



**江泽飞**，主任医师、教授、博士生导师。现任军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科主任，St. Gallen国际乳腺癌治疗专家共识专家团成员，中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(CSCO)常务委员、副秘书长，中国抗癌协会肿瘤化疗专业委员会副主任委员。1987年大学毕业后从事肿瘤内科工作，1999年在美国City of Hope国家医学中心从事肿瘤临床治疗和分子肿瘤学相关研究。2006年起执笔完成《中国版cNCCN乳癌治疗指南》、《中国乳癌骨转移和骨相关疾病诊疗专家共识》、《中国抗癌协会HER-2阳性乳腺癌治疗专家共识》。2011年作为第一位华人学者加入St.Gallen乳腺癌治疗专家共识团。最早开展并领导中国CTC多中心临床研究，先后承担国家“十二五”重大课题、国家自然科学基金课题、军队“十一五”课题、863分课题、首发基金重点课题等科研项目。

## 循环肿瘤细胞检测在不同阶段不同类型 乳腺癌中的应用

李蕾 江泽飞

军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科，北京 100071

**[摘要]** 循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)检测在乳腺癌预后方面的应用受到了越来越多的关注。目前国内外众多大型临床研究将其贯穿于乳腺癌诊疗的各个阶段。对于不同治疗阶段的乳腺癌，CTC检测的应用价值不同，但与传统影像学相比，其在实时动态监测疾病变化、疗效评价等方面具有优势。在乳腺癌分类治疗、个性化治疗时代，CTC检测可为患者提供最及时、最优化的治疗方案。

**[关键词]** 乳腺癌；循环肿瘤细胞；CellSearch技术

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.002

中图分类号：R737.9 文献标识码：A 文章编号：1007-3639(2013)08-0570-06

**CTC detection at different stages and various subtypes of breast cancer** LI Lei, JIANG Ze-fei  
(Department of Breast Cancer, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Correspondence to: JIANG Ze-fei E-mail: jiangzefei@medmail.com.cn

**[Abstract]** The utility of circulating tumor cells in breast cancer has been paid more attention. There are many clinical trials all over the world which concerned the whole course of breast cancer. Although the value of detecting circulating tumor cells is different at each stage of breast cancer, the advantage is significant compared with traditional methods in monitoring and evaluating diseases status. Nowadays the treatments of breast cancer are classified and individualized, it is possible to find the most timely and optimized regimens after detecting the amount and characteristics of circulating tumor cells.

**[Key words]** Breast cancer; Circulating tumor cells; CellSearch technology

早在1869年,澳大利亚医师Thomas Ashworth通过观察1例转移性癌症患者的外周血,发现了循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC),由此拉开了CTC研究的序幕,此后100多年的时间里,通过各国科学家的不断努力,逐渐揭开了CTC在恶性肿瘤中所起的作用<sup>[1]</sup>。CTC是指从癌症原发部位脱落,通过血管或淋巴系统进入血液循环的细胞<sup>[2]</sup>。当前,以乳腺癌为代表的CTC研究已取得了快速发展。全球调查结果显示,癌症已经成为当前第2大致死因素<sup>[3]</sup>,乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤,不论在发达国家还是发展中国家,均是女性因恶性肿瘤死亡的首要原因<sup>[4]</sup>。约90%以上恶性肿瘤导致的死亡是由于复发转移引起的<sup>[5]</sup>。因此,肿瘤一旦发生复发转移,疾病将很难治愈<sup>[4,6]</sup>。在实体瘤患者中,CTC可以反映肿瘤负荷,预测疾病发展,协助治疗决策,因而它的诊断和预测价值以及在转化医学研究中的作用,越来越受到科学家们的重视。血液中的CTC相对于其他血细胞来说较少,在外周血中,约每 $10^6 \sim 10^7$ 个白细胞中可能仅有1个CTC<sup>[7]</sup>,其检测通常需要结合表面及细胞内部标志物,检测过程需要细胞富集与检测步骤的结合。不同种类的恶性肿瘤,其肿瘤细胞的特征并不完全相同;而同一恶性肿瘤的不同类型之间,肿瘤细胞的特性和标志物也不尽相同,这就给CTC的捕获及标记带来较大的困难。

