

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.001

文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0001-08

乳腺肿瘤专题·论著

血清CTC联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗 效果的预测价值*

独晓燕, 马秀芬, 周海存, 周庆云

(甘肃省妇幼保健院 乳腺科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: **目的** 探讨血清循环肿瘤细胞(CTC)联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗效果的影响因素分析。**方法** 回顾性分析2019年4月—2022年4月甘肃省妇幼保健院收治的80例乳腺癌患者的临床资料, 根据患者治疗效果分为pCR获得组30例和pCR未获得组50例。比较两组的年龄、体质量指数(BMI)、绝经状态、哺乳史、糖尿病史、高血压史、乳腺疾病史、家族史、肿瘤大小、T分期、N分期、临床分期、组织学分级、腋窝淋巴结状态、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)、细胞增殖指数Ki-67、分子分型、CTC等临床资料。采用非条件Logistic逐步回归分析乳腺癌患者新辅助治疗效果的影响因素, 分析血清CTC联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的价值。**结果** pCR获得组ER阴性、PR阴性、HER-2阳性、Ki-67高表达、HER-2过表达型、CTC阴性患者的占比高于pCR未获得组($P < 0.05$)。非条件Logistic逐步回归分析结果显示, ER阴性[OR=3.113(95% CI: 1.524, 6.359)]、PR阴性[OR=3.242(95% CI: 1.431, 7.345)]、HER-2阳性[OR=2.756(95% CI: 1.135, 6.692)]、Ki-67高表达[OR=2.895(95% CI: 1.074, 7.804)]、HER-2过表达型[OR=2.957(95% CI: 1.247, 7.012)]及CTC阴性[OR=3.688(95% CI: 1.752, 7.763)]是乳腺癌患者新辅助治疗效果良好的影响因素($P < 0.05$)。血清CTC联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的敏感性为93.3%(28/30)(95% CI: 1.611, 8.047)、特异性为94.0%(47/50)(95% CI: 1.336, 7.823), 准确性为93.8%(75/80)(95% CI: 1.288, 8.112)。**结论** 血清CTC联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗效果有较好的预测价值。

关键词: 乳腺癌; 新辅助治疗; 循环肿瘤细胞; 临床特征; 治疗效果

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Predictive value of serum CTC combined with clinical characteristics on neoadjuvant therapy for breast cancer*

Du Xiao-yan, Ma Xiu-fen, Zhou Hai-cun, Zhou Qing-yun

(Department of Galactophore, Gansu province Maternity and Child-Care Hospital,
Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum circulating tumor cells (CTC) combined with clinical features on the prognosis of breast cancer neoadjuvant therapy. **Methods** The clinical data of 80 breast cancer patients admitted to our hospital from April 2019 to April 2022 were retrospectively analyzed. According to the short-term prognosis of the patients, they were divided into good prognosis group ($n = 30$) and poor prognosis group ($n = 50$). The age, body mass index (BMI), menopausal status, breast feeding history, diabetes history, hypertension history, breast disease history, family history, tumor size, T stage, N stage, clinical stage, histological grade, axillary lymph node status, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), cell proliferation index Ki-67, molecular typing, CTC, and other clinical datas of the two

收稿日期: 2022-10-28

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(No: 21JR11RA175)

groups were compared. The prognostic factors of breast cancer patients after neoadjuvant therapy were identified by multivariate Logistic regression analysis. Introduce inspection level $\alpha = 0.05$, exclude inspection level $\alpha = 0.10$. The value of serum CTC combined with clinical features in predicting the prognosis of breast cancer patients after neoadjuvant therapy was analyzed by consistency. **Results** The proportion of patients with ER negative, PR negative, HER-2 positive, Ki-67 high expression, HER-2 overexpression, and CTC negative in the good prognosis group were significantly higher than that in the poor prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ER negative [$\hat{OR} = 3.113$ (95% CI: 1.524, 6.359)], PR negative [$\hat{OR} = 3.242$ (95% CI: 1.431, 7.345)], HER-2 positive [$\hat{OR} = 2.756$ (95% CI: 1.135, 6.692)], Ki-67 overexpression [$\hat{OR} = 2.895$ (95% CI: 1.074, 7.804)], molecular typing HER-2 overexpression [$\hat{OR} = 2.957$ (95% CI: 1.247, 7.012)], and CTC negative [$\hat{OR} = 3.688$ (95% CI: 1.752, 7.763)] were prognostic factors of breast cancer patients after neoadjuvant therapy ($P < 0.05$). The sensitivity of serum CTC combined with clinical characteristics in predicting the prognosis of breast cancer patients after neoadjuvant therapy was 0.933 (95% CI: 1.611, 8.047), the specificity was 0.940 (95% CI: 1.336, 7.823), and the accuracy was 0.938 (95% CI: 1.288, 8.112). **Conclusion** Serum CTC combined with clinical features have good predictive value in the prognosis of breast cancer after neoadjuvant therapy.

