

- cinoma [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2016, 48(4): 612-617.
- [32] HAO B, PENG X, BI B, et al. Preoperative serum high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor survival in patients with clear cell renal cell cancer [J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(2): 168-175.
- [33] 殷俊. 低密度脂蛋白胆固醇在肾透明细胞癌患者中的预后价值 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- YIN J. Prognostic value of preoperative serum low-density lipoprotein cholesterol in patients with clear cell renal cell cancer [D]. Suzhou: Soochow University, 2019.
- [34] LEE H, JEONG CW, KWAK C, et al. Preoperative cholesterol level is associated with worse pathological outcomes and postoperative survival in localized renal cell carcinoma patients: A propensity score-matched study [J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(6): e935-e941.
- [35] GUO S, HE X, CHEN Q, et al. The effect of preoperative apolipoprotein A-I on the prognosis of surgical renal cell carcinoma: A retrospective large sample study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(12): e3147.
- [36] 徐会敏, 娄阁. 卵巢肿瘤与血脂水平相关性分析及他汀类药物在卵巢癌中应用的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 659-662.
- XU HM, LOU G. Advances in research on correlation between ovarian neoplasms and blood lipid levels and application of statins in ovarian cancer [J]. Modern Oncology, 2020, 28(4): 659-662.
- [37] JUAREZ D, FRUMAN DA. Targeting the mevalonate pathway in cancer [J]. Trends Cancer, 2021, 7(6): 525-540.
- [38] HAMILTON RJ, MORILLA D, CABRERA F, et al. The association between statin medication and progression after surgery for localized renal cell carcinoma [J]. J Uro, 2014, 191(4): 914-919.
- [39] WU P, XIANG T, WANG J, et al. Statin use and the overall survival of renal cell carcinoma: A meta-analysis [J]. Clin Invest Med, 2020, 43(4): E17-23.
- (编校: 张西敏)

液体活检技术在乳腺癌早期诊断中应用的研究进展

耿亚星, 李玉惠, 黄国民

吉林大学中日联谊医院新民院区甲乳外科, 吉林 长春 130012

【指示性摘要】乳腺癌是目前最常见的女性恶性肿瘤, 乳腺癌的早期诊断缺少高敏感度和高特异度的肿瘤标志物。临床工作中大多数乳腺癌患者因发现乳房肿块而确诊, 病程往往处于进展的中晚期, 耽误患者的治疗时机且影响患者的预后。伴随着相应学科技术的发展进步, 液体活检技术以其技术优势迅速成为研究热点, 展现出巨大的潜在的临床应用价值和前景, 为乳腺癌的早期诊断另辟佳径。本文主要对液体活检技术中循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs)、外泌体 (exosomes)、肿瘤诱导血小板 (tumor-educated platelets, TEPs) 等肿瘤标志物在乳腺癌早期诊断中应用的研究进展进行综述。

【关键词】乳腺癌; 液体活检技术; 早期诊断

【中图分类号】R737.9 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.19.036

【文章编号】1672-4992-(2023)19-3710-05

Research progress of liquid biopsy in early diagnosis of breast cancer

GENG Yaxing, LI Yuhui, HUANG Guomin

Department of Thyroid and Breast Surgery, Xinmin on Campus, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Jilin Changchun 130012, China.

【Abstract】Breast cancer is the most common female malignant tumor. Early diagnosis of breast cancer is lack of tumor markers with high sensitivity and specificity. In clinical work, most patients are diagnosed because of breast mass. The course of disease is often in the middle and late stage of progression, which affects the treatment opportunity and prognosis of patients. With the development and progress of corresponding disciplines and technologies, liquid biopsy technology with its technical advantages has rapidly become a research hotspot, showing the great potential

【收稿日期】 2020-10-12

【修回日期】 2023-04-29

【作者简介】 耿亚星 (1993—), 女, 河南许昌人, 硕士研究生, 医师, 主要从事甲乳外科相关工作。E-mail: 1195330166@qq.com

【通信作者】 黄国民 (1967—), 男, 内蒙古赤峰人, 副主任医师, 主要从事甲乳外科相关工作。E-mail: hgmm2008@163.com

clinical application value and prospect, which opens a new way for early diagnosis of breast cancer. In this paper, we reviewed the new progress of tumor markers such as circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells (CTCs), exosomes, tumor-educated platelets (TEPs) and other tumor markers in the early diagnosis of breast cancer.

