘤细胞特异蛋白或基因进行原位检测, 并对筛选后的细胞进行鉴定	能够进行 CTCs 计数检测及形态学分析, 直观且操作简便	敏感度和特异度较低, 主观性较强
上皮细胞免疫斑点法 ^[18]	通过检测细胞分泌或被激活所释放的特异性蛋白来鉴定蛋白分泌型细胞	能够区分凋亡细胞和活性 CTCs	缺乏 CTCs 进一步富集与检测的潜力
CTC-chip ^[19]	使用含包被 EpCAM 抗体微柱阵列的芯片	检测率高, 便于计数及分子表型分析	依赖 EpCAM 阳性的细胞, 特异度有待提高
RT-PCR (CTCscope) ^[20]	基于肿瘤特异性基因的表达分析	敏感度高	CTCs 数量检测准确性较差, 缺乏形态学分析
AdnaTest Cancer 癌细胞检测系统 ^[21]	通过特定抗原表达和肿瘤相关标志物分离, 提取 RNA 进行 RT-PCR 分析	敏感性与特异度均高, 有助于区分 CTCs 的干细胞属性与表型变化	缺乏形态学分析, 非肿瘤细胞表达相关分子可致假阳性, 表型异质性可致假阴性

注: CTCs 代表循环肿瘤细胞; EpCAM 代表上皮细胞黏附分子

现 CTCs 水平较高的患者具有较短的 PFS 和 OS。该试验再次肯定了 Cristofanilli 的观点, 并进一步证明 MBC 患者的 CTCs 具有独立预测 PFS 和 OS 的价值。一项多中心的临床研究证实, CTCs 计数在 MBC 患者化疗的每一阶段均可评估治疗的有效性, 并可预测患者生存期^[25]。

2. CTCs 与传统检测方法在评估 MBC 治疗反应及预后的应用对比

当前 MBC 患者治疗反应及预后的评估标准主要包括临床血清学检查、外周血肿瘤标志物评估和影像学检查。然而, 一些研究发现, 外周血中 CTCs 的水平能够充分评估治疗反应情况, 并可作为有价值的治疗监测工具。Dawson 等^[26]研究发现, 在接受系统治疗的 MBC 患者中, CTCs 的存在与较差的 OS 紧密相关, 而癌抗原 15-3 (cancer antigen 15-3, CA15-3) 的动态变化并没有明显的预后预测价值。Shiomi-Mouri 等^[27]比较了 CEA、CA15-3 与 CTCs 在临床上的应用价值, 发现在 MBC 患者中应用 CTCs 评估病情要比应用血清学生物标志物更加优越。此外, Budd 等^[28]比较了 CTCs 与传统影像学检测评估治疗效果的预测价值。该研究为前瞻性多中心研究, 共包含 138 例 MBC 患者, 其中: 影像学缓解且 CTCs 持续高水平(每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs) 者与影像学缓解且 CTCs 低水平(每 7.5 ml 外周血中 < 5 个 CTCs) 者相比, 中位 OS 显著降低(15.3 个月比 26.9 个月, $P = 0.0389$)。影像学进展且 CTCs 低水平(每 7.5 ml 外周血中 < 5 个 CTCs) 的患者, 其 OS 明显比影像学进展且 CTCs 高水平(每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs) 的患者长(19.9 个月比 6.4 个月, $P = 0.0039$)。De Giorgi 等^[29]分析了 CTCs 和以氟脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 为示踪剂的 PET/CT (FDG-PET/CT) 在 MBC 患者治疗中动态监测的应用, 发现治疗过程中 CTCs 检测与 OS 显著相关, 而 FDG-PET/CT 的结果与 OS 无相关性。有研究表明, 在 MBC 患者治疗过程中,

CTCs 数目的变化能够预测患者的预后情况, 并且有助于判断患者对化疗方案的敏感性, 与传统影像学、血清肿瘤标志物检测相比具有特异度高、易于获取等优点, 三者对乳腺癌患者的病情监测具有互补作用^[30]。