Keywords: breast neoplasms; neoadjuvant therapy; neoplastic cells, circulating; clinical features; prognosis

近年来,乳腺癌的发病率越来越高,已成为女性群体中最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性健康^[1]。乳腺癌属于异质性疾病,患者即使处于同一分期,其治疗反应和临床转归也不尽相同,传统临床病理参数已无法完全反应目前多种治疗方法的疗效。新辅助治疗是在手术或以其他方式治疗恶性肿瘤之前进行的全身性化疗,其最初的目的是通过术前化疗使晚期乳腺癌肿块可以进行局部手术切除,后来也是为了缩小肿瘤体积并提高保乳手术率^[2]。临床应用新辅助治疗能够了解原发肿瘤对化疗的敏感性,及时调整化疗方案,减少对化疗效果较差患者的毒副作用。同时新辅助治疗能够清除经腋窝淋巴结转移的癌细胞,改善预后^[3]。另外新辅助治疗还能够有效控制乳腺癌早期微小转移灶,抑制肿瘤细胞增殖,通过强化治疗使患者达到病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)。越来越多的研究^[4-5]表明,pCR与乳腺癌患者新辅助治疗后的远期生存率显著相关,循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和患者的临床特征与pCR也具有一定相关性。因此,对影响患者pCR的相关因素进行研究对优化新辅助治疗方案、改善患者预后具有重要意义。本研究旨在探讨血清CTC联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年4月—2022年4月甘肃省妇

幼保健院收治的80例乳腺癌患者的临床资料,根据患者治疗效果分为pCR获得组30例和pCR未获得组50例。pCR获得组患者经新辅助治疗后获得pCR,即乳腺、腋窝淋巴结无浸润性癌残留,导管内可有癌成分残留;pCR未获得组患者经新辅助治疗后未获得pCR。两组患者的一般资料比较见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准(2019-18号)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识2016》^[6]的关于乳腺癌的诊断标准;②年龄18~75岁;③患者均接受新辅助治疗;④美国东部协作肿瘤组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分0~1分;⑤临床资料完整。排除标准:①新辅助治疗前已接受其他方式治疗,如放疗、内分泌治疗、靶向治疗等;②有严重器质性疾病;③男性乳腺癌患者;④无法耐受化疗及手术;⑤已远处转移;⑥对化疗药物过敏;⑦心肝肾功能损害。

1.3 治疗方法

依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》^[7]选择新辅助治疗方案。①TAC方案:多西他赛(国药准字:H20020543,规格:20 mg,江苏恒瑞医药股份有限公司)75 mg/m²,吡柔比星(国药准字:H10930106,规格:20 mg,深圳万乐药业有限公司)50 mg/m²,环磷酰胺(国药准字:H32020857,规格:0.2 g,江苏盛迪医药有限公司)500 mg/m²;②TC方案:多西他赛75 mg/m²,环磷酰胺600 mg/m²;③TCbHP方案:多西他赛75 mg/m²,卡铂(国药准

字:H10950273,规格:50 mg,云南植物药业有限公司),静脉滴注赫赛汀(国药准字:J20180073,规格:440 mg,上海罗氏制药有限公司),首次剂量为8 mg/kg,之后为6 mg/kg,静脉滴注帕妥珠单抗(国药准字:JS20140058,规格:420 mg,上海罗氏制药有限公司),第1个周期(治疗21 d为1周期)的第1天首次剂量为840 mg,然后在第2~6个周期中,每个周期的第1天静脉滴注420 mg,每3周给药1次。HER-2阳性的患者给予靶向药物治疗,吡咯替尼(国药准字:H20180013,规格:80 mg,江苏恒瑞医药股份有限公司)320 mg/次,1次/d。

