

CTCs 和 CTMs 在局部晚期鼻咽癌预后判断中的临床应用

蒋婷婷^{1,2} 李和沛^{1,2} 王丹³ 李燕雏²

(四川大学华西医院 1. 液体活检和单细胞实验室; 2. 头颈肿瘤科; 3. 肿瘤放疗科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨外周血中循环肿瘤细胞(CTCs)和循环肿瘤微栓(CTMs)的动态计数变化在局部晚期鼻咽癌患者预后判断中的价值。**方法** 纳入四川大学华西医院 2018 年 6 月~2021 年 1 月收治的 38 例局部晚期鼻咽癌患者, 分别收集患者治疗前、诱导化疗结束后 1 周和调强放射治疗结束 1 月及 1 年后的肘静脉血, 采用差相富集-肿瘤标志物免疫荧光染色-荧光原位杂交(SE-iFISH)技术检测 CTCs 和 CTMs。分析 CTCs 和 CTMs 与临床病理特征、血清 EBV-DNA 表达水平和放疗靶区参数的相关性。进一步分析诊疗过程中 CTCs 各个亚型的变化与诊疗效果的关系。**结果** 治疗前 CTCs 的阳性率为 94.74%(36/38), CTMs 的阳性率为 10.53%(4/38), 其中 PD-L1 阳性率 5.26%(2/38)。CTCs 和 CTMs 阳性检出率与鼻咽癌患者的性别、年龄、ECOG 评分、TNM 分期、血清 EBV-DNA 表达水平均无相关性($P>0.05$)。CTCs 和 CTMs 基线与肿瘤原发灶靶区(GTVnx)、淋巴结靶区(GTVnd)及大体肿瘤体积(GTV)均无相关性($P=0.478, P=0.647, P=0.077; P=0.254, P=0.687, P=0.082$)。在后期随访的 20 例患者中(17 例患者出现 CR、PR 或 SD, 3 例患者治疗后出现 PD), 获得 CR、PR 或 SD 组, CTCs 数目在治疗前为(9.8 ± 5.7)个, 治疗后下降为(2.4 ± 6.2)个; CTMs 数目在治疗前为(2.9 ± 1.2)个, 治疗后下降至(1.4 ± 0.2)个($P<0.05$); 3 例 PD 组的患者外周血中, CTCs 数目在治疗前为(14.2 ± 3.9)个, 治疗后下降为(3.7 ± 4.2)个($P<0.05$); CTMs 数目在治疗前为(2.9 ± 1.2)个, 治疗后下降至(1.4 ± 2.2)个($P<0.05$)。同时, 治疗后患者外周血 CTCs 和 CTMs 比例和 PD-L1 阳性的 CTCs 数量均下降, 各亚型 CTCs 下降从高到低依次分别是三倍体、四倍体、 $\geq$ 五倍体。**结论** 外周血 CTCs 和 CTMs 计数动态监测可作为局部晚期鼻咽癌患者预后判断的重要指标。

【关键词】 局部晚期鼻咽癌; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤微栓; 诊疗过程

【中图分类号】 R739.62 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.02.011

Clinical Application of CTCs and CTMs in prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma

JIANG Tingting^{1,2}, LI Heping^{1,2}, WANG Dan³, LI Yanchu²

(1. Laboratory of Liquid Biopsy and Single Cell Research, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Head and Neck Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3. Department of Radiation Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relation between the dynamic counts of Circulating Tumor Cells (CTCs)/Circulating Tumor Microembolus (CTMs) in peripheral blood and the prognosis of local advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Thirty-eight local advanced NPC patients were enrolled. Blood was collected at time points of before treatment, after neo-chemotherapy, 1 month and 1 year after intensity modulated radiotherapy (IMRT), respectively. CTCs/CTMs were detected by differential enrichment-tumor marker immunofluorescence staining-fluorescence in situ hybridization (SE-iFISH) method. Besides the relations among baseline CTCs/CTMs, clinicopathological features, serum EBV-DNA expression level and radiotherapy target parameters was analyzed, finally the relationship among CTCs, CTMs and prognosis was detected. **Results** The positive rates of CTCs and CTMs before treatment were 94.74% (36/38) and 10.53% (4/38), respectively, in which 2 patients presented PD-L1 (2/38). No significant differences among

