

循环肿瘤细胞监测在胃肠间质瘤靶向治疗中的意义

范江彬¹ 支小飞² 陈思俊² 朱建伟²

¹南通大学医学院 南通市第二人民医院普通外科 226002; ²南通大学附属医院胃肠外科 226001

通信作者:朱建伟, Email: usazhujianwei@aliyun.com

【摘要】目的 探讨循环肿瘤细胞(CTC)监测在胃肠间质瘤(GIST)靶向治疗效果评估中的意义。**方法** 采用前瞻性研究方法,收集南通大学附属医院2013年8月至2018年12月收治的局部晚期和伴肝转移的GIST患者资料。病例纳入标准:(1)年龄>18周岁;(2)病理组织学诊断为GIST;(3)术前影像学评估发现GIST侵犯周围器官或局部转移,估计难以达到R₀切除、或肿瘤最大径>10 cm、或伴有肝转移、或预计手术发生并发症的风险较高而未行手术者;(4)首次接受伊马替尼400 mg/d治疗;(5)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分。排除标准:(1)基因检测显示为*PDGFRA*基因18外显子的D842V突变;(2)丙氨酸氨基转移酶和(或)天冬氨酸氨基转移酶>2.5倍正常值上限;(3)血清总胆红素>1.5倍正常值上限;(4)中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L,或血小板计数<75×10⁹/L,或血红蛋白<60 g/L;(5)肌酐>1倍正常值上限;(6)入组前12个月患有严重心脑血管疾病;(7)妊娠或哺乳期女性;(8)患有其他严重的急慢性生理或精神问题,经研究者判断,认为不适合参加研究。剔除入组后不能耐受伊马替尼治疗方案、或有严重不良反应以及不按方案服药者。在伊马替尼治疗前、治疗后1个月和2个月时,使用定量聚合酶链反应法检测外周血中单核细胞的DOG-1表达量,并把DOG-1/β-肌动蛋白值>3×10⁻⁵作为GIST的CTC阳性界值。分析CTC阳性率、伊马替尼治疗效果(包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展情况和不良反应发生情况)以及CTC阳性与患者临床病理特征的关系。进一步将治疗后1个月的“DOG-1降低量/DOG-1基础量”作为评估靶向治疗是否有效的指标,绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC)。**结果** 共计68例GIST患者入组,39例为局部晚期GIST,29例GIST伴肝转移;男性32例,女性36例;年龄31~74(51.2±11.8)岁。全部患者接受伊马替尼治疗2个月后,有43例评估为部分缓解,11例为疾病稳定,无完全缓解病例,14例评估为疾病进展,伊马替尼有效率为79.4%(54/68)。伊马替尼治疗期间,3级或以上不良反应发生率22.1%(15/68),其中3级粒细胞减少12例,4级药疹3例,均予以保守治疗后症状缓解。68例患者在治疗前、治疗后1个月及2个月的CTC阳性率分别为66.2%(45/68)、41.2%(28/68)和23.5%(16/68)。CTC阳性与肿瘤大小、是否有肝转移、核分裂象及危险程度分级有关(均P<0.05)。将靶向治疗有效组与靶向治疗无效组分别进行分析发现,有效组CTC阳性率呈下降趋势,而无效组CTC阳性率却呈升高趋势。检测治疗后1个月的CTC改变趋势预测GIST靶向治疗效果的AUC=0.823(P<0.001),当治疗后1个月的DOG-1含量下降>57.5%时,可作为判断治疗有效的指标,灵敏度为72.2%,特异度为100%。**结论** 检测外周血CTC可以评估GIST患者靶向治疗的效果,可以为进一步的治疗决策提供参考。

【关键词】 胃肠间质瘤; 循环肿瘤细胞; 靶向治疗; 治疗效果

基金项目: 江苏省卫计委预防医学课题(Y2018097)

Significance of circulating tumor cell monitoring in targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201209-00655

收稿日期 2020-12-09 本文编辑 万晓梅 卜建红

引用本文: 范江彬, 支小飞, 陈思俊, 等. 循环肿瘤细胞监测在胃肠间质瘤靶向治疗中的意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 789-795. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201209-00655.