新辅助治疗1~6个周期,化疗同时予以保肝、保胃等对症支持治疗,定期复查,总周期结束后2周进行手术,根据患者情况给予相应辅助化疗、放射治疗、分子靶向治疗、内分泌治疗等,新辅助治疗结束后2周评估患者的治疗效果。

1.4 临床资料收集

记录所有患者的年龄、体质质量指数(BMI)、绝经状态、哺乳史、糖尿病史、高血压史、乳腺疾病史、家族史、肿瘤大小、T分期、N分期、临床分期、组织学分级、腋窝淋巴结状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、细胞增殖指数Ki-67、分子分型、CTC等临床资料。

1.5 免疫组织化学检测及判定

将穿刺活检及手术切除的组织染色后进行免疫组织化学检测,抗体和试剂盒均购自上海彩僭实业有限公司。具体方法:用10%甲醛将组织固定,脱水后制成石蜡切片;抗原修复和蒸馏水漂洗后将其放入磷酸盐缓冲液中;用3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶并孵育10 min,经蒸馏水漂洗后放入磷酸盐缓冲液中10 min;将一抗ER、PR、HER-2、Ki-67分别加入其中后再孵育30 min,放入磷酸盐缓冲液漂洗10 min;在辣根过氧化物标记的抗体衔接的显色剂中孵育30 min,放入磷酸盐缓冲液漂洗10 min,用二氨基联苯胺显色;最后蒸馏水漂洗、复染、封片。依据美国临床肿瘤学会及美国病理学家协会^[8-9]的标准判定ER、PR、HER-2、Ki-67结果,ER和PR阳性细胞与全部癌细胞比值 $\geq 1\%$ 为阳性,阳性细胞与全部癌细胞比值 $< 1\%$ 为阴性;HER-2阳性

为细胞膜内出现棕黄色颗粒;Ki-67阳性细胞比值 $< 14\%$ 为低表达, $\geq 14\%$ 为高表达。

1.6 分子分型

Luminal A型为ER和/或PR阳性,且PR $\geq 20\%$,HER-2阴性,Ki-67低表达。Luminal B型为Luminal B(HER-2阴性):ER和/或PR阳性,HER-2阴性,且Ki-67高表达或PR $< 20\%$;Luminal B(HER-2阳性):ER和/或PR阳性,HER-2过表达,任何Ki-67。HER-2过表达型为ER和PR阴性,HER-2过表达。三阴型:ER、PR、HER-2均为阴性^[10]。

1.7 CTC检测及判定

采集患者静脉血4 mL,以3 000 r/min离心20 min分离血清,采用红细胞裂解、离心的方法去除红细胞,然后用免疫磁珠的方式去除绝大多数的白细胞,得到样品中剩余的稀有细胞包括叶酸受体阳性细胞,达到对目标细胞富集的目的。靶向探针标记系统使用特异性小分子探针对叶酸受体阳性细胞进行标记,在小分子探针与叶酸受体阳性细胞充分结合后,洗涤去除未结合的探针;然后洗脱受体结合的探针,用于后续定量检测。聚合酶链反应(PCR)系统利用针对小分子探针设计的特异性引物,结合Taqman探针,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR),对叶酸受体结合的小分子探针中的寡聚核苷酸进行定量检测;前期大样本检测结合受试者工作特征(ROC)曲线分析,推荐参考值为8.70 FU。血样检测值 < 8.7 FU/3 mL判读为阴性,为正常值参考范围;血样检测值8.7~10.01 FU/3 mL判读为阳性可疑;血样检测值 > 10.01 FU/3 mL判读为阳性^[11]。