[Key words] breast cancer, liquid biopsy, early diagnosis

Modern Oncology 2023, 31(19): 3710-3714

乳腺癌(breast cancer, BC)近年来已跃居全球女性肿瘤发病率的首位,是女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁着女性的健康^[1]。当前中国乳腺癌的发病率以2%左右的速度逐渐上升^[2],且呈现年轻化趋势^[3]。乳腺癌的早期诊断能够使患者获得更及时更好的治疗,并有质量的延长患者的生命^[4],因此早期发现和诊断能够提高乳腺癌的治愈率和生存率,降低复发率和病死率^[3]。临床上目前乳腺癌肿瘤标志物多为糖类抗原 CA153 的检测,但 CA153 在疾病早期敏感度较差,达不到疾病早期诊断对标志物敏感、特异的要求。乳腺癌诊断的金标准依然为组织病理检查,但多数患者由于乳房肿块就诊行穿刺活检时可能已延误治疗^[5]。伴随着生物分子层面对乳腺癌研究的不断深入,现已证实,乳腺癌的发生和进展伴随着机体代谢异常^[6]。液体活检作为一种新型的生物分子技术,可以通过提取、分析乳腺癌患者疾病发生和发展过程中体内代谢物种类和数量的变化,发现乳腺癌早期诊断的新型标志物。液体活检技术满足人们对乳腺癌早期诊断相关的肿瘤标志物的高要求^[7],乳腺癌早期诊断新型标志物的发现受到临床广泛的关注。本文主要对液体活检技术中循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、外泌体(exosomes)、肿瘤诱导血小板(tumor-educated platelets, TEPs)等乳腺癌相关的代谢标志物在疾病早期诊断中应用的研究进展进行综述。

1 液体活检技术

通过检测分析患者体液标本进行诊断的技术,称为液体活检技术。它主要以外周血、尿液、唾液、胸腔积液、脑脊液等作为检测标本,检测 ctDNA、CTCs、外泌体及 TEPs 等物质。多项临床试验证实,液体活检技术灵敏度较高,其相应标志物往往在临床表现和影像学显示病变之前就能进行早期肿瘤筛查^[8]。而且液体活检技术具有取样简便、有创伤害小及可重复操作等优点。它有望被广泛的应用于肿瘤的诊疗,为乳腺癌的早期诊断提供依据^[9-10]。

2 乳腺癌与液体活检技术

2.1 乳腺癌与 ctDNA

2.1.1 ctDNA 的特点及检测原理

ctDNA 是指患者血液来源的肿瘤细胞坏死、凋亡或者分泌的 DNA 小片段,长度一般不超过 160~180 bp,明显短于正常细胞内的 DNA,因此又称为外周游离血 DNA(circulating free DNA, cfDNA)^[11]。存在于血浆或血清中的 ctDNA,可反映肿瘤的特异性^[12]。当机体未患肿瘤时,体内 ctDNA 含量较低,而当机体发生肿瘤时,因为循环癌细胞发生坏死和凋亡,使体液内的 DNA 含量显著升高,从而使 ctDNA 水平明显高于健康人群^[13]。由于检测设备和技术的完善,ctDNA 的检测难度较大,使早期乳腺癌患者 ctDNA 检测应用受到一定限制,伴随着相应高敏感度检测技术和设备的发展,使应用受到限制的早期乳腺癌患者 ctDNA 检测的巨大的辅助诊断价值展现出来^[14]。由于 ctDNA 是由血浆、血清等较为容

易获得的检测标本分离而来,具有简单好操作、有创伤害小、半衰期短、实效性佳等优点,在乳腺癌早期诊断中得到了极大关注^[14]。

2.1.2 ctDNA 在乳腺癌早期诊断中的应用进展

在乳腺癌的早期诊断方面,ctDNA 比传统乳腺癌肿瘤标志物具有更高的灵敏性和特异性^[15]。有研究显示通过比较乳腺癌患者糖类抗原 CA153、CTCs、相关的影像学检查与 ctDNA 检测共四种方法所展示的敏感度,结果显示 ctDNA 可对肿瘤有更好的反应^[16]。在 STOETZER 等^[17]的实验中发现乳腺癌患者体液中的 ctDNA 含量与未患病人群相比有显著增高($P < 0.001$)。在季福庆等^[18]的实验中也验证了这一结论,观察组(患者)ctDNA 含量明显高于对照组(健康体检),差异有统计学意义($P < 0.05$)。YOSHINAMI 等^[19]研究结果表明,对于乳腺癌突变的 MB-NGSA 患者可以在早期乳腺癌患者诊断时高灵敏度地检测 ctDNA,并且它似乎有可能作为临床上有用的肿瘤标志物来预测其预后。而且 ctDNA 的检测更适用于中国人群的诊断,漏诊率及误诊率均较低,在临床实践过程中可通过结合其他临床资料提高对乳腺癌的诊断准确性^[20]。ctDNA 技术研究目前仍处于初始阶段,在临床上推广面临着技术不成熟、检测成本高、缺乏大数据研究支持验证等挑战。ctDNA 技术除了应用于乳腺癌的早期诊断,还具有肿瘤负荷监测、治疗效果评价、复发转移风险评估等作用,还具有对肿瘤分期的优势,虽然并不能确定肿瘤的病理分型,但是肿瘤早期发现及诊断的目的已经达到。