Fan Jiangbin¹, Zhi Xiaofei², Chen Sijun², Zhu Jianwei²

¹Department of General Surgery, Nantong Second People's Hospital, Medical School of Nantong University, Jiangsu Nantong 226002, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital, Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China

Corresponding author: Zhu Jianwei, Email: usazhujianwei@aliyun.com

【Abstract】 Objective To explore the significance of circulating tumor cell (CTC) monitoring in evaluating the efficacy of targeted therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** A prospective cohort study was performed. The data of patients with locally advanced GIST or liver metastasis who were admitted to The Affiliated Hospital of Nantong University from August 2013 to December 2018 were collected. Inclusion criteria: (1) patients aged older than 18 years; (2) patients who were diagnosed with GIST based on pathology; (3) patients without surgery, whose preoperative imaging evaluation of GIST found the violations of the surrounding organs or partial transfer of an estimated difficulty to achieve R0 resection, or the maximum diameter of the tumor > 10 cm, or the liver metastasis, or the expectation of higher risk of surgical complications; (4) patients who were treated with the imatinib 400 mg/d for the first time; (5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0-2. Exclusion criteria: (1) genetic testing revealed a D842V mutation in exon 18 of the PDGFRA gene; (2) alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase > 2.5 times the normal upper limit; (3) serum total bilirubin >1.5 times of normal upper limit; (4) neutrophil count < $1.5 \times 10^9/L$, or platelet count < $75 \times 10^9/L$, or hemoglobin < 60 g/L; (5) creatinine > normal upper limit; (6) patients had serious cardiovascular and cerebrovascular diseases within 12 months before enrollment; (7) female patients were pregnant or lactating; (8) patients suffered from other serious acute and chronic physical or mental problems, and were not suitable for participating in this study judged by researchers. The patients who could not tolerate treatment regimen, or developed serious adverse reactions and did not follow the medication scheme after enrollment were excluded. Before imatinib treatment and 1-month and 2-month after treatment, quantitative PCR was used to detect the DOG-1 expression of monocytes in peripheral blood, and the ratio of DOG-1/ β -actin > 3×10^{-5} was used as the CTC positive threshold of GIST. The positive rate of CTC, the efficacy of imatinib treatment (complete response, partial response, stable disease, progressive disease, and occurrence of adverse reactions), and the relationship between CTC positive rate and clinicopathological characteristics of patients were analyzed. Furthermore, the ratio of DOG-1 decrease/baseline DOG-1 after 1-month of treatment was used as an indicator to evaluate whether targeted therapy was effective. The receiver operating characteristic (ROC) curve was rendered, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** A total of 68 GIST patients were enrolled in this study, including 39 cases of locally advanced GIST and 29 cases with liver metastases, 32 males and 36 females with the mean age of (51.2 ± 11.8) (range 31 to 74) years. After 2-month of imatinib treatment, 43 cases were evaluated as partial response, 11 cases as stable disease, and 14 cases as progressive disease, with an effective rate of 79.4% (54/68). During the treatment of imatinib, the incidence of grade 3 or higher adverse reactions was 22.1% (15/68), including 12 cases of grade 3 neutropenia and 3 of grade 4 drug eruption, which were all relieved after conservative treatment. The positive rates of CTC in 68 patients before treatment, 1-month and 2-month after treatment were 66.2% (45/68), 41.2% (28/68) and 23.5% (16/68), respectively. The positive rate of CTC was associated with tumor size, liver metastasis, mitotic count and risk level (all $P < 0.05$). By analyzing the effective group and the ineffective group of targeted therapy, it was found that the positive rate of CTC in the effective group showed a decreasing trend, while the positive rate of CTC in the ineffective group showed an increasing trend. The AUC of predicting the efficacy of targeted therapy for GIST was 0.823 by detecting the change trend of CTC 1-month after treatment ($P < 0.001$). When the DOG-1 content decreased by more than 57.5% 1-month after treatment, it can be used as an indicator to judge the effectiveness of the treatment, whose sensitivity was 72.2% and specificity was 100%. **Conclusion** The detection of peripheral blood CTC can evaluate the efficacy of targeted therapy in GIST patients and can provide decision-making basis for further clinical treatment.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Circulating tumor cells; Targeted therapy; Treatment outcomes