1.8 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;多因素分析采用非条件Logistic逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关因素的比较

pCR获得组和pCR未获得组的年龄、BMI、绝经状态、哺乳史、糖尿病史、高血压史、乳腺疾病史、家族史、肿瘤大小、T分期、N分期、临床分期、组织

学分级、腋窝淋巴结状态比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组 ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性、Ki-67 高表达、HER-2 过表达型、CTC 阴性患者的占比比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),pCR 获得组 ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性、Ki-67 高表达、HER-2 过表达型、CTC 阴性患者的占比高于 pCR 未获得组 ($P<0.05$)(见表 1)。乳腺癌患者 ER、PR、HER-2、Ki67 免疫组织化学结果见图 1。

表 1 pCR 获得组与 pCR 未获得组相关因素的比较

组别	n	年龄 例(%)		BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	绝经状态 例(%)		哺乳史 例(%)		糖尿病史 例(%)	
		< 60 岁	≥ 60 岁		是	否	有	无	有	无
pCR 获得组	30	18(60.00)	12(40.00)	24.11 ± 3.42	14(46.67)	16(53.33)	26(86.67)	4(13.33)	3(10.00)	27(90.00)
pCR 未获得组	50	28(56.00)	22(44.00)	24.76 ± 3.58	21(42.00)	29(58.00)	46(92.00)	4(8.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ ² /t 值		0.123		0.799	0.166		0.593		1.378	
P 值		0.726		0.427	0.684		0.441		0.240	

组别	n	高血压史 例(%)		乳腺疾病史 例(%)		家族史 例(%)		肿瘤大小 例(%)		
		有	无	有	无	有	无	< 2 cm	2 ~ 5 cm	> 5 cm
pCR 获得组	30	5(16.67)	25(83.33)	1(3.33)	29(96.67)	4(13.33)	26(86.67)	6(20.00)	23(76.67)	1(3.33)
pCR 未获得组	50	11(22.00)	39(78.00)	3(6.00)	47(94.00)	5(10.00)	45(90.00)	3(6.00)	42(84.00)	5(10.00)
χ ² /t 值		0.333		0.281		0.209		4.502		
P 值		0.564		0.596		0.648		0.105		

组别	n	T 分期 例(%)				N 分期 例(%)				临床分期 例(%)		
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	I 期	II 期	III 期
pCR 获得组	30	6(20.00)	20(66.67)	2(6.67)	2(6.67)	2(6.67)	5(16.67)	15(50.00)	8(26.67)	2(6.67)	20(66.67)	8(26.67)
pCR 未获得组	50	7(14.00)	34(68.00)	5(10.00)	4(8.00)	6(12.00)	16(32.00)	17(34.00)	11(22.00)	1(2.00)	34(68.00)	15(30.00)
χ ² /t 值		0.703				3.585				1.166		
P 值		0.873				0.310				0.558		

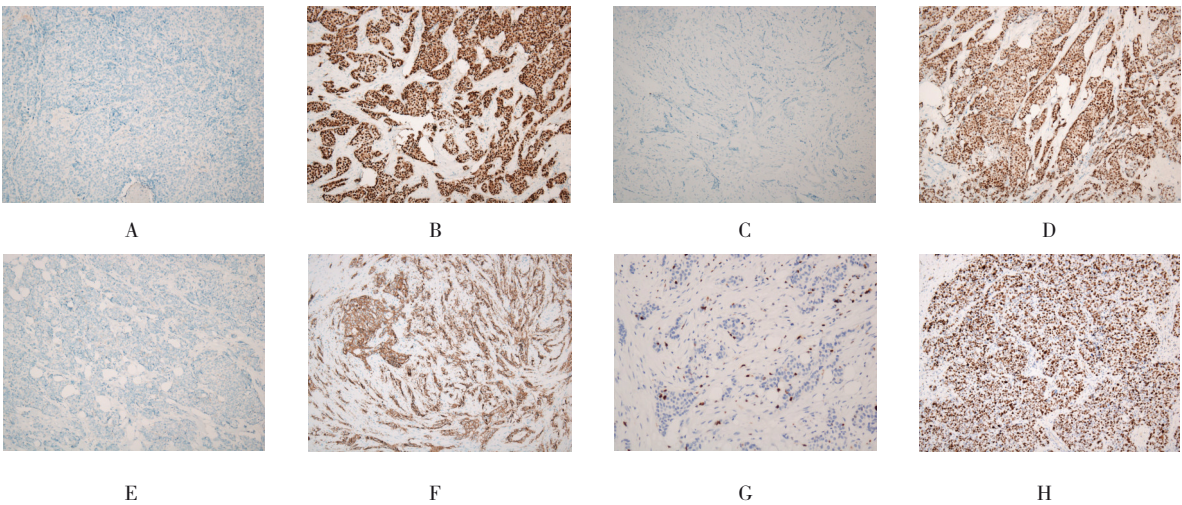
组别	n	组织学分级 例(%)			腋窝淋巴结状态 例(%)		ER 例(%)		PR 例(%)	
		1 级	2 级	3 级	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
pCR 获得组	30	0(0.00)	20(66.67)	10(33.33)	24(80.00)	6(20.00)	18(60.00)	12(40.00)	21(70.00)	9(30.00)
pCR 未获得组	50	1(2.00)	36(72.00)	13(26.00)	42(84.00)	8(16.00)	12(24.00)	38(76.00)	20(40.00)	30(60.00)
χ ² /t 值		1.027			0.208		10.368		6.754	
P 值		0.598			0.649		0.001		0.009	

