

· 综述 ·

循环肿瘤细胞在乳腺癌个体化诊治中的研究进展

郭琰 吴昊

【摘要】 循环肿瘤细胞从实体肿瘤病灶中脱离进入血液循环,携带了肿瘤细胞的特性,并且随疾病进展发生着改变,为临床上相对无创地获取肿瘤细胞样本提供了独有的机遇与挑战。近年来,大量的研究探索将循环肿瘤细胞应用于乳腺癌临床决策中,肯定了其在各期乳腺癌疾病进展及预后预测中的作用。同时,富集及检测技术的发展,为利用循环肿瘤细胞数目及其分子生物学特性进行疾病进展监测、药物疗效评估、指导乳腺癌个体化治疗选择以及寻找药物治疗新靶点带来了希望。现就循环肿瘤细胞在乳腺癌治疗决策中的最新研究进展予以简要综述。

【关键词】 肿瘤细胞, 循环; 乳腺肿瘤; 治疗结果, 监测; 个体化治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)从实体肿瘤病灶中脱离并进入外周血液中,它的存在为相对无创地获得肿瘤标本提供了可能,因此可起到“液体活组织检查(简称活检)”的作用^[1]。利用外周血液标本进行 CTC 计数并检测其分子生物学特性,能够无创监测疾病进展及其对治疗的反应,还可探索个体化治疗方案的选择^[2]。CTC 检测可以为乳腺癌个体化临床决策的制定提供依据。笔者就 CTC 在乳腺癌治疗决策中的最新研究进展予以简要综述。

一、CTC 作为乳腺癌预后标志物

1. 晚期乳腺癌 CTC 检测

CTC 计数作为转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)预后标志物已得到广泛认同。一项里程碑式的研究在 61% MBC 患者治疗前外周血中检测到 CTC,并且证实 CTC 数目是患者无进展生存(progression-free survival, PFS)和 OS 的独立预后因素^[3]。随后,大量研究者证实了 CTC 在 MBC 中的预后价值,并且均认为 7.5 ml 外周血中 CTC ≥ 5 个可以作为界值用于判定预后较差的 MBC 患者,同时,治疗期间 CTC 数目增加或持续 ≥ 5 个者预后较差^[3-5]。

随着 CTC 研究的深入,仅依据其数目评估乳腺癌预后已不够全面。最近,研究者提出了 CTC 簇(2~50 个 CTC 的细胞团)的概念,在裸鼠原位移植瘤模型中,乳腺癌 CTC 簇为单个 CTC 转移风险的 23~50 倍,同时,CTC 簇与患者较差预后有关^[6]。在 MBC 患者中对富集到的 CTC 进行包括 50 个基因的二代测序,发现最常见的突变为 TP53 基因突变,并且与较差预后相关^[7]。

基于以上研究,强生公司的 CELLSEARCH® 系统已被美国 FDA 批准用于晚期乳腺癌患者^[3, 8]。

2. 早期乳腺癌 CTC 检测

虽然 CTC 在早期乳腺癌(early breast cancer, EBC)中的应用尚存争议,但也有一些研究者在 EBC 中观察到 CTC,其检出率从 21.5%~24% 不等,并且,每 7.5 ml 外周血检测出 ≥ 1 个 CTC 与患者较短的 DFS 及 OS 有关^[9-11]。这些研究逐步证实了 CTC 在 EBC 患者中的应用价值。而后德国的 SUCCESS 试验填补了 CTC 在 EBC 临床试验中的空缺。该试验是一项前瞻性、多中心、3 期随机临床研究,纳入 2 026 例 EBC 患者,结果显示,辅助化疗前 CTC 检出率为 21.5%,多变量分析显示,CTC 数目是独立预后指标,另外,CTC 检出的绝对值越高,患者预后越差^[11]。基于该研究进展,德国 AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) 指南推荐:CTC 可作为早期乳腺癌患者的预后指标,并可作为无症状患者的常规随访检查项目之一^[12]。最近的研究发现,新辅助化疗前 CTC 的检出是独立预后因素,CTC 与 pCR 结合能够更好地将患者分层,从而进行治疗干预^[13]。