Fund program: Preventive Medicine Project of the Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission (Y2018097)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是起源于胃肠道间叶组织的肿瘤,全世界每年发病率为16~22/10⁶[1]。近年来的研究证实,GIST有85%~90%的发病机制是KIT或PDGFRA基因突变,这使得实体瘤分子靶向治疗成为GIST理想的治疗方案[2]。在GIST靶向治疗过程中,及时评估疗效对调整治疗方案具有重要意义。目前,临床上普遍采用基于影像学检查的RECIST 1.1版标准或Choi标准来评估GIST靶向治疗的疗效,其判断依据是实体肿瘤大小或密度的改变[3]。然而,肿瘤大小或密度层面的改变具有一定的滞后性,如能在肿瘤细胞层面进行监测,则有望为“实时”评估肿瘤疗效提供新思路[4-5]。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)检测是一种新型的液态活检技术,在肿瘤诊断治疗等方面的应用已成为当下的研究热点。DOG-1是GIST特异性标志物,DOG-1对GIST诊断具有更高的敏感性和特异性[6-7]。本团队在前期的研究中,成功构建了一种通过测定GIST患者外周血CTC中特异性的标记物DOG-1的表达量来反映外周血中CTC数量的检测方法,并深入评估了CTC在早期发现GIST术后复发转移、远期预后等方面的临床意义[8-10]。然而,关于CTC在GIST靶向治疗疗效评估中的应用价值目前尚无研究报道。因此,本研究探索了通过检测外周血中单核细胞DOG-1表达量来反应CTC含量,进而评估该CTC检测方法在评估GIST靶向治疗效果中的意义。

资料与方法

一、研究对象

本研究为前瞻性研究。收集南通大学附属医院2013年8月至2018年12月收治的局部晚期和伴肝转移的68例GIST患者资料。本研究的开展获得医院伦理委员会审批(审批号:2013-L039)。

二、纳入标准和排除标准及剔除标准

纳入标准:(1)年龄>18周岁;(2)病理组织学诊断为GIST;(3)影像学评估发现GIST侵犯周围器官或局部转移、估计难以达到R₀切除或肿瘤最大径

>10 cm、或伴有肝转移、或预计手术发生并发症的风险较高而未行手术者;(4)首次接受400 mg/d的伊马替尼治疗;(5)美国东部协作组(Eastern Collaboration Group, ECOG)体力状况评分^[11]为0~2分。

排除标准:(1)基因检测显示为PDGFRA基因18外显子的D842V突变;(2)丙氨酸氨基转移酶和(或)天冬氨酸氨基转移酶>2.5倍正常值上限;(3)血清总胆红素>1.5倍正常值上限;(4)中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L,或血小板计数<75×10⁹/L,或血红蛋白<60 g/L;(5)肌酐>1倍正常值上限;(6)入组前12个月患有严重心脑血管疾病;(7)妊娠或哺乳期女性;(8)患有其他严重的急慢性的生理或精神问题,经研究者判断,认为不适合参加研究。