组别	n	HER-2 例(%)		Ki-67 例(%)		分子分型 例(%)			CTC 例(%)	
		阴性	阳性	低表达	高表达	Luminal A 型	Luminal B 型	HER-2 过表达型	三阴型	阴性
pCR 获得组	30	16(53.33)	14(46.67)	9(30.00)	21(70.00)	1(3.33)	11(36.67)	12(40.00)	6(20.00)	22(73.33)
pCR 未获得组	50	40(80.00)	10(20.00)	36(72.00)	14(28.00)	3(6.00)	32(64.00)	6(12.00)	9(18.00)	21(42.00)
χ ² /t 值		6.349		13.440		9.446			7.405	
P 值		0.012		0.000		0.024			0.007	

2.2 影响乳腺癌患者新辅助治疗效果的多因素分析

以乳腺癌患者新辅助治疗效果为因变量(效果

不佳= 0,效果良好= 1),以 ER(阳性= 0,阴性= 1)、PR(阳性= 0,阴性= 1)、HER-2(阴性= 0,阳性= 1)、Ki-67(低表达= 0,高表达= 1)、分子分型(Luminal A



A:ER 阴性; B:ER 阳性; C:PR 阴性; D:PR 阳性; E:HER-2 阴性; F:HER-2 阳性; G:Ki-67 低表达; H:Ki-67 高表达。

图 1 乳腺癌患者 ER、PR、HER-2、Ki-67 免疫组织化学结果 (×400)

型或 Luminal B 型或三阴型=0,HER-2 过表达型=1)、CTC (阳性=0,阴性=1)为自变量,纳入非条件 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05,\alpha_{\text{出}}=0.10$),结果显示,ER 阴性 $[\hat{OR}=3.113(95\% \text{ CI}:1.524,6.359)]$ 、PR 阴性 $[\hat{OR}=3.242(95\% \text{ CI}:1.431,7.345)]$ 、HER-2 阳性 $[\hat{OR}=2.756(95\% \text{ CI}:1.135,6.692)]$ 、Ki-67 高表达 $[\hat{OR}=2.895(95\% \text{ CI}:1.074,7.804)]$ 、HER-2 过表达型 $[\hat{OR}=2.957(95\% \text{ CI}:1.247,7.012)]$ 和 CTC 阴性 $[\hat{OR}=3.688(95\% \text{ CI}:1.752,7.763)]$ 是乳腺癌患者新辅助治疗效果良好的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响乳腺癌患者新辅助治疗效果的无条件 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
ER	1.136	0.364	9.711	0.002	3.113	1.524	6.359
PR	1.176	0.417	7.946	0.005	3.242	1.431	7.345
HER-2	1.014	0.453	5.017	0.025	2.756	1.135	6.692
Ki-67	1.063	0.506	4.415	0.036	2.895	1.074	7.804
分子分型	1.084	0.441	6.057	0.014	2.957	1.247	7.012
CTC	1.305	0.380	11.810	0.001	3.688	1.752	7.763

