

CTC-WBC 细胞团在非小细胞肺癌中的预后作用

白细胞 (WBC) 中的中性粒细胞与乳腺癌患者体内的 CTC 形成细胞团, 可驱动 CTC 细胞周期进程, 从而促进 CTC 介导的肿瘤转移^[1]。然而作为肿瘤转移“种子与土壤”的 CTC-WBC 细胞团在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的预后作用却未曾被报道。最近, 复旦大学附属上海华东医院胸外科、血管外科与赛特生物密切合作, 利用赛特 SE-iFISH 技术针对 82 例 NSCLC 患者开展了有关 CTC-WBC 的系统性研究, 首次揭示了肺癌 CTC-WBC 的预后作用, 相关研究成果刚刚得到发表 (Li et al. 2022 J Thorac Dis 14:1544-55)。

- 检测出的 CTC-WBC 细胞团具有 ≥ 3 个细胞 (CTC 或 WBC) 时, 患者 PFS 短、预后差
- 与间质化的 CTC 主要为小细胞 ($< 5 \mu\text{m}$) 不同^[2,3], 构成 CTC-WBC 细胞团中的 CTC 主要为 8 号染色体多倍体 (≥ 5 倍体) 的大细胞 ($\geq 5 \mu\text{m}$, $\text{CTC}^{\text{multi}}$)

主要结果

本临床实验入组 82 例 NSCLC 患者, 包括 21 例早期适于手术切除及 61 例晚期不可手术的患者, 所有患者在治疗前接受 CTC 检测。本研究重点随访了 61 例接受靶向或放化疗的晚期 NSCLC 患者。

© Journal of Thoracic Disease. All rights reserved. J Thorac Dis 2022;14(5):1544-1555 | <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-421>

Original Article

Analysis of the prognostic role and biological characteristics of circulating tumor cell-associated white blood cell clusters in non-small cell lung cancer

Zheng Li^{1*}, Liwen Fan^{2*}, Yun Wu¹, Yuxu Niu¹, Xuelin Zhang¹, Bin Wang¹, Yuanshan Yao¹, Chunji Chen¹, Ning Qi¹, Daisy Dandan Wang¹, Peter Ping Lin¹, Dongfang Tang¹, Wen Gao¹

¹Department of Thoracic Surgery, Huoshong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China; ²Department of Vascular Surgery, Huoshong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China; ³Covington, San Diego, CA, USA

Contributions: (I) Conception and design: W Gao, Z Li, D Tang, L Fan; (II) Administrative support: DD Wang, PP Lin; (III) Provision of study materials or patients: Y Niu, X Zhang, N Qi, B Wang, Y Yao, C Chen; (IV) Collection and assembly of data: Y Niu, X Zhang, N Qi, B Wang, Y Yao, C Chen; (V) Data analysis and interpretation: W Gao, Z Li, D Tang, L Fan; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

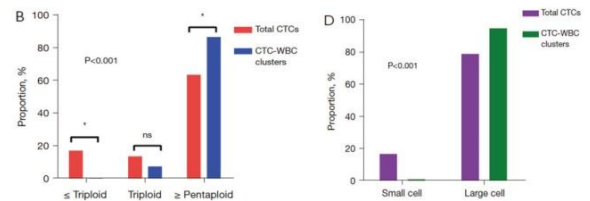
*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Wen Gao, Dongfang Tang, Department of Thoracic Surgery, Huoshong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China. Email: gaowenchen@163.com; tangdongfang@163.com

要点

- 在 82 例 NSCLC 初诊患者中, 治疗前 CTC 阳性检出率为 95.1% (78/82), CTC-WBC 细胞团阳性检出率为 29.3% (24/82); 更多的晚期 (III, IV 期) NSCLC 患者可检测到 CTC-WBC
- 患者检测出 ≥ 7 个 CTC 及 ≥ 1 个 CTC-WBC 时具有肿瘤进展的最高风险, 且 PFS 短、预后差

SE-iFISH 检测 CTC、CTC-WBC 细胞团



结果显示, 在检测出的总数为 683 个 CTC 中, 多倍体 CTC 占比达 65.4%; 而在检测出的总数为 82 个 CTC-WBC 中, 多倍体 CTC 占比高达 88.2%。进一步的分析发现, 大细胞 CTC 在检测出的 CTC 中占比 81.7%, 而在 CTC-WBC 中高达 97.7%。