## 1 CTC检测技术

CTC检测技术大致可以分为流式细胞术和核酸检测技术,过程基本可以分为细胞富集和细胞检测。当前比较有代表性的检测手段有:密度梯度离心法、流式细胞术、FAST技术、PT-PCR技术、CellSearch技术等<sup>[8-10]</sup>。目前临床应用较多、较为成熟的技术是CellSearch技术,这种半自动化检测技术将细胞富集和检测过程紧密结合,其基本原理为:癌细胞为上皮细胞,来源于外胚层,白细胞则来源于中胚层,利用位于细胞膜和细胞内的不同识别性抗原,可将这两类细胞进行分离;将肿瘤细胞特异性抗体(EpCAM抗体)包被在免

疫磁珠表面,形成铁磁流体,铁磁流体的特异性抗体与CTC表面的特异性抗原相结合,在特制的磁温育设备中进行磁温育,使与铁磁流体相结合的CTC被磁场筛选出来,达到CTC的富集;对富集后的细胞进行染色:CK+、DAPI+且CD45-的细胞就是CTC。除以上几种检测方法,还有CTC-Chip、ELISPOT酶联免疫技术等<sup>[11-12]</sup>。肿瘤标志物的选择在提高检测的特异性方面具有至关重要的作用,目前并没有哪一种标志物是最优选择,多标志物的联合应用可提高检测的特异性和敏感性<sup>[13-14]</sup>。

## 2 CTC检测的临床应用

CTC的存在说明肿瘤细胞已经完成从原发灶脱落、侵入血管并进入血液循环的过程,但外周血检测到CTC并不能说明一定有转移灶的存在。有研究表明,在形成转移灶之前,CTC还要经历的过程有:逃避免疫监视、克服自身代谢障碍、再次从血管或淋巴管中溢出、到达特定器官定植等多个阶段。有关数据表明,每克肿瘤组织每天约有 $1 \times 10^6$  CTC进入血液循环,而非并非所有进入血液循环的肿瘤细胞都具有转移潜能,它们中的大多数在侵入血管后发生了凋亡并被清除,只有不到0.1%的细胞最终形成远处转移<sup>[15]</sup>。目前,在乳腺癌研究方面,CTC的研究贯穿于疾病发展的各个阶段,其中以转移性乳腺癌阶段的研究最多、最具代表性。

### 2.1 CTC检测在转移性乳腺癌治疗中的应用

在Cristofanilli等<sup>[16]</sup>进行的前瞻性、多中心研究中,应用CellSearch技术对177例转移性乳腺癌新一线治疗前、首次随访时进行CTC检测,并且结合影像学检查评价疾病状态。CTC $\geq 5$ 个(每7.5 mL外周血)的患者无进展生存时间(progression-free survival, PFS)及总生存时间(overall survival, OS)短于CTC $< 5$ 个的患者(2.7个月 vs 7.0个月,  $P < 0.001$ ; 10.1个月 vs  $> 18.0$ 个月,  $P < 0.001$ ),首次随访时的数据也发现了一致的结果;经过治疗,CTC $\geq 5$ 个的患者比例从49%降至30%,多变量COX比例回归分析表明,基线、首次随访时CTC数目是PFS以及OS的独立预测因素。依此结果,2004年美国食品

和药品管理局(FDA)批准了CellSearch检测系统在转移性乳腺癌预后评估方面的应用。

随后进行的大型回顾性研究证实了CTC在各种亚型转移性乳腺癌中的预测价值,但同时指出,此预测价值并不适用于接受靶向治疗的HER-2阳性的乳腺癌<sup>[17]</sup>。而CTC能否预测HER-2阳性转移性乳腺癌的生存时间,在中国最近的一项大型临床试验中给出了肯定的答案<sup>[18]</sup>。

江泽飞等<sup>[18]</sup>进行的(CBCSG004)前瞻性、双盲、多中心大型临床研究,第一次证实了CTC检测在中国转移性乳腺癌中的应用价值。研究应用CellSearch检测系统,共纳入300例转移性乳腺癌患者,99例健康受试者及101例良性乳腺病患者。300例转移性乳腺癌患者中,294例[平均年龄(49.4±9.4)岁,中位年龄50岁]可进行疗效评价。研究发现,在对照组人群(健康受试者及良性乳腺病变者)中,CTC的检出十分稀少并且检测≤2个;在294例转移性乳腺癌中,有115例(39.1%)检出CTC≥5个,CTC水平与转移部位、激素受体状态及HER-2状态相关。与西方国家研究相比,CBCSG004研究中,中国转移性乳腺癌患者具有年龄小、肥胖少,激素受体阳性比例、HER-2阳性比例高,接受内分泌治疗的比例低(19%)等特点。研究表明,基线CTC数目是PFS(HR=1.93,95%CI: 1.39-2.69, P<0.001)及OS(HR=3.76,95%CI: 2.35-6.01, P<0.001)的独立预后因素,首次随访的CTC数目也可预测PFS(P=0.049)及OS(P<0.001)。研究证明了CTC检测在包括HER-2阳性、三阴性在内的各个亚型转移性乳腺癌中的预测价值。