二、CTC 与乳腺癌药物治疗疗效监测

CTC 的无创检测特性为动态监测药物治疗疗效提供了便利,在乳腺癌各个治疗阶段均有一定的价值,其研究也在展开和深入。

1. CTC 与晚期乳腺癌治疗疗效

已有研究证实,CTC 数目与影像学评估的 MBC 进展具有很好的一致性。一项小样本前瞻性试验纳入了 68 例 MBC 患者,在治疗期间每 3~4 周进行 CTC 数目检测及影像学检查,两者具有较好的相关性^[14]。并且,CTC 提示的疾病进展早于影像学改变,可提早约 7~9 周观察到疾病进展,从而为利用 CTC 进行药物疗效监测奠定了基础^[14]。这在乳腺癌骨转移患者中更具有优势。骨转移患者难以获得转移灶标本,

并且疾病的进展和疗效较难通过影像学进行评估。研究显示,乳腺癌骨转移患者中 CTC 数目明显升高,多发骨转移灶患者相对于 1~2 处骨转移灶患者 CTC 数目明显增多(平均 77.7 个比 2.6 个, $P < 0.001$),并且, ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖正电子发射体层显像/CT 检测出的骨转移与 CTC 数目增加具有一致性^[15]。

另外,CTC 细胞表面标志物的改变也与治疗疗效及疾病进展有关。原发灶肿瘤细胞较少发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),而 CTC 的 EMT 则较为常见。一项研究通过检测 CTC 的上皮及间质标志物来评估药物治疗疗效,连续监测 11 例患者各个治疗周期前后 CTC 上皮及间质的标志物,CTC 数目减少及以间质标志物为主的 CTC 比例减少均提示药物治疗有效,相反间质化 CTC 比例增加与疾病进展有关^[16]。

2. CTC 与新辅助治疗疗效

CTC 对于治疗疗效的监测并不局限于晚期乳腺癌,在乳腺癌新辅助化疗前后也有一定的检出率。一项 2 期临床试验显示,新辅助化疗前 CTC 检出率为 23%,新辅助化疗后检出率为 17%^[17]。CTC 在新辅助治疗中具有其独特的优势,其价值主要体现在 2 个方面:首先,通过 CTC 检测能够预测患者对新辅助治疗药物的敏感性及疗效,预测新辅助治疗 pCR,并且,通过动态监测 CTC 数目、表型的改变,可以指导乳腺癌个体化新辅助治疗的选择^[18]。中国的一项小样本前瞻性研究同样显示,CTC 能够较好预测新辅助化疗疗效,其预测敏感度为 76.5%,特异度为 69.8%^[19]。其次,对于新辅助化疗达到 pCR 的患者,利用 CTC 能够发现微小残余病灶,但尚需进一步研究其是否可以作为术后强化治疗的依据^[20-21]。

三、CTC 与治疗方案的选择

大量研究基于寻找能够降低 CTC 数目的有效治疗方案的基本思想,探讨以此指导个体化治疗方案的选择。同时,随着 CTC 检测技术的发展,能够通过 CTC 表面标志物或分子特性指导药物的选择,使治疗方案的选择更为精准,并且为寻找新的药物靶标提供依据。另外,已有研究报道成功对乳腺癌患者 CTC 进行体外培养,并且构建小鼠原位移植瘤模型^[22-23]。这为检测肿瘤个体化药物敏感性带来了新的希望。

1. CTC 与化疗方案的选择

CTC 数目可以在 1 个周期化疗后即发生改变,并且这种改变与预后有关,这为探讨 CTC 作为化疗疗效短期预测因子提供了依据^[3-4]。在这样的背景下,一项针对 MBC 的 SWOG S0500 临床试验,探讨了依据 1 个周期化疗后 CTC 数目改变调整化疗方案是否能为患者带来获益^[24]。然而,这样的尝试并未改善患者的预后,因此,更合理的化疗方案更换时机以及在基因分子生物学特性指导下个体化治疗的选择将是 CTC 亟待发展的方向。

随后,一系列依据化疗中 CTC 数目动态变化选择化疗方案的前瞻性随机对照试验陆续开展,旨在探讨 CTC 指导有效一线化疗方案的选择,以及及时终止无效的三线及其后续化疗方案^[25-26]。这些试验的结果将为 CTC 指导化疗方案的选择提供更多依据。