剔除标准:(1)入组后不能耐受伊马替尼治疗方案,有严重不良反应;(2)不按方案服药者。

按照上述标准,本组患者入组流程图见图1。

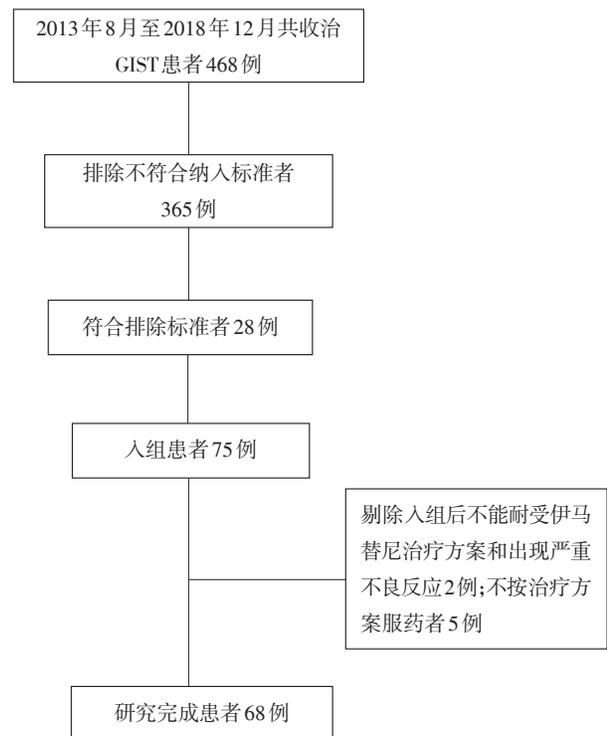


图1 患者入组流程图

三、CTC的检测

服用伊马替尼前及服药后1个月和2个月抽取10 ml外周静脉血,离心后收集外周血单核细胞层。

Trizol 法提取外周血单核细胞 RNA, 并反转录成 cDNA, 最后使用定量 PCR 法检测 DOG-1 的表达量, 以 β -肌动蛋白作为内参。引物序列为: DOG-1(正向引物: 5'-AGCCACCTCTTCGACAAC-3'; 反向引物: 5'-GACAGCCTCTCTTCCTCT-3'); β -肌动蛋白(正向引物: 5'-TACTTG CGCTCAGGAGGAGCAA-3'; 反向引物: 5'-GTCCTGTGGCATCCAC GAAACT-3')。

四、观察指标和评价标准

观察指标: (1) 临床病理特征, 包括肿瘤大小、危险度分级、核分裂象、Ki-67 和有无肝转移; (2) 伊马替尼治疗效果, 包括病情缓解(完全缓解、部分缓解和疾病稳定)和疾病进展情况以及不良反应发生情况; (3) CTC 阳性率; (4) CTC 阳性与患者临床病理特征的关系。

评价标准: (1) 临床病理特征: 通过超声胃镜、常规胃镜和超声引导经皮肝转移瘤穿刺活检及超声引导经皮腹腔肿瘤活检判断肿瘤病理特征。肿瘤危险度分级参照中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南(2020 版)分级标准分为极低危/低危、中危和高危^[12]。以 50 个高倍镜视野下计数核分裂象。(2) 伊马替尼治疗效果: 治疗后 2 个月复查全腹部 CT, 治疗效果按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)进行评估^[13]: 完全缓解, 即所有目标病灶消失; 部分缓解, 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定, 基线病灶长径总和缩小但未达到部分缓解, 或增加但未达到疾病进展; 疾病进展, 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶。有效率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总人数。无效率=疾病进展/总人数。不良反应参考 2017 年美国国立癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)发布的通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE) 5.0 版^[14]。(3) CTC 阳性率: 检测外周血中单核细胞 DOG-1 表达量的变化, 把 DOG-1/ β -肌动蛋白值 $> 3 \times 10^{-5}$ 作为 GIST 的 CTC 阳性界值^[8-10]。

五、随访方法

采用定期门诊复诊和定期电话询问的方式进行随访, 记录患者生存和服药情况, 治疗后 2 个月复查全腹部 CT, 并分别于服药后 1 个月和 2 个月时抽取 10 ml 外周静脉血进行检测。随访时间截至 2020 年 6 月。

六、统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计数

资料采用[例(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 肿瘤大小与 CTC 含量采用线性回归分析, 将治疗后 1 个月的“DOG-1 降低量/DOG-1 基础量”作为评估靶向治疗是否有效的指标, 绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC), 计算曲线下面积(area under curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床病理特征