2.3 血清 CTC 联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗价值的价值

判定为治疗效果良好的影响因素为:ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性、Ki-67 高表达、HER-2 过表达型、CTC 阴性。联合预测中任意一项指标提示治疗效果良好,则视为联合预测联合预测获得 pCR。血清 CTC 联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的敏感性为 93.3% (28/30) (95% CI:1.611,8.047)、特异性为 94.0% (47/50) (95% CI:1.336,7.823),准确性为 93.8% (75/80) (95% CI:1.288,8.112)。见表 3。

表 3 血清 CTC 联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗效果

联合预测	治疗效果		合计
	治疗效果良好	治疗效果不良	
治疗效果良好	28	3	31
治疗效果不良	2	47	49
合计	30	50	80

3 讨论

乳腺癌是现今导致中国女性死亡的主要原因,近年来其发病率和病死率呈上升和年轻化趋势^[12]。乳腺癌的治疗主要采取的是手术、化疗、放疗、

靶向治疗、免疫治疗结合的方式,随着乳腺癌治疗技术、理念的进步和发展,新辅助治疗也成为了乳腺癌治疗的重要方式,在临床治疗应用中越来越多。新辅助治疗可缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,减少腋窝淋巴结转移,使不能手术和不能保乳的患者实现可手术和可保乳,提高手术率和保乳率。同时新辅助治疗还可用于评价肿瘤对化疗药物的敏感性,指导后续治疗。目前临床可通过无创的影像学或查体等,以及有创的组织病理学评价乳腺癌患者新辅助治疗的疗效和预后,无创评价方式会受主观因素影响,可能存在偏差;有创的组织病理学评价是评价肿瘤的金标准,但在新辅助治疗和手术后才能进行,无法及时了解患者对化疗药物的敏感性并及时调整化疗方案,可能错失良机。因此寻找能够反复检测,并且可以及时反映患者预后的指标具有重要意义。

pCR是评价乳腺癌患者新辅助治疗效果和预后的重要指标,多项研究^[13-14]证实,获得pCR患者的远期生存率显著高于未获得pCR患者。本研究显示,pCR获得组ER阴性、PR阴性、HER-2阳性、Ki-67高表达、HER-2过表达型、CTC阴性的患者占比显著高于pCR未获得组,提示ER、PR、HER-2、Ki-67、分子分型、CTC与乳腺癌患者新辅助治疗的效果有关。笔者分析原因如下:①ER和PR为基因调节蛋白,ER存在于人体乳腺、垂体、子宫、阴道等雌激素靶器官,细胞发生恶变时ER仍处于肿瘤细胞内,并受内分泌系统调节,所以肿瘤细胞在雌激素靶器官恶变后仍受激素调节;PR是雌激素作用的产物,与ER的表达相关^[15-16]。ER和PR可下调细胞周期调节基因活性,通过调节生长因子受体通路对细胞的生长、发育、分化产生影响。ER阳性的乳腺癌为激素依赖性肿瘤,采取内分泌治疗的效果较好^[17],因此临床检测ER和PR在指导内分泌药物治疗和评估患者预后有着重要的作用。有研究^[18]报道,ER或PR阴性患者与阳性患者相比pCR获得率更高,这也表明ER、PR阴性的乳腺癌细胞对于化疗药物更为敏感,更容易被杀死,ER、PR阳性的乳腺癌细胞则具有一定的耐药性。②HER-2基因在正常情况下未激活,可参与调节细胞生长、增殖、分化的过程,在受到刺激后,无法正常调控,HER-2基因被激活,则具有了肿瘤