2. CTC 与抗 HER-2 靶向治疗

目前,曲妥珠单抗克隆抗体只在 HER-2 扩增型乳腺癌中作为标准治疗的一部分,然而 NSABP B-31 和 NCCTG N9831 试验的亚组分析均发现,辅助曲妥珠单抗克隆抗体带来的获益并不仅仅局限于 HER-2 扩增型乳腺癌^[27-28]。在这个有趣的发现之后,研究者提出了各种假设来解释这一现象,而从 CTC 的视角似乎也能够给出一些合理的解释。

早在 2004 年就有文献报道,在 24 例原发肿瘤为 HER-2 阴性的乳腺癌患者中,有 9 例患者外周血检测出了 HER-2 基因扩增的 CTC^[29]。随后大量研究报道,在原发灶 HER-2 阴性乳腺癌中检测到 HER-2 阳性 CTC^[30-31]。同时,2 期临床试验发现在原发灶 HER-2 阴性患者中,89% (51/57) 观察到 HER-2 阳性 CTC,曲妥珠单抗克隆抗体治疗延长了该类患者的 DFS^[32]。由此推测,常规治疗后仍存在与原发灶不同分子表型的微小残余病灶(minimal residual disease, MRD)可能是肿瘤耐药的原因之一。因此,目前依据原发灶病理学特性给予的术后辅助全身治疗并不全面,术后辅助全身治疗需主要针对术后的 MRD,而 CTC 可作为 MRD 的代表,依据 CTC 的 HER-2 状态进行曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗可能带来获益。欧洲的 TREAT-CTC 试验是第一个评估在无 HER-2 扩增乳腺癌患者中依据 CTC 检查使用曲妥珠单抗克隆抗体辅助治疗的国际多中心临床研究^[33]。

最近一项研究发现,CTC 中 HER-2 的表达可能随治疗进程或疾病进展发生改变,HER-2 阴性乳腺癌患者多周期治疗后 84% 患者检测到 HER-2 过表达的 CTC,同时利用激光共聚焦技术跟踪单个 CTC 的增殖过程,发现 CTC 在增殖过程中可能获得或丢失 HER-2 表达,但 HER-2 阴性细胞获得 HER-2 表达更为常见^[34]。另外,在这些患者的转移灶中也观察到 HER-2 表达^[34]。前瞻性多中心 3 期随机临床试验 DETEDT(NCT01619111)正在进行,旨在探讨初始原发灶 HER-2 阴性 MBC 患者 CTC 的 HER-2 状态及 PIK3CA 基因突变,检测到 HER-2 阳性 CTC 后随机分为标准治疗组或标准治疗联合拉帕替尼治疗组,观察该类患者能否从抗 HER-2 治疗中获益,并探讨抗 HER-2 靶向治疗耐药与 CTC 中 PIK3CA 基因突变的相关性^[26-35]。

如果这些试验证实 HER-2 阳性 CTC 患者能够从抗 HER-2 靶向治疗中获益,则可为乳腺癌的治疗提供一种新的策略。

3. CTC 与内分泌治疗

对于激素受体阳性 MBC 一线治疗选用化疗还是内分泌

治疗,目前尚无公认的量化指标。有研究者尝试从 CTC 的角度解决该问题,STIC CTC METABREAST 实验纳入 1 000 例激素受体阳性 MBC 患者,其中,每 7.5 ml 外周血中 ≥ 5 个 CTC 的患者接受一线化疗, <5 个 CTC 的患者接受一线内分泌治疗,与常规的临床决策进行对比,探讨在 CTC 数目指导下的一线治疗选择与目前的常规临床决策的优劣^[36]。

另外,激素受体阳性 MBC 患者有 30% 在使用内分泌治疗 2~3 个月后即发生耐药,而目前尚无较为准确的内分泌药物敏感性动态预测指标^[37]。为探索 CTC 在内分泌治疗敏感性预测中的作用,研究者利用 CELLSEARCH 技术富集 CTC 后检测其表面标志物 ER、Bcl-2、HER-2 和 Ki67 的表达,用这 4 个指标与 CTC 数目共同建立一个多参数 CTC 内分泌治疗敏感性评分模型——CTC 内分泌治疗指数 (CTC-endocrine therapy index, CTC-ETI),验证 CTC-ETI 可行性的 COMETI 临床试验正在进行中^[38]。