68 例患者中, 男性 32 例, 女性 36 例, 年龄 31~74 (51.2 \pm 11.8) 岁。术前 22 例行超声胃镜穿刺活检、7 例行常规胃镜活检、29 例行超声引导经皮肝转移瘤活检和 10 例行超声引导经皮腹腔肿瘤活检确诊。肿瘤 ≥ 10 cm 者 40 例, < 10 cm 者 28 例; 29 例 GIST 伴有肝转移; 危险度分级: 极低、低和中级 25 例, 高级 43 例; 核分裂象(50 高倍视野): ≤ 5 者 16 例, 6~10 者 23 例, > 10 者 29 例; Ki-67 $\leq 5\%$ 者 19 例, 6%~10% 者 21 例, $> 10\%$ 者 18 例, 还有 10 例数据缺失。

二、伊马替尼治疗结果

68 例患者接受伊马替尼治疗 2 个月后, 部分缓解 43 例, 疾病稳定 11 例, 疾病进展 14 例, 伊马替尼有效率为 79.4% (54/68)。伊马替尼治疗期间, 3 级或以上不良反应发生率 22.1% (15/68), 其中 3 级粒细胞减少 12 例, 4 级药疹 3 例, 均予以保守治疗后症状缓解, 并顺利完成治疗方案。

三、靶向治疗前 CTC 阳性与临床病理特征的关系

在靶向治疗前, 本组 GIST 患者外周血 CTC 阳性率为 66.2% (45/68), 见图 2A。CTC 阳性率与患者性别、年龄、Ki-67 增殖指数无关(均 $P > 0.05$), 与肿瘤大小、是否有肝转移、核分裂象计数及危险程度分级有关(均 $P < 0.05$), 见表 1。

四、靶向治疗后 CTC 变化情况与伊马替尼疗效的关系

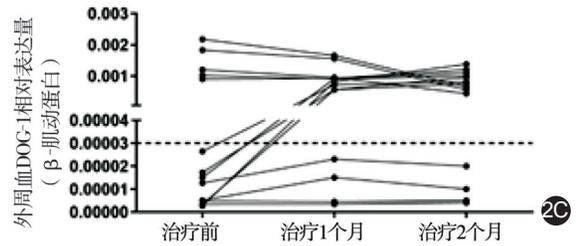
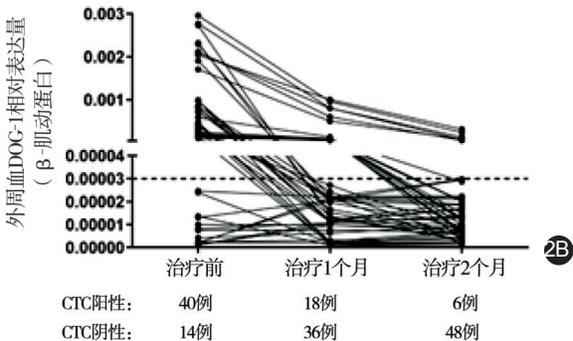
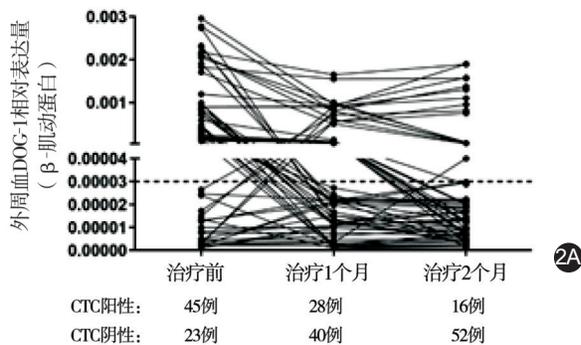
68 例患者在靶向治疗 1 个月后, 外周血 CTC 阳性率降为 41.2% (28/68), 而在治疗 2 个月后再进一步降为 23.5% (16/68), 见图 2A。将靶向治疗有效的 54 例患者与靶向治疗无效的 14 例患者分别进行分析发现, 靶向治疗有效组 CTC 阳性率呈下降趋势, 而靶向治疗无效组 CTC 阳性率却呈升高趋势, 见图 2B 和图 2C。