转化活性^[19]。另外,HER-2基因过表达的乳腺癌患者常常也伴有拓扑异构IIA过表达,HER-2阳性患者新辅助治疗后pCR获得率更高可能与拓扑异构IIA过表达有关^[20]。多数学者^[21-22]认为,HER-2阳性的患者化疗反应较阴性更好,但目前对于HER-2与新辅助治疗的效果还存在较大争议,结论并不统一,HER-2阳性患者病情发展快,如不使用靶向治疗药物可能延误病情,影响预后,但并不是所有适合靶向治疗的HER-2阳性患者都应用了靶向药物,这可能会对HER-2预测预后的价值产生一定程度的影响。③正常乳腺组织中也会有Ki-67表达,但其阳性表达率一般<3%,乳腺癌组织中Ki-67表达明显上升,而且肿瘤的恶性程度越严重,Ki-67表达越高,Ki-67的阳性表达率是肿瘤增殖活性的反映。有研究^[23]显示,Ki-67高表达的患者对化疗更敏感,因此更容易获得pCR,但Ki-67高表达也有可能导致患者远期生存率降低。④乳腺癌不同的分子分型对于新辅助治疗的反应也不一样,既往研究^[24-25]显示,在乳腺癌患者中,HER-2过表达型、三阴型、Luminal B型pCR率较高,最低的是Luminal A型,与本研究结果存在一定的相似之处。Luminal B型、HER-2过表达型和三阴型这3种乳腺癌分子亚型具有较强的侵袭性,因此患者可获得更好的pCR,同时可延长生存期,但也有一些研究^[26-27]指出,pCR的预后效应不能在所有分子亚型中适用,部分亚型的乳腺癌患者即使获得了pCR,预后较好,但由于肿瘤本身具有的HER-2阳性、临床IIIB-C期等生物学特性,可能会增加患者发生复发和转移的风险,导致预后变差。⑤大部分乳腺癌患者在手术切除肿瘤及辅助治疗后预后明显改善,但存在部分患者因没有及时发现早期进入循环系统的肿瘤细胞,发生了血液微转移,从而影响预后。CTC生成及游走是细胞转移的前提,研究^[28-29]表明,在多种恶性肿瘤患者的外周血中均有CTC存在,CTC对化疗反应敏感,而且CTC的检测方法简单、创伤小、可重复、可以准确地反映肿瘤的生物学特性,监测CTC指标有利于评估患者病情和分期,预测辅助治疗的效果,制订个体化治疗方案。单海琳等^[30]研究显示,在新辅助治疗后CTC阴性乳腺癌患者比阳性患者总有效率更高,说明CTC转阴可以提示更好的疗效;郝帅等^[31]

分析结果也显示,检测CTC可以在一定程度上反映新辅助治疗的疗效。这也印证了本次研究中乳腺癌患者经过新辅助治疗后效果良好者CTC阳性率显著低于效果不良者。

为寻找预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的有效指标,本研究行单因素分析和多因素的非条件Logistic逐步回归分析,证实ER、PR、HER-2、Ki-67、分子分型、CTC是影响乳腺癌患者新辅助治疗效果的因素。同时血清CTC联合临床特征预测乳腺癌患者新辅助治疗效果能够获得更高的准确性,即血清CTC联合临床特征预测的敏感性和特异性高于单独预测,因此,血清CTC联合临床特征能提高对乳腺癌患者新辅助治疗效果的预测价值,有利于对患者病情的评估。另外,本研究仍存在一定不足之处,如样本量较小,对患者的选择可能存在一定偏倚,部分类型患者例数较少;作为回顾性研究,前期没有较好地研究设计,化疗方案的周期、类型等不统一,均可能影响对患者治疗效果的判断;本研究仅对患者短期治疗效果进行评估,未对乳腺癌患者新辅助治疗后的复发和生存期等远期预后指标进行分析。后续可作更详细、全面的前瞻性研究,并增加样本容量,延长随访时间,观察乳腺癌患者的远期生存情况,使数据更加有效和可靠。

综上所述,监测CTC水平及临床特征,可以及时反映化疗效果,尽早发现疾病进展情况,并根据患者的病情变化及时调整最优治疗方案,从而提高疗效,对乳腺癌患者新辅助治疗效果具有一定预测价值。

参考文献:

- [1] 曾愈程,康颖,刘芳,等.乳腺癌新辅助化疗疗效与预后关系研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(10):1610-1612.
- [2] 郑卫真,孙菊杰,刘雁冰,等.乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结病理学完全缓解预测模型的验证与改良研究[J].中国癌症杂志,2019,29(6):445-451.
- [3] 范诚诚,冯卓,葛红,等.新辅助治疗联合手术治疗后复发食管鳞癌再程治疗的预后分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(1):26-30.
- [4] 辛灵,张虹,张爽,等.多西他赛+卡铂联合曲妥珠单抗方案对早期人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌的新辅助治疗效果[J].中华外科杂志,2021,59(3):222-227.
- [5] SHUAI Y J, MA L. Prognostic value of pathologic complete response and the alteration of breast cancer immunohistochemical biomarkers after neoadjuvant chemotherapy[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(1): 29-33.
- [6] 徐兵河,江泽飞,胡夕春.中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识2016[J].中华医学杂志,2016,96(22):1719-1727.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.
- [8] HAMMOND M E H, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(6): 907-922.
- [9] WOLFF A C, HAMMOND M E H, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(2): 241-256.
- [10] GOLDBIRSH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [11] MOSTERT B, SLEIJFER S, FOEKENS J A, et al. Circulating tumor cells (CTCs): detection methods and their clinical relevance in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(5): 463-474.
- [12] 严月康,刘杰,杨荣荣,等.2015-2018年赣州市女性乳腺癌发病和死亡分析[J].现代预防医学,2020,47(16):2967-2970.
- [13] 胡晨,贾志龙,魏晓晨,等.局部晚期乳腺癌新辅助化疗十年疗效评价与影响因素分析[J].武警医学,2020,31(3):224-228.
- [14] 庞健,王守满,廖立秋,等.全身免疫炎症指数与三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的相关性[J].中南大学学报(医学版),2021,46(9):958-965.
- [15] 陈伟娜,王延涛,底玮,等.影响年轻乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解及预后的因素分析[J].中国综合临床,2020,36(2):102-108.
- [16] 王勒,郑红梅,吴新红,等.乳腺癌临床病理特征和分子分型对新辅助化疗疗效及预后的预测价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(8):739-743.
- [17] 夏月,宋志华,方泽波,等.他莫昔芬对雌激素受体阳性乳腺癌化疗患者预后及血清血管内皮细胞生长因子水平的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36(20):3216-3219.
- [18] 琚倩,史加宁,杨继鑫,等.IHC与FISH对HER2阳性乳腺癌新辅助靶向治疗疗效的预测价值[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(2):135-140.
- [19] 张唤雨,张喜平.乳腺癌新辅助化疗对ER、PR、Her-2表达的影响[J].中国现代医学杂志,2020,30(12):57-61.
- [20] 姜聪,张世园,黄元夕.系统免疫炎症指数与Luminal B型乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的关系[J].肿瘤学杂志,2020,26(9):767-771.

- [21] 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 等. 首诊HER-2阳性局部晚期年轻乳腺癌行改良PCH方案新辅助治疗的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11): 1311-1318.
- [22] 刘杰娜, 张建国, 郭宝良, 等. 乳腺癌患者Ki-67表达水平对新辅助化疗后病理学完全缓解的预测价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5): 608-614.
- [23] ÁCS B, ZÁMBÓ V, VÍZKELETI L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1): 20.
- [24] 卢宇博, 李咸君, 张国强. 影响乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的临床因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(21): 3737-3740.
- [25] 许梅, 马捷, 戈春燕, 等. 新辅助化疗后MRI上乳腺癌不同退缩模式对疗效评估的价值[J]. 放射学实践, 2020, 35(4): 497-503.
- [26] 娄立平, 史振东, 刘晶晶, 等. T1~2期伴1~3个腋窝淋巴结转移术后未行放射治疗乳腺癌患者的局部复发风险及生存分析[J]. 天津医药, 2019, 47(7): 718-723.
- [27] HAQUE W, VERMA V, HATCH S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(3): 559-567.
- [28] 黄于庭, 施险峰, 汪超, 等. 循环肿瘤细胞在局部晚期食管癌放化疗中的价值研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(2): 290-295.
- [29] 张孝钦, 陈玄一, 邬盛昌. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(2): 183-188.
- [30] 单海琳, 苏瑛, 周斌, 等. 血循环肿瘤细胞检测在中晚期乳腺癌疗效评价及转移监测中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(9): 988-991.
- [31] 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]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(1): 6-12.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 独晓燕, 马秀芬, 周海存, 等. 血清CTC联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(5): 1-8.

Cite this article as: DU X Y, MA X F, ZHOU H C, et al. Predictive value of serum CTC combined with clinical characteristics on neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(5): 1-8.