最近的研究利用 CTC 表面标志物来代替难以获得的原发灶或转移灶,可更为精准地探索 CTC 在内分泌治疗中的意义。CTC 中 ER 的异常表达以及 ER 基因 ESR1 突变与患者内分泌耐药有关^[39]。ESR1 突变的 CTC 在体外培养时对他莫昔芬及氟维司群均耐药,而联合 HSP90 抑制剂则取得了很好的效果^[22, 40]。因此,CTC 在监测内分泌治疗耐药的同时,还能为探讨内分泌治疗耐药机制、选择内分泌治疗耐药后的治疗策略提供依据。

4. CTC 与药物治疗新靶点

目前,日趋成熟的 CTC 单细胞分离技术以及高通量测序技术,开启了探寻以 CTC 分子生物学特性寻找个体化药物靶点的新方向。Yu 等^[22]利用 CTC-iChip 技术获取 CTC 活细胞,进行体外悬浮培养并建立小鼠原位移植瘤模型,采用体内外实验同时验证各种药物的敏感性,同时,提取 DNA 进行二代测序,探讨乳腺癌药物敏感性与 CTC 基因突变的相关性,结果发现 CTC 中常见突变基因有 PIK3CA、TP53、ESR1、KRAS 和 FGFR2 等,其中 PIK3CA 基因突变者对 PI3K 抑制剂 BYL719 敏感,FGFR2 基因突变者对 FGFR2 抑制剂 AZD4547 敏感。此外,CTC 携带了肿瘤细胞所有表达谱特性,单细胞 RNA-seq 技术的应用将有助于临床医师依据 CTC 表达谱实施个体化精准治疗^[41]。

四、CTC 与其他“液体活检”

有研究也将 CTC 在药效评估及疾病进展监测方面的作用与目前国内外指南推荐的一些血清学指标进行了对比。例如,一项研究对欧洲 17 个中心 1 944 例患者进行了合并分析,在基线水平,47% (911 例) 患者每 7.5 ml 外周血中检测到 ≥ 5 个 CTC,在接受常规治疗后 3~5 周、6~8 周再次进行 CTC 计数,同时检测基线和治疗中 CEA 及糖类抗原 15-3 水平,并将 CTC 基线数目及治疗中的变化添加到临床病理指标构建的预后预测模型中,可以优化预测模型,增加预测模

型的准确性,而血清学指标则不能,因此,CTC 在 MBC 疾病进展预测方面优于血清学指标^[8]。

除 CTC 之外,循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 也作为一种“液体活检”方法为检测肿瘤基因组特征提供便利^[2],其检测敏感度要优于 CTC,但不能全面反映肿瘤细胞的生物学特性。同时,CTC 还可以进行体外培养扩增,构建裸鼠移植瘤模型,为肿瘤的研究提供了更好的平台。然而,这些“液体活检”技术均有其独特之处,今后 CTC 与 ctDNA 在临床中的应用应互为补充,起到协同作用,将 CTC 的表型、基因型和 ctDNA 的基因型结合起来,能够更好地为乳腺癌个体化治疗提供依据^[42-43]。

五、中国 CTC 研究现状

中国 CTC 研究起步较晚,并且,由于分离、检测技术的限制,其发展较慢,但目前大量研究逐步开展,并且取得了一些成果。前瞻性多中心双盲随机对照试验 CBCSG004 在中国 MBC 患者中探讨 CTC 检测在预后预测中的作用,研究纳入了 6 个中心 294 例 MBC 患者,利用 CELLSEARCH[®] 系统检测 CTC 数目,多变量分析仍然显示了 CTC 数目是患者 PFS 及 OS 的独立预后因素,并且,其预测价值与患者的分子分型无关^[44]。

中国军事医学科学院江泽飞教授关于 CTC 的系列研究,不仅在中国乳腺癌患者中证实了 CTC 在预后预测中的价值,同时探讨了 CTC 的 HER-2 表达状态与抗 HER-2 靶向治疗获益的关系^[45-46]。中国医学科学院徐兵河教授研究了 CTC 的异质性,发现不同亚群 CTC 激素受体状态存在差异,从 CTC 的角度探索了个体化内分泌治疗的选择^[47]。中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫教授发现 CTC 的 DNA 损伤修复功能增强并导致化疗耐药^[48]。