通讯作者: 李燕雏, 博士, E-mail: lyc328@yeah.net

引用本文: 蒋婷婷, 李和沛, 王丹, 等. CTCs 和 CTMs 在局部晚期鼻咽癌预后判断中的临床应用[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 214-218, 222. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.02.011

CTCs/CTMs baseline, gender, age, ECOG score, TNM stage and serum EBV-DNA expression in local advanced NPC patients were detected ($P=0.337$, $P=0.502$, $P=0.090$, $P=0.076$, $P=0.398$, respectively), and no relation among CTCs/CTMs baseline and primary tumor target (GTVnx), lymph node target (GTVnd) and gross tumor volume (GTV) were found ($P=0.478$, $P=0.647$, $P=0.077$; $P=0.254$, $P=0.687$, $P=0.082$, respectively). Meanwhile, in total, 20 patients (DCR=85% and PD rate=15%) was obtained in follow-up. The number of CTCs and CTMs were (9.8 ± 5.7) and (2.9 ± 1.2) before treatment and decreased to (2.4 ± 6.2) and (1.4 ± 0.2) after treatment, respectively. Furthermore, not only the number of CTCs and CTMs of 3 PD patients was (14.2 ± 3.9) and (2.9 ± 1.2) before treatment and decreased to (3.7 ± 4.2) and (1.4 ± 2.2) after treatment, respectively, but also the CTCs/CTMs ratio and PD-L1 positive on CTCs decreased, especially was triploid, tetraploid and $\geq$ pentaploid CTCs subtype. **Conclusion** Monitoring peripheral blood CTCs, CTMs and CTCs/CTMs ration could be a prognosis potential indicator of local advanced NPC.

【Key words】 Local advanced nasopharyngeal carcinoma; Circulating tumor cells; Circulating tumor microembolis; Prognosis

目前,临床常用的肿瘤标志物和影像学检查难以发现早期肿瘤,而且不能准确动态监测病情发展,可能导致患者错过最佳治疗时机。液体活检作为肿瘤早诊、随访及预后判断中的重要新型手段日渐成熟,当肿瘤细胞从实体肿瘤的原发灶或转移灶中脱落后进入外周循环系统后即可形成单个的循环肿瘤细胞(Circulating tumor cells, CTCs)或循环肿瘤癌栓(Circulating tumor microembolis, CTMs)。其中,循环肿瘤癌栓更有利于细胞之间的生物信息传递,更容易在血流剪切压力下存活,导致恶性肿瘤复发或远处转移的风险更高^[1-2]。“CTCs 和 CTMs”作为液体活检最重要指标之一,其动态监测广泛应用于肿瘤的早期筛查、诊断分期、疗效评价、预后评估以及患者的个体化治疗等方面,已在乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌等多种实体肿瘤中得到证实^[3-7]。临床研究发现,鼻咽癌患者外周血中的 CTCs 数目可提示鼻咽癌的病情进展程度,动态监测 CTCs 的变化可对化疗的疗效进行及时有效的评估,CTCs 不同亚型与化疗敏感性和耐药性相关^[8-9]。另外,研究^[10]也发现 CTCs 数量与血浆 EBV-DNA 表达量呈正相关。但目前关于联合检测 CTCs 和 CTMs 在局部晚期鼻咽癌患者中的临床意义尚不清楚,本文探讨 CTCs 和 CTMs 在局部晚期鼻咽癌患者诊疗中的变化情况,为局部晚期鼻咽癌临床预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入四川大学华西医院自 2018 年 6 月~2021 年 1 月收治的 38 例局部晚期鼻咽癌患者。其中男 28 例,女 10 例,中位年龄 44.1 岁,平均(48.56 ± 0.51)岁。病理分期和 TNM 分期参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版,其中纳入 III 期患者 11 例,IV 期患者 27 例。纳入标准:①经病理确诊为局部晚期鼻咽癌。②既往无

肿瘤病史,且无放化疗治疗史。③无血管、严重心脏、肾脏等疾病。④血常规及血生化参数在正常参考值范围内。⑤ ECOG 评分 0~1 分。本研究已获四川大学华西医院伦理委员会批准[伦理编号为:2015 年审(141)号],且所有受试者均自愿签订知情同意书。