3. CTCs 与 MBC 患者的个体化治疗

MBC 患者的系统治疗主要包括手术、化疗、放射治疗、生物治疗及内分泌治疗。其治疗方案的制定主要以临床病理学特征为依据, 如年龄、月经状态、伴随疾病、无病间隔期(浸润性乳腺癌患者局部或对侧乳腺、淋巴结、骨或内脏部位出现复发所经历的时间)、转移灶的数量和部位等。但是, 患者对不同的治疗方案可能具有不同的反应性, 且治疗过程中可能出现不同程度的耐药现象。因此, 如果在治疗伊始能准确地预测复发风险, 在治疗过程中及时检测患者对治疗的反应, 就能针对患者选择最优的治疗方案, 同时避免不必要的不良反应, 真正实现个体化治疗^[31]。2014 年, Smerage 等^[32]进行的“SWOG S0500”(NCT00382018) 临床试验, 将接受 3 周一线化疗后 CTCs 水平仍持续较高(每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs) 的 123 例 MBC 患者随机分为两组, 即 C1 组和 C2 组, C1 组患者直到出现病情进展的影像学证据后再更换治疗方案, C2 组患者更换为另一种化疗方案。该试验旨在研究依据治疗中 CTCs 的动态变化来确定 MBC 患者的治疗方案能否使患者最终获益。但是, 这两组患者 PFS 和 OS 的差异并无统计学意义。该研究者认为这类 CTCs 水平居高不下不降的患者对化疗的反应较差, 或许需要更换治疗方案。尽管 SWOG S0500 试验未取得预期的阳性结果, 但是 CTCs 在指导个体化治疗中的潜在价值仍值得进一步研究。CirCe01 试验(NCT01349842) 旨在评估接受第 3 种化疗方案治疗 1 个周期后, CTCs 计数仍未下降的患者是否应该更换化疗方案^[33]。该试验预计于 2018 年 1 月完成, 结果令人期待, 或将有助于早期终止治疗无效、不良反应重且花费高的化疗而开

始进行姑息性治疗。这将极大优化此类患者的治疗策略,使患者真正获益。STIC CTC METABREAST 试验(NCT01710605)共包含 994 例激素受体(hormone receptor, HR)阳性、HER-2 阴性的 MBC 患者,其中以临床医师的选择指导治疗和以 CTCs 检测指导治疗的患者是随机分配的^[34]。在 CTCs 组,每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs 的患者将会接受化疗,而每 7.5 ml 外周血中 < 5 个 CTCs 的患者仅接受内分泌治疗。该试验的最终目的是研究那些 CTCs 水平较高(每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTCs)的高风险患者,接受化疗方案能否真正获益。如果最终结果证明,这类患者将获益于依据 CTCs 水平指导的治疗策略,便能在改善患者 OS 的基础上,减少患者过度治疗所致的并发症及治疗费用,使患者的治疗更加高效且人性化。依据 CTCs 的变化来调整 MBC 患者的治疗方案是否可行,仍需更多的随机化大样本临床研究加以证实,期望将来能够真正实现 MBC 患者的个体化治疗,使 MBC 患者最终获益。

