

SE-iFISH CTC 检测用于鼻咽癌患者早期诊断与疗效评估

据国家相关部门统计，我国2015年新增鼻咽癌患者60,600例，当年有34,100患者死于鼻咽癌。鼻咽癌最大的特点是无明显征兆发病，一旦发现，肿瘤多已转移。虽然目前临床开展血液中EB病毒DNA检测来监控鼻咽癌患者的疗效，但该检测并不能及时反映肿瘤的进展，无法实时评估疗效，且该项检测也不适于鼻咽癌的早期诊断。

最近，华西医院肿瘤中心、肿瘤放疗科及生物治疗国家重点实验室与赛特生物密切合作，应用SE-iFISH[®]技术针对鼻咽癌患者外周血CTC开展了一系列的初步研究，相关成果刚刚发表在BMC Cancer杂志上(Zhang et al., 2018 BMC Cancer 18:1133)(图1)。

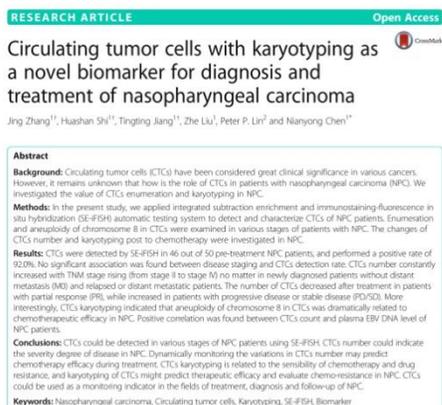


图1 应用SE-iFISH检测鼻咽癌CTC

本文亮点:

- 鼻咽癌初诊患者，SE-iFISH CTC 阳性检出率为92% (46/50)
- 鼻咽癌患者 CTC 数目与肿瘤分期及疗效密切相关
- CTC 中 8 号染色体的拷贝数与化疗疗效及耐药密切相关

- CTC 数目与血液中 EB 病毒 DNA 含量高度相关

应用 SE-iFISH 检测鼻咽癌 CTCs

应用 SE-iFISH[®] 可以检测到鼻咽癌患者体内各种 CTC (图 2)，包括不同染色体倍体的 EpCAM⁺ CTC、EpCAM⁻ CTC 及具有高度转移能力的 CTC 细胞团 (CTM) (Aceto, et al., 2015 Trends Cancer 1:44)。

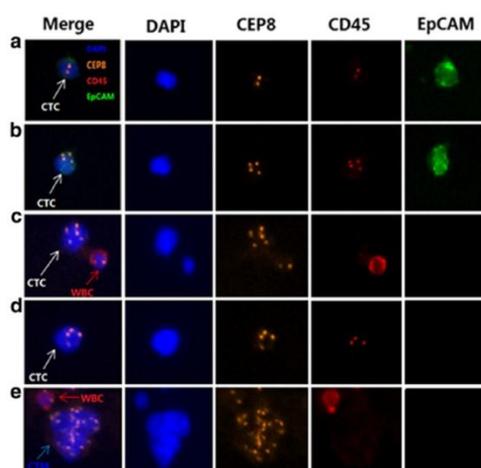


图2 SE-iFISH 检测鼻咽癌各种 CTC

CTC 检测用于鼻咽癌患者化疗疗效评估

染色体异倍体特性与肿瘤细胞的恶性度密切相关。以往的研究发现，乳腺癌细胞内染色体数目越高，肿瘤细胞的恶性、浸润度也就越高 (Kronenwett, et al., 2004 Cancer Res 64:904)。此外，8 号染色体多倍体 (≥ 5 体) 与肿瘤耐药 (Li et al., 2018 Clin Cancer Res 24:5261) 及复发 (Wang, et al., 2018 Cancer Lett 412:99) 存在高度的相关性。有鉴于此，研究者对入组的接受吉西他滨+顺铂联合用药的鼻咽癌患者在化疗前、后分别进行 CTC 检测，并重点研究了 CTC 染色体异倍体与鼻咽癌患者化疗疗效的相关性 (图 3)。