进一步将治疗后 1 个月的“DOG-1 降低量/DOG-1

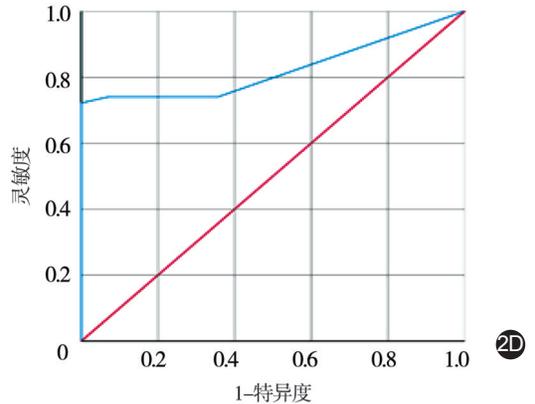
表 1 68 例胃肠间质瘤患者靶向治疗前循环肿瘤细胞(CTC)阳性与患者临床病理特征的关系[例(%)]

| 临床病理特征 | 总数 (68 例) | CTC 阳性 (45 例) | χ^2 值 | P 值 |
|--------------------|--------------|------------------|------------|-------|
| 性别 | | | 0.365 | 0.546 |
| 男性 | 32 | 20(62.5) | | |
| 女性 | 36 | 25(69.4) | | |
| 年龄(岁) | | | 0.194 | 0.660 |
| <60 | 38 | 26(68.4) | | |
| ≥60 | 30 | 19(63.3) | | |
| 肿瘤直径(cm) | | | 8.293 | 0.004 |
| <10 | 28 | 13(46.4) | | |
| ≥10 | 40 | 32(80.0) | | |
| 肝转移 | | | 9.064 | 0.003 |
| 无 | 39 | 20(51.3) | | |
| 有 | 29 | 25(86.2) | | |
| 危险程度分级 | | | 13.290 | 0.001 |
| 极低/低、中 | 25 | 10(40.0) | | |
| 高 | 43 | 35(81.4) | | |
| 核分裂象(/50 高倍视野) | | | 7.447 | 0.024 |
| ≤5 | 16 | 7(7/16) | | |
| 6~10 | 23 | 14(60.9) | | |
| >10 | 29 | 24(82.8) | | |
| Ki-67 ^a | | | 4.927 | 0.085 |
| ≤5% | 19 | 10(10/19) | | |
| 6%~10% | 21 | 7(33.3) | | |
| >10% | 18 | 6(6/18) | | |

注:^a数据缺失



CTC 阳性: 5 例 10 例 10 例
CTC 阴性: 9 例 4 例 4 例



注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

图 2 伊马替尼治疗后循环肿瘤细胞(CTC)变化情况与疗效的关系 2A.68 例患者在靶向治疗前、治疗 1 个月及 2 个月后外周血 DOG-1 表达量的变化趋势;2B.54 例治疗有效的患者在靶向治疗 1 个月及 2 个月后外周血 DOG-1 表达量的变化趋势;2C.14 例治疗无效的患者在靶向治疗 1 个月及 2 个月后外周血 DOG-1 表达量的变化趋势;2D.受试者工作曲线评估治疗后 1 个月的“DOG-1 降低量/DOG-1 基础量”是否能作为评估靶向治疗效果的指标

基础量”作为评估靶向治疗是否有效的指标,绘制 ROC 曲线,计算出 ROC 曲线下面积(Area under curve, AUC)为 0.823($P < 0.001$),即治疗后 1 个月的“DOG-1 降低量/DOG-1 基础量”对评估靶向治疗的疗效有意义,见图 2D。计算该 ROC 的约登指数发现,当取“DOG-1 降低量/DOG-1 基础量”为 57.5% 时,约登指数具有最大值 0.722(灵敏度=72.2%,特异度=100.0%)。当治疗后 1 个月的 DOG-1 含量下降 >57.5% 时,可判断为治疗有效。