### 2.1.1 CTC检测与影像学检查

在与传统影像学检查方法相比较的研究中,Liu等<sup>[2]</sup>对74例转移性乳腺癌进行了CTC检测和影像学检查,其中68例可以进行CTC及影像学的联合评价,中位随访时间为13.3个月。对于接受新一线化疗及内分泌治疗的患者,其影像学评价与基线CTC数目、影像学检查前3~5周、7~9周的CTC数目都具有相关性。

在治疗开始后的3~5周,若CTC≥5个,表明患者PFS更短,7~9周差异虽然没有统计学意义,但也可以看出PFS缩短的现象。

Budd等<sup>[19]</sup>共纳入177例转移性乳腺癌患者,其中138例符合入组条件。在新的治疗开始前及治疗后10周进行CT检查,结果由2位独立的影像科医师评估,治疗后每4周用CellSearch技术进行CTC检测。研究表明,影像学评价在2位影像科医师之间的变异率为15.2%,而CTC在不同实验室评价的变异率仅为0.7%。有13例(9%)患者影像学评价无疾病进展而CTC≥5个,中位OS短于83例(60%)影像学评价无疾病进展且CTC<5个的患者(15.3个月 vs 26.9个月, P=0.038 9);20例(14%)患者影像学评价为疾病进展且CTC<5个,中位OS长于22例(16%)影像学评价为疾病进展且CTC≥5个的患者(19.9个月 vs 6.4个月, P=0.003 9)。de Giorgi等<sup>[20]</sup>对115例患者进行回顾性分析,比较治疗期间CTC与PET/CT对疾病的预测价值。研究表明,如果治疗期间CTC≥5个,CTC可以作为评估预后的指标;对于那些治疗期间CTC<5个的患者,PET/CT则可以评估预后。在多因素分析中,只有CTC水平在评价患者预后方面具有意义(P=0.004)。CTC检测作为标准的影像学检查手段之外的辅助评估方法,其优势在于能更早判断疾病进展,为患者及时调整治疗方案提供更多帮助。

### 2.1.2 CTC检测与血清学肿瘤标志物、循环肿瘤DNA检测

为研究与血清学肿瘤标志物(CEA, CA15-3等)相比,CTC是否在预后评价方面具有更高的独立性,Pierga等<sup>[21]</sup>对267例一线解救化疗±靶向治疗患者进行血清标志物及CTC检测。研究发现,CTC计数阳性通常与至少一项血清学标志物升高相关。在26%基线CEA和CA15-3均正常的患者中,有27%的患者CTC≥5个;由此可知,对于7%的患者,CTC是评估疗效的唯一指标,治疗基线及第2个周期开始前CEA水平与PFS相关。对于81例CTC≥5个且CA15-3高于正常及50例CTC≥5

个且CEA高于正常的患者, CTC、CA15-3、CEA在预测ROC曲线及PFS的价值方面差异并无统计学意义。在ROC曲线上, CTC及血清肿瘤标志物并没有显示出优势, 都不足以成为判断第二周期治疗是否失败的指标, 但明确性结论仍需进一步研究加以证实。Dawson等<sup>[22]</sup>进行了一项概念验证性研究, 比较了30例接受系统治疗的转移性乳腺癌患者的影像资料以及循环肿瘤DNA、CA15-3、CTC等指标, 循环肿瘤DNA可以在29例患者中检测到, 这29例患者均有染色体的改变, 有21例患者检测到CA15-3, 26例检测到CTC。在10例患者中, 循环肿瘤DNA是对治疗最早做出反应的指标, 展示出了它固有的特异性和高度的敏感性。