1.2 方法 38 例局部晚期鼻咽癌患者,首先接受了 0~4 周期诱导化疗,具体方案为:吉西他滨+顺铂或多西紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶。随后进行适型调强放射治疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT),放疗期间根据患者个体差异情况给予同步化疗(Concurrent chemoradiotherapy, CRT),同步周期为 0~3 周期,使用单药顺铂或尼妥珠单抗进行同步治疗。

1.3 疗效评价 治疗效果评价标准根据实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1)。完全缓解(Complete Response, CR):肿瘤病灶完全消失。部分缓解(Partial Response, PR):肿瘤病灶直径之和比基线水平减少 30%以上。疾病进展(Progressive Disease, PD):肿瘤病灶直径之和相对增加 20%以上,直径之和的绝对值增加 5 mm 以上,出现 1 个或多个新病灶。疾病稳定(Stable Disease, SD):肿瘤病灶增加程度介于 PR 与 PD 两者之间。疾病控制(Disease Control, DC):治疗有效指疾病完全缓解、部分缓解和疾病稳定,即治疗有效为:CR+PR+SD。治疗无效为 PD。CTCs 疗效评价标准:治疗有效指治疗后外周血中 CTCs 数量下降 $\geq 1/5$ 治疗前的 CTCs 数量,治疗无效指治疗后外周血中 CTCs 数量升高或不变 $> 1/5$ 治疗前的 CTCs 数量^[11]。

1.4 外周血 CTCs/CTMs 检测方法 入组患者在治疗前、诱导化疗结束后 1 周和调强放射治疗结束 1 月及 1 年后四个时间点分别采集患者肘静脉血 6 mL 用于 CTCs 及 CTMs 检测,置于含有 ACD 的抗凝真空

管中(Becton, Dickinson and Company, NJ, USA),避光低温保存,于 24 h 内检测,检测操作过程均严格按照试剂盒说明书进行。检测试剂盒购于赛特生物医药科技有限公司,其试剂盒具体包括 SE-CTC 试剂盒(Cytointelligen, San Diego, CA, USA)和 iFISH 试剂盒(Cytointelligen, San Diego, CA, USA)。SE-CTC 试剂盒用于分离富集外周血中的 CTCs 和 CTMs, iFISH 试剂盒用于鉴定判别分类 CTCs 和 CTMs。上述实验操作完成后在自动扫描平台上进行自动扫描。CTCs 的判读标准:PD-L1+/CD31-/CD45-/DAPI+/CEP8≥2 或者 PD-L1-/CD31-/CD45-/DAPI+/CEP8≥2;CTMs 的判读标准:单个循环肿瘤细胞数量≥2 个的 CTCs 聚集成细胞团^[8,12]。在 CTCs 和 CTMs 采血的各个时间点同时检测血浆 EBV-DNA 水平。

1.5 随访 截止 2021 年 8 月 1 日,入组患者在治疗结束后,门诊或电话定期随访,治疗结束后半年内每个月随访一次,1~3 年内每三个月随访一次,3~5 年内每半年随访一次,5 年后每年随访一次。随访终点为疾病出现进展或死亡。

1.6 统计学分析 采用 IBM SPSS 26.0 版本对数据进行分析,计量资料采用最小值、最大值、中位数及均数进行描述,计数资料之间的相关分析采用卡方检验,等级资料采用 Spearman 相关系数分析,定量资料之间的比较采用两独立样本 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 局部晚期鼻咽癌患者基线 CTCs 和 CTMs 数目与病理特征的关系 38 例初治局部晚期鼻咽癌患者外周血中检出 CTCs 和 CTMs 细胞,见图 1,CTCs 和 CTMs 的计数基线与患者的临床病理特征的关系,见表 1。基线分析可见,CTCs 和 CTMs 的阳性检出率与鼻咽癌患者的性别、年龄、ECOG 评分和 TNM 分期均无关($P>0.05$)。病理分期为Ⅲ期和Ⅳ期患者的外周血中 CTCs 阳性检出率Ⅳ期比Ⅲ期患者高 18.2%。患者外周血中血浆 EBV-DNA 水平范围为 0.0~44700.0 copies/mL。采用 Spearman 相关系数分析 CTCs 和 CTMs 与 EBV-DNA 水平的相关性显示,局部晚期鼻咽癌患者与血浆 EBV-DNA 表达水平均无相关性($P>0.05$)。值得关注的是,纳入 38 例患者中,其中有 5 例患者 EBV-DNA 表达水平阴性,但这 5 例患者的外周血中均发现了 CTCs,其中 1 例患者外周血中还发现了 CTMs,提示 CTCs 和 CTMs 可能在外周血中的检测灵敏度更高。