讨 论

近年来,CTC 检测已成为一种新型的液态活检技术,在肿瘤诊断治疗等方面的应用价值已成为研究的热点。许多研究发现,CTC 在胃癌、结直肠癌和肝癌等恶性肿瘤诊疗过程中的疗效监测及早期诊断等方面具有重大临床意义^[6]。基于这些研究数据,美国食品药品监督管理局批准了外周血 CTC 的

临床应用^[7]。CTC 在外周血中属于稀有细胞,其检测方法经过长时间检测技术和方法的发展,已经能够做到高灵敏度的分离和鉴定。目前检测和鉴定 CTC 的技术主要有免疫荧光法、流式细胞术及定量 PCR 法^[5,15]。定量 PCR 法相比前两种方法,具有操作方便、敏感性高和可重复性好的优点^[16-17]。上述 3 种方法均需要针对肿瘤的特异性靶标进行检测,既往在检测其他肿瘤时缺乏肿瘤特异性高的靶标,需要联合检测多种标志物来综合反映 CTC 的表达情况。但 GIST 在组织病理学上有一个高特异性表达的标志物 DOG-1,其阳性表达率在 95% 以上^[18]。DOG-1 是一种氯离子通道蛋白,表达于肝脏、骨骼肌和平滑肌中,在血液细胞中不表达^[19-21]。因此,使用定量 PCR 法检测外周血中单核细胞的 DOG-1 表达量,来反映 GIST 的 CTC 数量,兼有敏感性高和特异性高的优点。另一方面,本团队的研究发现,由于 DOG-1 同时也表达在正常的肝脏、骨骼肌和平滑肌细胞中,健康人群或非 GIST 患者外周血检测结果也会表达极低量的 DOG-1(表达量 $<3 \times 10^{-5}$),因此将 DOG-1/ β -肌动蛋白值 $>3 \times 10^{-5}$ 作为 GIST 的 CTC 阳性的界值,可以排除正常细胞对实验结果的干扰^[4,5,8]。故本研究所使用的检测 GIST 外周血 CTC 的方法具有较高敏感性和特异性的优点,使用此检测方法来评估 CTC 在 GIST 靶向治疗疗效的应用价值是可行的。

本研究发现,68 例局部晚期或伴肝转移的 GIST 患者在靶向治疗前外周血 CTC 阳性率为 66.2%,CTC 阳性率与肿瘤大小及是否有肝转移均有关(均 $P < 0.05$)。与初始可切除的患者相比,局部晚期或伴肝转移的 GIST 患者外周血 CTC 阳性率更高^[4]。

在本研究中,GIST 患者在靶向治疗 1 个月后,其 CTC 阳性率降为 41.2%,而在治疗 2 个月后进一步降为 23.5%。我们对比了靶向治疗有效与无效的患者数据后发现,靶向治疗有效组 CTC 阳性率呈下降趋势,而靶向治疗无效组 CTC 阳性率却呈升高趋势,提示检测 CTC 可以预测 GIST 靶向治疗的疗效情况。为了达到早期评估疗效的目的,我们将治疗后 1 个月的“DOG-1 降低量/DOG-1 基础量”作为评估靶向治疗的疗效的指标,通过 ROC 计算出 AUC 为 0.823 ($P < 0.001$),说明该指标对早期评估靶向治疗是否有效有意义,且把“界值”定为 57.5% 时,约登指数具有最大值 0.722(灵敏度=72.2%,特异度=100%)。据