### 2.1.3 CTC表面标志物与靶向治疗

CTC HER-2状态可能和组织学原发灶不同, 如原发灶HER-2阴性, 在疾病发展过程中, 由于肿瘤细胞对治疗的反应等作用, CTC HER-2转变为阳性<sup>[23-25]</sup>。Munzone等<sup>[26]</sup>应用CellSearch技术对76例患者治疗前后进行CTC数目以及HER-2状态的检测。统计结果显示, 基线时原发灶与CTC HER-2状态的一致率为86%(49/57), 治疗后的一致率为82%(50/61), CTC HER-2在8例(18%)患者中过表达; 而经曲妥珠单抗治疗后, 在3例(19%)患者中CTC HER-2表达消失。原发灶与CTC HER-2总体不一致率为18%(11/61), 与未检出CTC或CTC HER-2阴性的患者相比, CTC HER-2阳性的患者PFS更短。Liu等<sup>[27]</sup>发现, CTC HER-2表达与抗HER-2靶向治疗具有相关性, 与以往CTC研究所设定的5个CTC的截断值不同, 研究发现当CTC的截断值设定为1时, 在判断HER-2阳性乳腺癌患者的预后方面, 差异有统计学意义。研究共纳入60例患者, 27例(45%)检出CTC, 这部分患者较未检出CTC的中位PFS缩短(2.5个月 vs 7.5个月,  $P=0.0125$ ), 对所有组织学HER-2阳性的患者, 结合定性与定量分析定义:  $>30\%$ 的CTC HER-2过表达即为CTC HER-2阳性。对所有接受抗HER-2治疗的患者, CTC HER-2阳

性患者PFS延长(8.8个月 vs 2.5个月,  $P=0.002$ ); 对所有CTC HER-2阳性的患者, 接受抗HER-2治疗的患者PFS明显延长(8.8个月 vs 1.5个月,  $P=0.001$ )。Xenidis等<sup>[28]</sup>发现CK19 mRNA阳性的CTC可能与化疗抵抗相关。然而, 这些针对CTC表面标志物的研究仍处于初期阶段, 目前国际上并没有统一的CTC HER-2阳性判断标准, 不同研究者所定义的CTC HER-2阳性判断标准不同, 可能会对研究结果产生一定的影响。

### 2.2 CTC在乳腺癌新辅助治疗阶段的应用

Bidard等<sup>[29]</sup>应用CellSearch技术对115例患者新辅助化疗前后进行CTC检测。研究表明, 新辅助化疗前的CTC可作为独立因素, 预测无远处转移生存和OS, 而化疗后的CTC检测对于无远处转移生存和OS则无统计学意义。Serrano等<sup>[30]</sup>利用免疫磁珠分离技术对24例乳腺癌患者进行CTC检测, 有17例在新辅助治疗前检测出CTC, 治疗后仍有13例检测出CTC, 单因素分析表明, 治疗前后CTC的检出都与OS具有相关性。Pachmann等<sup>[31]</sup>对接受新辅助化疗的早期乳腺癌患者, 在每次治疗前检测CTC数目, 结果显示肿瘤对化疗的反应与CTC数目的减少有关, 并且化疗后CTC数目的减少与最终手术时确定的肿瘤大小相关。这些研究表明, CTC可以在早期阶段预测新辅助化疗的疗效。但在此阶段, 不同研究者应用不同检测方法, 不同分子标志物对CTC进行识别, 缺乏统一的检测技术手段, 难以做横向比较。因此, CTC检测在新辅助治疗阶段的应用, 需要更进一步前瞻性、大型临床实验加以证实。

### 2.3 CTC检测在乳腺癌辅助治疗阶段的应用

当前基于转移性乳腺癌的CTC研究较多, 而针对早期乳腺癌研究较少的情况, 德国的SUCCESS试验则填补了早期乳腺癌研究的空白。试验共纳入1 489例淋巴结阳性及淋巴结阴性高危患者, 探索CTC与术后早期乳腺癌预后的关系。利用CellSearch检测系统, 对以紫衫类为基础的辅助化疗前后进行CTC检测, 样本为23 mL外周血。在治疗前后CTC检出率分