4. CTCs 分子特征与 MBC 靶向治疗

CTCs 对 MBC 患者进行预后评估以及疗效监测,都是基于其数目的变化,它的另一项潜在临床价值是基于其分子特征确定靶向药物治疗终点^[35-37]。在辅助治疗背景下,HR 和 HER-2 状态的分析是目前临床实践中的重要生物学工具。在原发肿瘤为 HER-2 阳性的乳腺癌患者中,应用靶向药物如曲妥珠单抗克隆抗体或者拉帕替尼,能够提高患者的生存期并降低复发率。近来,许多研究者开始关注 CTCs 的分子特征。Fehm 等^[38]在一项前瞻性多中心试验中,明确了 254 例 MBC 患者 CTCs 的 HER-2 状态,最终在 32% 的 HER-2 阴性患者中检测出 HER-2 阳性的 CTCs。Wallwiener 等^[39]在一项最新回顾性研究中同样发现,CTCs 与原发肿瘤的 HER-2 表达差异率为 31%。Agelaki 等^[40]的研究发现,HER-2 靶向治疗药物拉帕替尼能够消除 MBC 患者的 HER-2 阳性 CTCs,而与原发肿瘤的 HER-2 状态无关,并且当病情进展时,HER-2 阴性的 CTCs 数目是增加的。该研究表明,CTCs 和肿瘤的分子特征可以作为 MBC 患者靶向治疗过程中进行分子表型评价的实时检测工具,或许能够为患者的治疗提供其他选择^[41-42]。目前,有关靶向 CTCs 的系统性治疗能否使 MBC 患者临床获益的研究正在广泛开展。CirCe T-DM1 试验(NCT01975142)旨在评估具有 HER-2 过表达 CTCs 而原发肿瘤 HER-2 阴性的 MBC 患者,单用 HER-2 靶向治疗药物能否临床获益^[43]。同样的,正在进行的 DETECT 3 期试验(NCT01619111)^[44],是一项前瞻性随机化研究,预计 2018 年 3 月最终完成。其研究原发肿瘤 HER-2 阴性且具有 HER-2 阳性 CTCs 的 MBC 患者中,联合应用标准治疗方案及抗 HER-2 治疗药物拉帕替尼能否改善患者的预后。尽管上述研究仍未得出最终结果,但是笔者相信,针对 CTCs 分子特征的研究将会更加广泛地开展,如果最终得到有价值的结果,将会拓宽 MBC 患者的治疗选择并改善患者的生存^[45-47]。

四、结语

CTCs 的计数方法和分子特征研究虽然存在着挑战,但仍具有较好的临床应用前景。在 MBC 患者中,CTCs 不仅可以评估临床干预措施的疗效及患者的预后,而且可在治疗过

程中连续监测并指导医师制定个体化治疗方案。此外,通过对 CTCs 自身特性的分析,可以增进对肿瘤的侵袭、转移部位、免疫逃避及化疗耐药等机制的了解。随着对 CTCs 潜在治疗靶点深入研究,必将催生新的诊疗手段,建立更加有效的个体化治疗方案,从而降低乳腺癌患者的复发、转移率,延长患者的生存期,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2011, 378(9793):771-784.
- [3] Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Differences in prognostic factors between early and late recurrence breast cancers [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15):6575-6579.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials [J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [5] Castle J, Shaker H, Morris K, et al. The significance of circulating tumour cells in breast cancer: a review [J]. Breast, 2014, 23(5):552-560.
- [6] Asworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in tumors were seen in the blood after death [J]. Aust Med J, 1869, 14:146-149.
- [7] Yu M, Bardia A, Wittner BS, et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition [J]. Science, 2013, 339(6119):580-584.
- [8] Bae YK, Choi JE, Kang SH, et al. Epithelial-mesenchymal transition phenotype is associated with clinicopathological factors that indicate aggressive biological behavior and poor clinical outcomes in invasive breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2015, 18(3):256-263.
- [9] Heitzer E, Auer M, Gasch C, et al. Complex tumor genomes inferred from single circulating tumor cells by array-CGH and next-generation sequencing [J]. Cancer Res, 2013, 73(10):2965-2975.
- [10] Wicha MS. Cancer stem cells and metastasis: lethal seeds [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19):5606-5607.
- [11] Moncharmont C, Levy A, Gilormini M, et al. Targeting a cornerstone of radiation resistance: cancer stem cell [J]. Cancer Lett, 2012, 322(2):139-147.
- [12] Chen D, Bhat-Nakshatri P, Goswami C, et al. ANTXR1, a stem cell-enriched functional biomarker, connects collagen signaling to cancer stem-like cells and metastasis in breast cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(18):5821-5833.
- [13] Li M, Zhang B, Zhang Z, et al. Stem cell-like circulating tumor cells indicate poor prognosis in gastric cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:981-261.
- [14] Sun YF, Yang XR, Zhou J, et al. Circulating tumor cells: advances in detection methods, biological issues, and clinical relevance [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(8):1151-1173.
- [15] Hou HW, Warkiani ME, Khoo BL, et al. Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces [J]. Sci Rep, 2013, 3:1259.