此,当治疗后 1 个月的 DOG-1 含量下降 $>57.5\%$ 时,可判断为治疗有效。

2020 年,Zhang 等^[22]通过基于肿瘤细胞大小的分离技术分析 GIST 患者外周血 CTC 的检出情况,发现血浆中伊马替尼的谷浓度与外周血中 CTC 的数量无明显相关性,他们推测可能是由于伊马替尼是分子靶向药而不是细胞毒药物。因此,在分子层面上,探讨靶向治疗对外周血 CTC 的影响可能是我们继续研究的方向。本研究不足之处在于:(1) 定量 PCR 方法的较高特异度和灵敏度局限于 GIST 的高特异性的 DOG-1 标记物,不适用于缺乏高度特异性标记物的其他肿瘤;(2) 实验产物不是活细胞,无法行进一步的细胞培养及研究;(3) 无法从分子水平分析活 CTC 在靶向治疗中的细胞变化。

综上,检测 GIST 患者外周血 CTC 不仅能早期评估靶向治疗效果,而且与常规影像学检查相比,具有低创无辐射、可短时重复采集、敏感性及特异性高的特点,能够较为实时、精准地评估疗效情况,并可以为及时准确地调整治疗方案提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40:39-46. DOI:10.1016/j.canep.2015.10.031.
- [2] Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019,10(1):144-154. DOI:10.21037/jgo.2018.08.20.
- [3] Dimitrakopoulou-Strauss A, Ronellenfitsch U, Cheng C, et al. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: a systematic review [J]. *Clin Transl Imaging*, 2017,5(3):183-197. DOI:10.1007/s40336-017-0229-8.
- [4] 夏雨婷. 循环肿瘤细胞在非小细胞肺癌个体化诊疗中的应用的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017,24(4):367-372. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.006.
- [5] 林慧娟,郑磊. 液体活检在肿瘤领域的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2019,35(10):1685-1688. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.10.035.
- [6] Lowe AC. Circulating tumor cells: applications in cytopathology [J]. *Surg Pathol Clin*, 2018,11(3):679-686. DOI:10.1016/j.path.2018.04.008.
- [7] Van der Auwera I, Peeters D, Benoy IH, et al. Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the CellSearch System, the AdnaTest and CK-19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer [J]. *Br J*

- Cancer, 2010, 102(2):276-284. DOI:10.1038/sj.bjc.6605472.
- [8] Li Q, Zhi X, Zhou J, et al. Circulating tumor cells as a prognostic and predictive marker in gastrointestinal stromal tumors: a prospective study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):36645-36654. DOI:10.18632/oncotarget.9128.
- [9] 李强, 支小飞, 姜胜华, 等. 胃肠道间质瘤循环肿瘤细胞的监测及其对患者预后的意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(10):836-838. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.10.012.
- [10] 陈培生, 支小飞, 马欣玥, 等. 外周静脉血胃肠道间质瘤肿瘤细胞监测的临床意义[J]. *江苏医药*, 2018, 44(10):1167-1171. DOI:10.19460/j.cnki.0253-3685.2018.10.021.
- [11] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649-655.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [14] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v5.0[EB/OL].(2017-11-27)[2021-3-30]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [15] 王振丹, 赵文华, 李胜. 循环肿瘤细胞检测方法研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(17):1391-1394.
- [16] Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, et al. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(6):617-627. DOI:10.1515/CCLM.2005.107.
- [17] 曹雅楠, 庄文芳, 盛慧明. 循环肿瘤细胞检测技术及临床应用[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(7):1223-1227.
- [18] Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3):437-446. DOI:10.1097/PAS.0b013e318186b158.
- [19] Yang YD, Cho H, Koo JY, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance[J]. *Nature*, 2008, 455(7217):1210-1215. DOI:10.1038/nature07313.
- [20] Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2):210-218. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181238cec.
- [21] 隋杏玲, 郝旺. DOG1 与胃肠道间质瘤[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(2):144-147. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2011.02.013.
- [22] Zhang Q, Xu K, Chen M, et al. Circulating tumor cells in whole process management of gastrointestinal stromal tumor in a real-life setting[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2020, 26(3):160-167. DOI:10.4103/sjg.SJG_24_20.