别为9.4%和8.7%，中位随访时间32个月，有85例发生复发转移，33例因疾病进展死亡，治疗前后CTC持续阴性的患者DFS及OS好于持续阳性的患者( $P>0.003$  1,  $P>0.018$  7)，任何时间点检测到CTC $\geq 5$ 个均提示预后较差<sup>[32]</sup>。Lucci等<sup>[33]</sup>应用CellSearch技术对302例早期乳腺癌进行CTC检测，这些患者均为可手术的1~3期乳腺癌。研究者将CTC与肿瘤大小、分级、激素受体状态、HER-2状态以及前哨淋巴结状态关联比较，中位随访时间35个月。有73例检测到CTC，这些患者的PFS( $P=0.005$ )及OS( $P=0.01$ )都较未检出CTC患者短。Pachmann等<sup>[34]</sup>应用激光扫描细胞计数法对91例辅助化疗阶段乳腺癌患者基线时、每周治疗前以及辅助化疗结束后进行CTC检测，结果表明，系统性的全身化疗会影响CTC的数目，治疗结束时CTC数目增加 $\geq 10\%$ 不仅是观察肿瘤侵袭性的指标，也是肿瘤复发的强力预测指标。Saloustros等<sup>[35]</sup>利用RT-PCR技术，对早期乳腺癌辅助治疗前后，及辅助内分泌治疗过程中CTC CK19 mRNA进行检测，治疗前后CK19 mRNA均为阳性的患者PFS及OS更短，如果在三苯氧胺辅助治疗过程中，CK19 mRNA细胞持续存在，可预示疾病的复发。CTC可以作为判断早期乳腺癌预后疗效监测及指标，但检出率较低，一方面可能与疾病本身的发展阶段有关。另一方面与现有的检测技术手段的敏感性和特异性有关，因此，CTC检测应用于早期乳腺癌仍需更进一步的研究加以证实。

### 3 小结与展望

CTC检测与传统影像学及血清学评价方法相比优势明显。目前，CTC在转移性乳腺癌疗效实时监测、预后判断方面的研究，取得了快速的发展。对于早期乳腺癌患者，由于现有技术手段CTC检出率相对较低、检测费用高昂，其临床应用受到了一定的限制。当前，检测技术大多以EpCAM作为标志物进行CTC的捕获，这种检测手段会捕捉到一定数目的CTC，但也可能造成不表达EpCAM或与目前认为的标志物表达相反特征的CTC的遗漏，被遗漏的CTC

是否通过上皮间质细胞转化等一些尚未完全获悉的机制，发生生物学特征的转变，从而具有肿瘤干细胞、多靶点耐药的行为，目前尚不明确。在分类治疗、靶向治疗时代，仅对CTC计数进行研究，并不能满足个体化治疗的需要，而转化医学与临床医学的紧密结合是未来的医学发展趋势。因此，对于CTC表面标志物、CTC测序以及针对CTC的靶向治疗的研究十分必要，其研究结果需要在基础医学的支持下，通过更加深入的大型、前瞻性临床实验加以证实。

### [参 考 文 献]

- [1] ASWORTH T R. A case of cancer in which cells similar to those in tumors were seen in the blood after death [J]. *Aust Med J*, 1869, 14: 146-149.
- [2] LIU M C, SHIELDS P G, WARREN R D, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5153-5159.
- [3] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [4] GANGOPADHYAY S, NANDY A, HOR P, et al. Breast cancer stem cells: a novel therapeutic target [J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(1): 7-15.
- [5] WICHA M S, HAYES D F. Circulating tumor cells: not all detected cells are bad and not all bad cells are detected [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1508-1511.
- [6] 黄红艳, 江泽飞. 循环肿瘤细胞在乳腺癌中的研究进展 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2011, 38(7): 516-518.
- [7] 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.
- [8] LAMBRECHTS A C, BOSMA A J, KLAVER S G, et al. Comparison of immunocytochemistry, reverse transcriptase polymerase chain reaction, and nucleic acid sequence-based amplification for the detection of circulating breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 56(3): 219-231.
- [9] SMITH B M, SLADE M J, ENGLISH J, et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(7): 1432-1439.
- [10] 廖宁, 张国淳. 乳腺癌循环肿瘤细胞研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(32): 2291-2295.
- [11] CRISTOFANILLI M, HAYES D F, BUDD G T, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005,