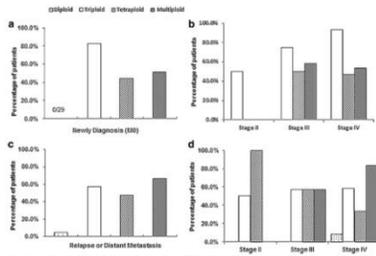


Fig. 3 Correlation of ploidy of chromosome 8 in CTCs and disease staging. a. The ratio of CTCs with different ploidy levels with OSN (topical).

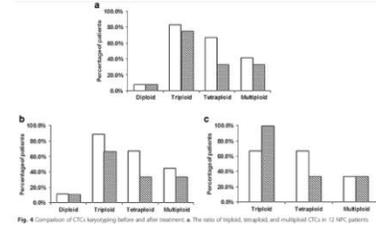


Fig. 4 Comparison of CTC ploidy among before and after treatment. a. The ratio of triploid, tetraploid, and multiploid CTCs in 12 NPC patients.

图3 CTC 染色体异倍体与疗效相关性

研究发现，大部分(82.8%)初诊鼻咽癌患者体内均可检测出三倍体 CTC，近一半的患者可检测出四体及五体 CTC。其中，伴随着初诊患者肿瘤分期从 II 期到 IV 期，三倍体 CTC 在患者中的检出率从 50% 可跃升到 93.3%。然而在复发或有远端转移的大部分(66.7%)病人体内，则可查出多倍体 (≥ 5 体)CTC，这些多倍体 CTC 主要见于 IV 期肿瘤病人。所有 II 期鼻咽癌患者体内均可检测出四倍体 CTCs。

进一步研究发现，对于 2-4 个疗程化疗有部分缓解 (PR) 的病人，染色体三体、四体及多体 (≥ 5 体)的 CTC 都有下降，其中以四倍体 CTC 下降最为明显，从疗前的 66.7% 降为疗后的 33.3%。对于接受化疗后呈现病情稳定或有进一步恶化的

肿瘤患者(SD, PD)，四倍体 CTC 依然明显下降，多倍体(≥ 5 体) CTC 数目在治疗前后没有明显变化，而三倍体 CTC 在治疗后呈显著上升。结果提示，鼻咽癌患者中，四倍体 CTC 对化疗最为敏感，三倍体 CTC 与耐药密切相关。此报道与胃癌患者三倍体 CTC 具有内源性耐药的相似特征相似 (Li et al., 2014 *Oncotarget* 5:6594)。

鼻咽癌患者 CTC 数目与血浆中 EB 病毒 DNA 含量密切相关

本项研究发现，无论鼻咽癌患者是否经过治疗，其检测出的 CTC 数目与病人血浆中 EB 病毒的含量始终高度相关 (图 4)。

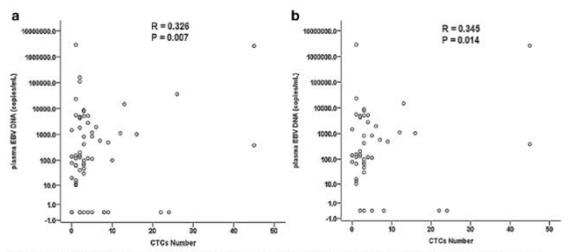


Fig. 5 The relationship between CTCs number and plasma EBV DNA level of NPC patients. a. Positive correlation between CTCs number and

图4 CTC 数目 EB 病毒的含量高度相关

结论

应用 SE-i•FISH® 技术，可以有效检测各期鼻咽癌患者体内的 CTC。将 CTC 的染色体核型分析、表型分析与 CTC 计数相结合，可以有效反映鼻咽癌病情及实时评估化疗疗效。