- [16] Beije N, Jager A, Sleijfer S. Circulating tumor cell enumeration by the CellSearch system: The clinician's guide to breast cancer treatment? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(2):144-150.
- [17] Broersen LH, van Pelt GW, Tollenaar RA, et al. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2014, 37(1):9-15.
- [18] Toss A, Mu Z, Fernandez S, et al. CTC enumeration and characterization: moving toward personalized medicine[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(11):108.
- [19] 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.
- [20] Payne RE, Wang F, Su N, et al. Viable circulating tumour cell detection using multiplex RNA in situ hybridisation predicts progression-free survival in metastatic breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(11):1790-1797.
- [21] Andreopoulou E, Yang LY, Rangel KM, et al. Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: AdnaGen AdnaTest BreastCancer Select/Detect™ versus Veridex CellSearch™ system [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7):1590-1597.
- [22] 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.
- [23] Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1):4218-4224.
- [24] 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.
- [25] Lv Q, Gong L, Zhang T, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(3):322-330.
- [26] Dawson SJ, Tsui DM, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13):1199-1209.
- [27] 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.
- [28] Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21):6403-6409.
- [29] De Giorgi U, Valero V, Rohren E, et al. Circulating tumor cells and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for outcome prediction in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3303-3311.
- [30] Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival as an end-point in solid tumours--perspectives from clinical trials and clinical practice [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13):2303-2308.
- [31] 姜军. 乳腺癌的精准诊疗:临床发展新趋势[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2014, 8(2):78-80.
- [32] Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31):3483-3489.
- [33] Helissey C, Berger F, Cottu P, et al. Circulating tumor cell thresholds and survival scores in advanced metastatic breast cancer: The observational step of the CirCe01 phase III trial [J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2):213-218.
- [34] Bidard FC, Fehm T, Ignatiadis M, et al. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer: overview of the current interventional trials [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1/2):179-188.
- [35] Ignatiadis M, Dawson SJ. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12):2304-2313.
- [36] Nandy A, Gangopadhyay S, Mukhopadhyay A. Individualizing breast cancer treatment—The dawn of personalized medicine [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 320(1):1-11.
- [37] Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges [J]. *Metabolism*, 2015, 64(3 Suppl 1):S16-S21.
- [38] Fehm T, Müller V, Aktas B, et al. HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(2):403-412.
- [39] Wallwiener M, Hartkopf AD, Riethdorf S, et al. The impact of HER2 phenotype of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a retrospective study in 107 patients[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:403.
- [40] Aqelaki S, Kalykaki A, Markomanolaki H, et al. Efficacy of lapatinib in therapy-resistant HER2 positive circulating tumor cells in metastatic breast cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0123683.
- [41] Ligthart ST, Bidard FC, Decraene C, et al. Unbiased quantitative assessment of Her-2 expression of circulating tumor cells in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1231-1238.
- [42] 闫继慈, 郑新宇. 乳腺癌患者循环肿瘤细胞检测及其临床意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2013, 7(6):436-441.
- [43] Bidard FC, de Rycke Y, Asselain B, et al. CirCe T-DM1 phase II trial: Assessing the relevance of HER2-amplified circulating tumor cells as a tool to select HER2-negative metastatic breast cancer for treatment with TDM1 [EB/OL]. [2015-11-16]. http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/CT317.short.
- [44] Schramm A, Friedl TW, Schochter F, et al. Therapeutic intervention based on circulating tumor cell phenotype in metastatic breast cancer: concept of the DETECT study program [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(2):271-281.
- [45] Mostert B, Sieuwerts AM, Kraan J, et al. Gene expression profiles in circulating tumor cells to predict prognosis in metastatic breast cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3):510-516.
- [46] Onstenk W, Sieuwerts AM, Weekhout M, et al. Gene expression profiles of circulating tumor cells versus primary tumors in metastatic breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 362(1):36-44.
- [47] Turner N, Pestrin M, Galardi F, et al. Can biomarker assessment on circulating tumor cells help direct therapy in metastatic breast cancer? [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(2):684-707.

(收稿日期:2015-12-11)

(本文编辑:罗承丽)

郝帅,田武国,孙启慧,等. 循环肿瘤细胞在转移性乳腺癌治疗及预后评价中的应用进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2016, 10(2):105-108.