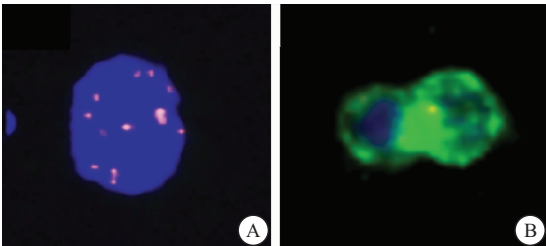


图 1 CTCs 和 CTMs 细胞

Figure 1 CTCs and CTMs cells

注:A. EpCAM-/CD45-/DAPI+/8 号染色体≥5 体的 CTC;B. 由两个 EpCAM+ 的 CTC 组成的 CTM

表 1 局部晚期鼻咽癌患者基线 CTCs 和 CTMs 数目与临床病理特征的关系 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 1 The relationship between the number of baseline CTCs/CTMs and clinicopathological characteristic in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma

特征	<i>n</i>	CTCs 阳性	χ^2	<i>P</i>	CTMs 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)							
≥60	20	18(90.0)	2.523	0.117	3(15.0)	0.459	0.502
<60	18	18(100.0)			2(11.1)		
性别							
男	28	27(96.4)	3.488	0.071	4(14.3)	0.989	0.337
女	10	9(90.0)			1(10.0)		
ECOG 评分							
0 分	26	24(92.3)	1.392	0.246	0(0.0)	3.654	0.090
1 分	12	12(100.0)			5(41.7)		
TNM 分期							
Ⅲ期	11	9(81.8)	3.712	0.054	2(22.2)	3.463	0.076
Ⅳ期	27	27(100.0)			3(11.1)		
EBV-DNA							
阴性	5	5(100.0)	0.487	0.547	1(20.0)	0.901	0.398
阳性	33	31(93.9)			4(12.1)		

2.2 局部晚期鼻咽癌患者 CTCs 和 CTMs 基线数目与放疗靶区参数的相关性 纳入患者在治疗前 CTCs 基线数目检出的范围为 0~21 个,治疗前 CTMs 基线数目检出的范围为 0~4 个。36 例 CTCs 阳性患者中,肿瘤原发灶靶区(GTVnx)范围为(52.07±30.14) cm³,淋巴结靶区(GTVnd)范围为(30.95±19.94) cm³,大体肿瘤体积(GTV)范围为(64.90±42.45) cm³;2 例 CTCs 阳性患者中,GTVnx 范围为(47.31±26.74) cm³,GTVnd 范围为(13.82±8.16) cm³,GTV 范围为(63.37±27.17) cm³。采用 Spearman 相关系数分析结果显示,入组患者治疗前 CTCs 数目与 GTVnx、GTVnd 及 GTV 均无相关性($P=0.478$, $P=0.647$, $P=0.077$)。同样,CTMs 与 GTVnx、GTVnd 及 GTV 均无相关性($P=0.254$, $P=0.687$, $P=0.082$)。