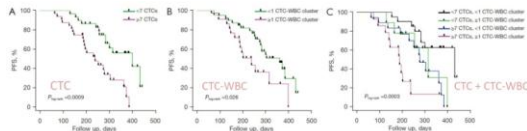


Table 3 Combined analysis of CTCs and CTC-WBC clusters with patient PFS

Variables	n (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)*	P†
<7 CTC, <1CTC-WBC cluster	20 (52.79)	1		1	
<7 CTC, ≥1CTC-WBC cluster	9 (14.75)	2.43 (0.77-7.71)	0.130	2.77 (0.80-9.67)	0.110
≥7CTC, <1CTC-WBC cluster	18 (29.51)	3.25 (1.26-8.42)	0.015	3.09 (1.15-8.36)	0.026
≥7CTC, ≥1CTC-WBC cluster	14 (22.95)	8.03 (2.85-22.61)	<0.001	7.13 (2.51-20.23)	<0.001

*, adjusted for pathologic type, and main therapy. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; CTC, circulating tumor cell; CTC-WBC cluster, circulating tumor-cell-associated white blood cell cluster.

CTC 及 CTC-WBC 的临床意义分析显示，当患者检测出 ≥ 7 个 CTC 或 ≥ 1 个 CTC-WBC 时，其 PFS 较短。对两者进行联合分析显示，CTC 数目 < 7 个且不含 CTC-WBC 的患者，其预后最好 (mPFS=432 天)，而当患者 CTC ≥ 7 个且含有 ≥ 1 个 CTC-WBC 时，患者具有最差预后 (mPFS=189 天) 并伴有最高的肿瘤进展风险。

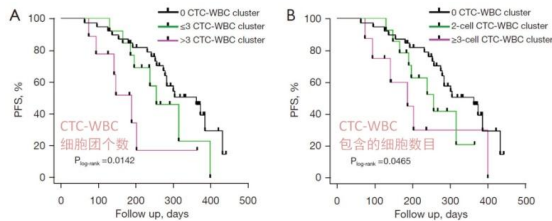


Table 4 Associations between the CTC-WBC cluster count and the PFS of NSCLC patients

Variables	n (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)*	P†
0 CTC-WBC cluster	39 (63.93)	1		1	
≥3 CTC-WBC clusters	13 (21.31)	1.67 (0.73-3.83)	0.226	2.18 (0.91-5.22)	0.079
>3 CTC-WBC clusters	9 (14.75)	3.72 (1.44-9.59)	0.007	2.18 (0.83-5.77)	0.116

*, adjusted for pathologic type, main therapy, and number of CTCs. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CTC, circulating tumor cell; CTC-WBC cluster, circulating tumor-cell-associated white blood cell cluster; PFS, progression-free survival; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Table 5 Associations between the CTC-WBC cluster size and the PFS of NSCLC patients

Variables	n (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)*	P†
0 CTC-WBC cluster	39 (63.93)	1		1	
2-cell CTC-WBC clusters	14 (22.95)	1.82 (0.79-4.21)	0.163	1.67 (0.81-4.34)	0.142
≥3-cell CTC-WBC clusters	8 (13.11)	2.91 (1.14-7.43)	0.026	2.90 (1.06-7.89)	0.037

*, adjusted for pathologic type, main therapy, and number of CTCs. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CTC, circulating tumor cell; CTC-WBC cluster, circulating tumor-cell-associated white blood cell cluster; PFS, progression-free survival; NSCLC, non-small cell lung cancer.

本文作者又对单独 CTC-WBC 细胞团的临床意义进行了分析，发现患者检测出 ≥ 3 个 CTC-WBC 细胞团时，其 PFS 最短 ($P=0.014$)，但此类患者的肿瘤进展风险与其它患者相比无显著差异 ($P=0.116$)。当以细胞团内的细胞个数 (如 1 CTC + 1 WBC = 2 或 1 CTC + 2 WBC = 3 等) 作为变量进行分析时显示，CTC-WBC 细胞团内的细胞组成含有 ≥ 3 个细胞时 (不限 CTC 或 WBC)，患者 PFS 最短，预后最差 ($P=0.0465$)，同时伴有肿瘤进展的最高风险 ($P=0.037$)。

结论

晚期 NSCLC 患者体内的 CTC-WBC 细胞团可作为判断预后的独立因素；相对于单独计数 CTC，联合检测与分析 CTC 及 CTC-WBC 细胞团可更加准确地评估患者预后。

文献

1. Szczerba et al. 2019 Neutrophils escort circulating tumor cells to enable cell cycle progression. **Nature** 566:553
2. Zhang et al. 2021 Role of aneuploid circulating tumor cells and CD31+ circulating tumor endothelial cells in predicting and monitoring anti-angiogenic therapy efficacy in advanced NSCLC. **Mol Oncol** 15:2891
3. Ito et al. 2014 Prognostic impact of the number of viable circulating cells with high telomerase activity in gastric cancer patients: A prospective study. **Intl J Oncol** 45:227