2.2 乳腺癌与 CTCs

2.2.1 CTCs 的定义及检测方法

原发或继发肿瘤细胞脱落入外周血循环,经过游走、黏附而形成转移灶的肿瘤细胞,称为 CTCs^[21]。从实体肿瘤组织脱落到血循环的 CTCs,它与原发肿瘤有相近的基因特征,表达与来源肿瘤相似的特异性抗原或遗传特性^[22]。由于 CTCs 计数具有波动性小,特异度相对更高的优势,CTCs 计数在早期检测肿瘤时可以做到早于影像学检查^[23]。但是外周血循环中的肿瘤细胞由于血液中多种物质干扰,且 CTCs 的数量通常较低,并且大多数 CTCs 在循环过程中死亡,其检测与分离有一定的难度^[24-25]。现在免疫组化技术、流式细胞技术(flow cytometry, FCM)、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-PCR, RT-PCR)、激光扫描细胞计量技术、CellSearch 技术等均得到了发展可以用来检测 CTCs,使检测 CTCs 成为可能,可提供更为精确的检测方法来诊断、治疗肿瘤^[26]。

2.2.2 CTCs 在乳腺癌早期诊断中的应用进展

有实验研究发现乳腺癌患者外周血中 CTCs 的检出率明显高于乳腺良性病变,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),CTCs 可作为肿瘤的早期诊断、分期、预后以及疗效评估的一种新的诊断指标^[27]。德国妇科肿瘤学工作组(Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AGO)指南推荐:

CTCs 可作为早期乳腺癌患者的预后指标,并可作为无症状患者的常规随访检查项目之一^[28]。研究表明 CTCs 是上皮来源恶性肿瘤侵袭和转移的早期事件,其在乳腺癌早期阶段就能产生^[29]。在一项随访 3 年的研究中发现乳腺癌患者具有较高的外周血 CTCs 阳性率,乳腺癌外周血 CTCs 检测阳性时间明显早于临床确诊时间,CTCs 阳性至少可比临床确诊转移时间提前 12 周^[30]。但是目前临床上多数相关的研究是关于 CTCs 在乳腺癌临床分期、治疗疗效评估、预后及术后复发等方面,关于 CTCs 在乳腺癌的早期临床诊断的研究相对较少。所以 CTCs 在乳腺癌早期诊断中的应用有待进一步研究发掘。

2.3 乳腺癌与外泌体

2.3.1 外泌体种类及特点

外泌体是一种直径为 30 ~ 150 nm 的细胞外囊泡,由脂质双分子层包裹各种核酸(如 DNA、miRNA)、蛋白质(如细胞内骨架蛋白、跨膜蛋白以及热休克蛋白)、酶(如 GAPDH、ATPase)、脂类、抗原、糖类等形成的囊泡类小体。外泌体形态不同,可携带丰富的生物活性分子,这些分子通常反映了外泌体起源细胞相关遗传信息,外泌体释放后具有较好的稳定性,选择性携带其亲代细胞特性的生物活性物质且在体液中的含量高,因此具有较佳的灵敏度和特异度^[31-35]。外泌体是肿瘤微环境的一部分^[36],携带着亲代细胞特性的物质在人体过度表达,揭示外泌体在疾病的诊疗中具有潜在标志物的特点^[37]。癌细胞分泌外泌体的含量相对于正常细胞多至少 10 倍以上,外泌体存在于如外周血、唾液、尿液、脑脊液、关节液、精液、羊水、腹水等体液中^[38-39]。