2.3 局部晚期鼻咽癌患者外周血中 CTCs 和 CTMs 与治疗效果的关系 对在纳入患者中 20 例进行了治

疗前、诱导化疗结束后 1 周和调强放射治疗结束 1 月及 1 年后进行了四个采血时间点的动态监测。分析 20 例患者外周血中 CTCs 动态变化情况,按照 CTCs 评价标准判定,16 例有效,4 例无效。CTCs 数目在四个时间点的数目分别为:(9.7 ± 10.3)个、(5.40 ± 6.4)个、(2.3 ± 7.1)个和(1.5 ± 3.4)个,经过治疗后 CTCs 总数较治疗前明显降低($P=0.0241$)。进一步分析,CTMs 数目四个时间点的数目分别为:(2.5 ± 2.1)个、(2.4 ± 1.5)个、(0 ± 3.1)个和(0 ± 0.9)个,经过治疗后 CTMs 较治疗前降低($P=0.431$)。②按照 RECIST 1.1 标准,上述 20 例患者中,17 例患者治疗后 DCR 率为 85.0%(17/20),PD 率为 15.0%(3/20)。CR、PR 或 SD 患者 CTCs 数目在治疗前为(9.8 ± 5.7)个,治疗后下降为(2.4 ± 6.2)个;CTMs 数目在治疗前为(2.9 ± 1.2)个,治疗后下降至(1.4 ± 0.2)个。另外,3 例 PD 患者 CTCs 数目在治疗前为(14.2 ± 3.9)个,治疗后降为(3.7 ± 4.2)个;CTMs 数目在治疗前为(2.9 ± 1.2)个,治疗后下降至(1.4 ± 2.2)个。结果提示,局部晚期鼻咽癌患者外周血中 CTCs 和 CTMs 数目的动态变化情况与治疗后的疗效密切相关,PD 患者治疗后的 CTCs 和 CTMs 数目更高,治疗效果更差。③采用 Fisher 检验比较 CTCs 评价标准和 RECIST 1.1 评价标准,两种疗效评价方式差异无统计学意义($\chi^2=3.821, P=0.557$)。局部晚期鼻咽癌患者 CTCs 数目与治疗效果的关系,见表 2。

表 2 局部晚期鼻咽癌患者基线 CTCs 数目与治疗效果的关系 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 The relationship between baseline CTCs number and treatment effect in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma

CTCs 评价标准	RECIST1.1 评价标准		
	无效	有效	合计
无效	1(5.0)	3(15.0)	4(20.0)
有效	2(10.0)	14(70.0)	16(80.0)
合计	3(15.0)	17(85.0)	20(100.0)

2.4 局部晚期鼻咽癌患者外周血中 CTCs 各亚型在治疗过程中的分布情况 分析动态监测的 20 例患者治疗过程中 CTCs 各个亚型变化的情况(见图 2)。三倍体 CTCs 四个时间点的检出百分比分别为:75.9%、59.3%、41.3%和 5.7%;四倍体 CTCs 在四个时间点的检出百分比分别为:68.1%、30.3%、20.1%和 18.6%; $\geq$ 五倍体 CTCs 在四个时间点的检出百分比分别为:43.0%、37.0%、20.6%和 20.5%。随访患者 CTCs 从治疗前到治疗后动态变化情况可见,三倍体、四倍体和 $\geq$ 五倍体 CTCs 分别下降了

70.2%、49.5%和 22.5%。经治患者中,三倍体 CTCs 对化疗或者放疗更为敏感,而 $\geq$ 五倍体的 CTCs 可能和耐药相关,具体机制需要进一步验证。

进一步分析发现,2 例患者治疗前检出表达 PD-L1 阳性 CTCs,且均为病情进展(PD)患者。对其分型发现,1 例患者血液样本中,有一个三倍体 CTC 细胞表达 PD-L1 阳性;1 例患者有一个 $\geq$ 五倍体 CTCs 细胞表达 PD-L1 阳性。上述结果提示,外周血中出现表达 PD-L1 阳性 CTCs 提示预后不良。

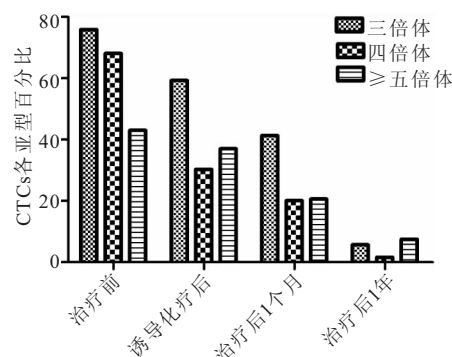


图 2 患者外周血中 CTCs 亚型分布情况统计图($n=20$)