- 23(7): 1420–1430.
- [ 12 ] HAYES D F, CRISTOFANILLI M, BUDD G T, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival [ J ] . Clin Cancer Res, 2006, 12(14 Pt 1): 4218–4224.
- [ 13 ] RING A E, ZABAGLO L, ORMEROD M G, et al. Detection of circulating epithelial cells in the blood of patients with breast cancer: comparison of three techniques [ J ] . Br J Cancer, 2005, 92(5): 906–912.
- [ 14 ] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives [ J ] . Trends Mol Med, 2010, 16(9): 398–406.
- [ 15 ] DAWOOD S, CRISTOFANILLI M. Integrating circulating tumor cell assays into the management of breast cancer [ J ] . Curr Treat Options Oncol, 2007, 8(1): 89–95.
- [ 16 ] CRISTOFANILLI M, BUDD G T, ELLIS M J, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2004, 351(8): 781–791.
- [ 17 ] GIORDANO A, GIULIANO M, DE LAURENTIIS M, et al. Circulating tumor cells in immunohistochemical subtypes of metastatic breast cancer: lack of prediction in HER2-positive disease treated with targeted therapy [ J ] . Ann Oncol, 2012, 23(5): 1144–1150.
- [ 18 ] JIANG Z F, CRISTOFANILLI M, SHAO Z M, et al. Circulating tumor cells predict progression-free and overall survival in Chinese patients with metastatic breast cancer, HER2-positive or triple-negative (CBCSG004): a multicenter, double-blind, prospective trial [ J ] . Ann Oncol, 2013. [ Epub ahead of print ]
- [ 19 ] BUDD G T, CRISTOFANILLI M, ELLIS M J, et al. Circulating tumor cells versus imaging—predicting overall survival in metastatic breast cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2006, 12(21): 6403–6409.
- [ 20 ] DE GIORGI U, VALERO V, ROHREN E, et al. Circulating tumor cells and [ 18F ] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for outcome prediction in metastatic breast cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3303–3311.
- [ 21 ] PIERGA J Y, HAJAGE D, BACHELOT T, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients [ J ] . Ann Oncol, 2012, 23(3): 618–624.
- [ 22 ] DAWSON S J, TSUI D W, MURTAZA M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2013, 368(13): 1199–209.
- [ 23 ] FEHM T, BECKER S, DUERR-STOERZER S, et al. Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status [ J ] . Breast Cancer Res, 2007, 9(5): R74.
- [ 24 ] LANG J E, MOSALPURIA K, CRISTOFANILLI M, et al. HER2 status predicts the presence of circulating tumor cells in patients with operable breast cancer [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(3): 501–507.
- [ 25 ] PESTRIN M, BESSI S, GALARDI F, et al. Correlation of HER2 status between primary tumors and corresponding circulating tumor cells in advanced breast cancer patients [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2009, 118(3): 523–530.
- [ 26 ] MUNZONE E, NOLE F, GOLDBIRSCHE A, et al. Changes of HER2 status in circulating tumor cells compared with the primary tumor during treatment for advanced breast cancer [ J ] . Clin Breast Cancer, 2010, 10(5): 392–397.
- [ 27 ] LIU Y, LIU Q, WANG T, et al. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker [ J ] . BMC Cancer, 2013, 13: 202.
- [ 28 ] XENIDIS N, IGNATIADIS M, APOSTOLAKI S, et al. Cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2177–2184.
- [ 29 ] BIDARD F C, MATHIOT C, DELALOGUE S, et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2010, 21(4): 729–733.
- [ 30 ] SERRANO M J, ROVIRA P S, MARTINEZ-ZUBIAURRE I, et al. Dynamics of circulating tumor cells in early breast cancer under neoadjuvant therapy [ J ] . Exp Ther Med, 2012, 4(1): 43–48.
- [ 31 ] PACHMANN K, CAMARA O, KAVALLARIS A, et al. Quantification of the response of circulating epithelial cells to neoadjuvant treatment for breast cancer: a new tool for therapy monitoring [ J ] . Breast Cancer Res, 2005, 7(6): R975–R979.
- [ 32 ] RACK B K, SCHINDLBECK C, ANDERGASSEN U, et al. Use of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk for relapse: The SUCCESS trial [ J ] . J Clin Oncol, 2010, 28: 15s.
- [ 33 ] LUCCI A, HALL C S, LODHI A K, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study [ J ] . Lancet Oncol, 2012, 13(7): 688–695.
- [ 34 ] PACHMANN K, CAMARA O, KAVALLARIS A, et al. Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse [ J ] . J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1208–1215.
- [ 35 ] SALOUSTROS E, MAVROUDIS D. CTCs in primary breast cancer (II) [ J ] . Recent Results Cancer Res, 2012, 195: 187–192.