另外,CTC 检测技术也在不断更新,包括微流体技术、免疫磁性纳米粒子技术等,相信今后中国 CTC 的研究将会有更多的进展。

六、结语

虽然 CTC 的概念很早就被提出,但近几年由于其富集、检测技术的快速发展,大量高质量研究才逐渐开展。CTC 作为 MBC 预后标志物已被广泛认同,其在早期乳腺癌患者中仍具有潜在价值,在乳腺癌发展的各个阶段均为无创动态监测疾病进展以及反映肿瘤细胞特性的有力工具。CTC 数目、基因突变以及分子表达谱在乳腺癌药物疗效监测与个体化治疗方案的选择中已有一些进展。未来机遇与挑战并存,大量前瞻性临床试验正在进行中,其结果将进一步决定 CTC 是否能够影响临床实践。先进的 CTC 分子生物学检测技术的应用及临床转化也需进一步探索,以便于 CTC 检测在乳腺癌发展过程中为患者的个体化治疗提供依据。

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] 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.
 - [4] Nolé F, Munzone E, Zorzino L, et al. Variation of circulating tumor cell levels during treatment of metastatic breast cancer: prognostic and therapeutic implications [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5): 891-897.
 - [5] 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.
 - [6] Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis [J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1110-1122.
 - [7] De Luca F, Rotunno G, Salvianti F, et al. Mutational analysis of single circulating tumor cells by next generation sequencing in metastatic breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26 107-26 119.
 - [8] US Food and Drug Administration. Medical devices. CellSearch epithelial cell kit/CellSpotter analyzer—K031588. Accessed Feb 25, 2014 [EB/OL]. [2017-01-01]. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm081239.htm>.
 - [9] Lucci A, Hall CS, Lodhi AK, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 688-695.
 - [10] Bidard FC, Mathiot C, Delaloge S, et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4): 729-733.
 - [11] Rack B, Schindlbeck C, Juckstock J, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5): dju066.
 - [12] Thill M, Liedtke C, AGO Breast Committee. AGO Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: update 2016 [J]. *Breast Care (Basel)*, 2016, 11(3): 216-222.
 - [13] Riethdorf S, Müller V, Loibl S, et al. Prognostic impact of circulating tumor cells for breast cancer patients treated in the neoadjuvant "Geparquattro" trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5384-5393.
 - [14] Liu MC, Shields PG, Warren RD, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5153-5159.
 - [15] De Giorgi U, Valero V, Rohren E, et al. Circulating tumor cells and bone metastases as detected by FDG-PET/CT in patients with metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 33-39.
 - [16] 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.
 - [17] Pierga JY, Bidard FC, Mathiot C, et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7004-7010.
 - [18] Azim HA Jr, Rothé F, Aura CM, et al. Circulating tumor cells and response to neoadjuvant paclitaxel and HER2-targeted therapy: a sub-study from the NeoALTTO phase III trial [J]. *Breast*, 2013, 22(6): 1060-1065.
 - [19] 郝帅, 田武国, 高博, 等. 循环肿瘤细胞检测在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的价值 [J/CD]. *中华乳腺病杂志*, 2017, 11(1): 6-12.
 - [20] Kasimir-Bauer S, Bittner AK, König L, et al. Does primary neoadjuvant systemic therapy eradicate minimal residual disease? Analysis of disseminated and circulating tumor cells before and after therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 20.
 - [21] Hall C, Karhade M, Laubacher B, et al. Circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy in stage I – III triple-negative breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 Suppl 3: S552-558.
 - [22] Yu M, Bardia A, Aceto N, et al. Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility [J]. *Science*, 2014, 345(6193): 216-220.
 - [23] Maheswaran S, Haber DA. Ex vivo culture of CTCs: An emerging resource to guide cancer therapy [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12): 2411-2415.
 - [24] 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.
 - [25] Institut Curie. Circulating tumor cells to guide chemotherapy for metastatic breast cancer (CirCe01) [EB/OL]. [2017-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01349842>.
 - [26] Janni W. DETECT III - A multicenter, phase III study to compare standard therapy +/- lapatinib in HER2-ve MBC-patients with HER2+ve CTCs [EB/OL]. [2017-01-01]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619111>.
 - [27] Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1409-1411.
 - [28] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3366-3373.
 - [29] Meng S, Tripathy D, Shete S, et al. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(25): 9393-9398.
 - [30] Flores LM, Kindelberger DW, Ligon AH, et al. Improving the yield of circulating tumour cells facilitates molecular characterisation and recognition of discordant HER2 amplification in breast cancer [J]. *Br J*