Figure 2 Distribution of CTCs subtypes in patients

注:CTCs 各亚型百分比计算方式为:各亚型个数/CTCs 总数 $\times 100\%$

3 讨论

鼻咽癌常见于中国南方和东南亚等地区,发病与环境、地理位置、遗传因素、EB 病毒等因素有关^[13-14]。据统计,仅不足 1/3 鼻咽癌患者可在早期确诊,约 2/3 患者确诊已是局部晚期。局部复发、局部未控和远处转移是导致鼻咽癌患者死亡的主要原因。目前,常规鼻咽癌的诊断及随访主要依赖于病理组织、血清肿瘤标志物和医学影像等检查。CTCs/CTMs 作为一种新型、敏感监测指标有助肿瘤的早期诊断、实时动态检测、判断疗效和预后评估。

外周血中 CTCs 和 CTMs 是实体瘤的“液体活检”的重要组成,具有取材方便、多次反复取材和无创伤等优点^[15-17]。既往循环肿瘤细胞在鼻咽癌的研究主要集中于外周血中 CTCs 的阳性率与 TNM 分期间的相关性,Zhang 等^[8]报道,CTCs 阳性检出率与 TNM 分期无显著相关性;He 等^[18]在纳入的 33 例鼻咽癌研究中发现 CTCs 计数与肿瘤负荷成正相关性。本研究发现,在入组的 38 例局部晚期的鼻咽癌患者中,Ⅲ期和Ⅳ期患者 CTCs 阳性检出率分别高达 81.8%以上,Ⅳ期患者比Ⅲ期患者 CTCs 阳性检出率高 18.2%,提示肿瘤分期越晚,CTCs 计数越高,肿瘤的负荷也越大。另外,本文进一步分析纳入的 38 例治疗前局部晚期鼻咽癌患者 CTCs 阳性检出率与放疗靶区参数的相关性,发现入组患者治疗前 CTCs 和

CTMs 数目与 GTV_{nx}、GTV_{nd} 及 GTV 均无相关性。虽然以上述分析均为阴性结果,但 CTCs 阳性的局部晚期鼻咽癌患者治疗前勾画的 GTV 范围均比 CTCs 阴性的患者勾画的范围更广,提示临床医生可参考 CTCs 检出情况来进一步作出精准的范围选择。

Si 等^[19]研究发现,鼻咽癌患者治疗中 CR 或 PR 患者,外周血中的 CTCs 数目明显降低。本研究不仅分析 20 例局部晚期鼻咽癌患者在治疗过程中外周血 CTCs 和 CTMs 数目的动态变化,更进一步分析了 CTCs 的各个亚型变化情况。患者经过治疗后,发现局部晚期鼻咽癌患者外周血中 CTCs 和 CTMs 数目的动态变化情况与治疗后的疗效密切相关,与 CR、PR 或 SD 组患者相比较,3 例 PD 患者治疗后的 CTCs 和 CTMs 检出率更高,治疗效果更差。上述结果提示,PD 患者治疗后 CTCs 患者更容易产生耐药,治疗结束后更应该加强随访,防止肿瘤的复发和进一步转移。不同的亚型的 CTCs 具有不同的临床意义,不同亚型在不同肿瘤中具有明显异质性^[20-24]。本研究发现,三倍体、四倍体及 $\geq$ 五倍体 CTCs 从治疗前到治疗后逐步下降,各亚型 CTCs 数目下降从高到低依次分别是三倍体 CTCs、四倍体 CTCs 和 $\geq$ 五倍体 CTCs。上述结果提示, $\geq$ 五倍体的 CTCs 在治疗过程中可能存在耐药。进一步可见,本研究中表达 PD-L1 CTCs 的两例患者均出现病情进展,提示 CTCs 中表达 PD-L1 可能是预后不良因素之一。有研究显示,鼻咽癌病理组织中 PD-L1 阳性率高可 95%,癌巢周围有大量的浸润性 T 淋巴细胞,因此,针对 PD-L1 靶点的 PD-1 抗体联合化疗治疗鼻咽癌的临床试验发现,卡瑞利珠单抗单药用于 PD-L1 表达阳性的鼻咽癌患者具有较高的抗肿瘤活性且安全性可控。提示局部晚期鼻咽癌联合应用 PD-1 单抗类抗肿瘤药物具有可期的疗效。

4 结论

CTCs 和 CTMs 在局部晚期鼻咽癌病程及治疗过程中均有较高的检出率,并表现出显著差异,因此 CTCs 和 CTMs 可以用于局部晚期鼻咽癌动态监测、评估疗效及指导预后判断,将可根据检测结果制定精准化的治疗方案,及早采取对应的临床干预措施。

【参考文献】

- [1] GEOFFROY POULET, JOSÉPHINE MASSIAS, VALÉRIE TALY. Liquid biopsy: general concepts[J]. Acta Cytol, 2019, 63(6): 449-455.
- [2] REGMI S, FU A, LUO K Q. High shear stresses under exercise condition destroy circulating tumor cells in a microfluidic system[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39975.

- [3] MEGO M, CHOLUJOVA D, MINARIK G, *et al.* CXCR4-SDF-1 interaction potentially mediates trafficking of circulating tumor cells in primary breast cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 127.
- [4] LISANNE MOUT, LISANNE F VAN DESSEL, JACO KRAAN, *et al.* Generating human prostate cancer organoids from leukapheresis enriched circulating tumour cells[J]. Eur J Cancer, 2021, 150: 179-189.
- [5] LISANNE F VAN DESSEL, JOHN W M MARTENS, MARTIJN P LOLKEMA, *et al.* Fundamentals of liquid biopsies in metastatic prostate cancer: from characterization to stratification[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(5): 527-534.
- [6] QIAN C C, CAI R J, ZHANG W Y, *et al.* Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Circulating Tumor Cells Counts Predict Prognosis in Gastrointestinal Cancer Patients[J]. Front Oncol, 2021, 7(11): 710704.
- [7] SINOQUET L, JACOT W, GAUTHIER L, *et al.* Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Circulating Tumor Cells: A New Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Clin Chem, 2021, 67(11): 1503-1512.
- [8] ZHANG J, SHI H, JIANG T, *et al.* Circulating tumor cells with karyotyping as a novel biomarker for diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1133-1145.
- [9] HE C, HUANG X, SU X, *et al.* The association between circulating tumor cells and epstein-barr virus activation in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(11): 888-894.
- [10] YOU R, LIU YP, LIN M, *et al.* Relationship of circulating tumor cells and epstein-barr virus DNA to progression-free survival and overall survival in metastatic nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Int J Cancer, 2019, 145(10): 2873-2883.
- [11] KREBS MG, SLOANE R, PRIEST L, *et al.* Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1556-1563.
- [12] LIU X, LI J, CADILHA B, *et al.* Epithelial-type systemic breast carcinoma cells with a restricted mesenchymal transition are a major source of metastasis[J]. Sci Adv, 2019, 5(6): 4275.
- [13] SOUSA H, MESQUITA L, RIBEIRO J, *et al.* Polymorphisms in host immune response associated genes and risk of nasopharyngeal carcinoma development in Portugal[J]. Immunobiology, 2016, 221(2): 145-152.
- [14] SIAK P Y, KHOO A S, LEONG C O, *et al.* Current Status and Future Perspectives about Molecular Biomarkers of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 13(14): 3490.
- [15] MCMULLEN K P, CHALMERS J J, LANG J C, *et al.* Circulating tumor cells in head and neck cancer: A review[J]. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 2(2): 109-116.
- [16] 李宗芳,田红卫. 液体活检技术在肝癌中的临床应用及展望[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 985-993.
- [17] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(9): 398-406.

the DSM-5 criteria for non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adolescents[J]. *J Affect Disord*, 2020, 260: 314-322.

[2] ANDOVER M S. Non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adults[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 219 (2): 305-310.

[3] WOLFF J C, THOMPSON E, THOMAS S A, *et al.* Emotion dysregulation and non-suicidal self-injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 59: 25-36.

[4] FAVARO A, FERRARA S, SANTONASTASO P. Self-injurious behavior in a community sample of young women: relationship with childhood abuse and other types of self-damaging behaviors[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(1): 122-131.

[5] ZETTERQVIST M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical literature[J]. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2015, 28(9): 31.