- Cancer, 2010, 102(10): 1495-1502.
- [31] Tewes M, Aktas B, Welt A, et al. Molecular profiling and predictive value of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: an option for monitoring response to breast cancer related therapies [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115(3): 581-590.
- [32] Georgoulas V, Bozionelou V, Agelaki S, et al. Trastuzumab decreases the incidence of clinical relapses in patients with early breast cancer presenting chemotherapy-resistant CK-19mRNA-positive circulating tumor cells: results of a randomized phase II study [J]. Ann Oncol, 2012, 23(7): 1744-1750.
- [33] European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Efficacy study of herceptin to treat HER2-negative CTC breast cancer (TREAT-CTC) [EB/OL]. [2017-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01548677>.
- [34] Jordan NV, Bardia A, Wittner BS, et al. HER2 expression identifies dynamic functional states within circulating breast cancer cells [J]. Nature, 2016, 537(7618): 102-106.
- [35] 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.
- [36] Institut Curie. Medico-economic interest of taking into account circulating tumor cells (CTC) to determine the kind of first line treatment for metastatic, hormone-receptors positive, breast cancers [EB/OL]. [2017-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01710605>.
- [37] Hart CD, Migliaccio I, Malorni L, et al. Challenges in the management of advanced, ER-positive, HER2-negative breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(9): 541-552.
- [38] Paoletti C, Muniz MC, Thomas DG, et al. Development of circulating tumor cell-endocrine therapy index in patients with hormone receptor-positive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(11): 2487-2498.
- [39] Paoletti C, Larios JM, Muñoz MC, et al. Heterogeneous estrogen receptor expression in circulating tumor cells suggests diverse mechanisms of fulvestrant resistance [J]. Mol Oncol, 2016, 10(7): 1078-1085.
- [40] Paolillo C, Mu Z, Rossi G, et al. Detection of activating estrogen receptor gene (ESR1) mutations in single circulating tumor cells [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(20): 6086-6093.
- [41] Miyamoto DT, Zheng Y, Wittner BS, et al. RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in antiandrogen resistance [J]. Science, 2015, 349(6254): 1351-1356.
- [42] Kiddess E, Jeffrey SS. Circulating tumor cells versus tumor-derived cell-free DNA: rivals or partners in cancer care in the era of single-cell analysis? [J]. Genome Med, 2013, 5(8): 70.
- [43] Pantel K, Alix-Panabières C. Real-time liquid biopsy in cancer patients: fact or fiction? [J]. Cancer Res, 2013, 73(21): 6384-6388.
- [44] Jiang ZF, Cristofanilli M, Shao ZM, et al. Circulating tumor cells predict progression-free and overall survival in Chinese patients with metastatic breast cancer, HER2-positive or triple-negative (CBCS G004): a multicenter, double-blind, prospective trial [J]. Ann Oncol, 2013, 24(11): 2766-2772.
- [45] Zhang S, Li L, Wang T, et al. Real-time HER2 status detected on circulating tumor cells predicts different outcomes of anti-HER2 therapy in histologically HER2-positive metastatic breast cancer patients [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 526.
- [46] Liu Y, Liu Q, Wang T, et al. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 202.
- [47] Guan X, Ma F, Liu S, et al. Analysis of the hormone receptor status of circulating tumor cell subpopulations based on epithelial-mesenchymal transition: a proof-of-principle study on the heterogeneity of circulating tumor cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65 993-66 002.
- [48] Gong C, Liu B, Yao Y, et al. Potentiated DNA damage response in circulating breast tumor cells confers resistance to chemotherapy [J]. J Biol Chem, 2015, 290(24): 14 811-14 825.

(收稿日期: 2017-03-03)

(本文编辑: 罗承丽)

郭榕, 吴灵. 循环肿瘤细胞在乳腺癌个体化诊治中的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3): 177-181.