[6] MADGE N, HEWITT A, HAWTON K, *et al.* Deliberate self-harm within an international community sample of young people: comparative findings from the Child & Adolescent Self-harm in Europe (CASE) Study[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49(6): 667-677.

[7] PAUS T, KESHAVAN M, GIEDD JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(12): 947-957.

[8] 梁楷利, 胡蜀萍, 李玉星, 等. 中小學生非自杀性自伤行为家庭环境因素分析[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(2): 304-307.

[9] 钟怡, 杨亚婷, 张叶蕾, 等. 童年创伤对青少年抑郁症患者非自杀性自伤行为的影响[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(6): 520-526.

[10] GROSS R W, JENKINS C M, YANG J, *et al.* Functional lipids: the roles of specialized lipids and lipid-protein interactions in modulating neuronal function[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2005, 77(1-4): 52-64.

[11] BAHRAMI A, BARRETO GE, LOMBARDI G, *et al.* Emerging roles for high-density lipoproteins in neurodegenerative disorders[J]. *Biofactors*, 2019, 45(5): 725-739.

[12] BOT M, MILANESCHI Y, AL-SHEHRI T, *et al.* Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(5): 409-418.

[13] MAES M, SMITH R, CHRISTOPHE A, *et al.* Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1997, 95(3): 212-221.

[14] GABRIEL A. Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? [J]. *J Affect Disord*, 2007, 99(1-3): 273-278.

[15] PARSIAK A K, SINGH B, MURAD M H, *et al.* Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2014, 160: 62-67.

[16] GHANIZADEH A, HEDAYATI A. Augmentation of fluoxetine with lovastatin for treating major depressive disorder, a randomized double-blind placebo controlled-clinical trial[J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(11): 1084-1088.

[17] 茅安, 雷海云, 康春燕, 等. 血清铁蛋白水平与缺血性卒中后 3 个月抑郁的相关性[J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(05): 412-417.

[18] ZHU L, HAN B, WANG L, *et al.* The association between serum ferritin levels and post-stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 98-102.

[19] MILLS N T, MAIER R, WHITFIELD J B, *et al.* Investigating the relationship between iron and depression[J]. *J Psychiatry Res*, 2017, 94: 148-155.

[20] ZHU L, HAN B, WANG L, *et al.* The association between serum ferritin levels and post-stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 98-102.

[21] WASSEF A, NGUYEN Q D, ST-ANDRE M. Anaemia and depletion of iron stores as risk factors for postpartum depression: a literature review[J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2019, 40(1): 19-28.

[22] KIM K M, HWANG H R, KIM Y J, *et al.* Association between Serum-Ferritin Levels and Sleep Duration, Stress, Depression, and Suicidal Ideation in Older Koreans: Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012 [J]. *Korean J Fam Med*, 2019, 40(6): 380-387.

(收稿日期: 2022-05-12; 修回日期: 2022-08-09; 编辑: 王小菊)

(上接第 218 页)

[18] HE C, HUANG X, SU X, *et al.* The association between circulating tumor cells and epstein-barr virus activation in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(11): 888-894.

[19] SI Y, LAN G, DENG Z, *et al.* Distribution and clinical significance of circulating tumor cells in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(7): 622-630.

[20] SANSREGRET L, SWANTON C. The Role of Aneuploidy in Cancer Evolution. *Cold Spring Harb. Perspect[J]. Med*, 2017, 7(1): a028373.

[21] BAYARRI-LARA C, ORTEGA F G, CUETO LADRÓN DE GUEVARA A, *et al.* Circulating Tumor Cells Identify Early Recurrence in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Radical Resection[J]. *PLoS one*, 2016, 11(2), e0148659.

[22] GAO Q, WANG Z C, DUAN M, *et al.* Cell culture system for analysis of genetic heterogeneity within hepatocellular carcinomas and response to pharmacologic agents[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 232-242.

[23] ALLY A, BALASUNDARAM M, CARLSEN R, *et al.* Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1327-1341.

[24] FANG W, YANG Y, MA Y, *et al.* Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase I trials[J]. *The Lancet*, 2018, 19(10): 1338-1350.

(收稿日期: 2022-02-02; 修回日期: 2022-04-14; 编辑: 王小菊)