2.3.2 外泌体在乳腺癌早期诊断中的应用进展

外泌体 miRNA 水平不仅反映其起源细胞遗传特性,还具有分辨乳腺肿瘤亚型的潜能^[40]。研究发现 hsa-miR-486-5p 在乳腺癌发生进展的各个阶段的组织和血清中均随疾病进展呈下调状态,在早期乳腺癌患者血清中呈明显低表达,与乳腺癌分子分型无关($P > 0.05$)。但早期乳腺癌组低表达的血清 hsa-miR-486-5p 与正常对照组相比呈显著差异性($P < 0.01$),血清 hsa-miR-486-5p 可以作为诊断早期乳腺癌的生物标志物,具有较高的临床应用价值^[41]。焦东晓等^[42]在实验中发现 miR-199b-5p 和 miR-597 对乳腺癌早期预测的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.813 和 0.721,提示 miR-199b-5p 和 miR-597 是乳腺癌早期诊断的较好指标。一项研究结果显示,miR-145 和 miR-451 的组合是鉴别乳腺癌与健康对照者和所有其他类型癌症的最佳生物标志物($P < 0.0001$)。在盲法验证中,这些血浆标志物产生的 AUC 为 0.931,阳性预测值为 88%,阴性预测值为 92%。血浆中这些 miRNAs 水平的改变不仅在肿瘤的晚期也在早期被检测到。循环 miRNAs 对导管原位癌阳性预测值为 96%,提示循环 miRNAs 可作为早期乳腺癌筛查的特异性生物标志物。以上研究提示可将这些外泌体特异性标志物纳入乳腺癌的早期诊断标准^[43]。外泌体在乳腺癌不同阶段起到重要作用,除了关于外泌体在乳腺癌早期诊断的实验研究外,还有一些研究发现外泌体还参与乳腺癌的发生、促进乳腺癌的转移、乳腺癌治疗的耐药等过程,外泌体存在更大的可发掘临床应用潜能,可依据乳腺癌发生、发展过程中外泌体所起的作用,发挥它的优势功

能,规避它的弊端,或者转化它的缺点为优势所在。因外泌体还处于实验室研究阶段,并未在临床上得到实施,精准度和安全性也有待提高,更未形成大数据支持的公认的有共识的临床诊断标准,所以在乳腺癌早期诊断的应用上还需要进一步的探讨。

2.4 乳腺癌与 TEPs

2.4.1 TEPs 的形成及作用机制

血小板是骨髓中成熟巨核细胞胞浆脱落下来的无核的最小的血细胞,它含有较少种类的蛋白质和 RNA。平均寿命为 7 ~ 10 天^[44]。血小板的主要功能是凝血和止血,但研究发现它们助力癌症的形成,所以它又称为肿瘤影响血小板(tumor-influenced platelets)或肿瘤决定血小板(tumor-conditioned platelets)^[45]。在肿瘤微环境中血小板通过活化形成肿瘤细胞诱导血小板聚集的聚集物,不仅分泌生长因子促进细胞生长和血管生成,还在继发部位为原发肿瘤建立一个生态位,同时招募粒细胞和单核细胞共同构成肿瘤微环境。两者在肿瘤微环境中相互作用使血小板内 mRNA 表达存在差异,影响肿瘤的生长和扩散^[46-48]。

2.4.2 TEPs 在乳腺癌早期诊断中的应用进展

BEST 等^[49]将实验者和对照者共 283 份血小板样本的 mRNA 进行测序,准确率为 96%,TEPs 改变了它们的 RNA 谱,研究结果表明,血小板为癌症辅助诊断提供了一个有价值的平台,使基于血液的“液体活检”的临床进展成为可能。LIEFAARD 等^[50]对 265 例 I-IV 期乳腺癌患者、216 例无症状女性对照者、144 例非恶性疾病患者和 321 例女性患者患有其他肿瘤的实验研究发现在早期乳腺癌患者和非癌症样本中,AUC 为 0.72 (95% CI: 0.66 ~ 0.79, $P < 0.001$)。该研究在一个确认和筛选的环境下进行验证,提示从 TEPs 中提取的 RNA 信号可以早期检测乳腺癌。所以 TEPs 可以被开发为早期癌症检测或癌症转移的生物标志物^[44]。优点在于在循环中 TEPs 相比于 CTCs 数量丰富,更容易提取纯化,循环中也不容易被破坏。但是关于 TEPs 还有众多问题尚未得到解决,检测的可重复操作性有多强,将检测分析实现临床上应用需要简化检测分析步骤,这样是否会失去检测的准确性等问题有待进一步探讨。因此,TEPs 作为乳腺癌早期诊断指标是具有研究价值和前景的,但还是需要研究更进一步的探索。

3 小结和展望

在精准医学和个体化诊断、治疗的趋势下,液体活检技术在临床研究与实践发挥着越来越重要的作用,为恶性肿瘤的分子诊断水平提供了精确的技术支持,在疾病发生的早期提高了诊断的灵敏度和特异度,为患者争取更好治疗时机及治疗效果。当然病理组织活检依然为疾病诊断的金标准,但是它的均适性和有创性限制了它在疾病早期诊断的广泛应用,而液体活检技术相关的检测指标较影像学检查、其他检验指标及组织活检能够更早地发现肿瘤,具有可重复性和无创性的优势,但是还存在一些问题亟待解决,它需要在临床上更大范围实验得到大数据支持才能在临床上推广、需要有特异度的检测指标及检测标准的建立、需要技术的成熟完善及成本的控制等一系列问题的解决。解决问题的动力是为患者的利益出发,虽然在前进的道路上有绊脚石,但依然不会削减我们推开它继续前进的决心。

【参考文献】

- [1] 谭斌斌, 向迪, 贾蒙, 等. 代谢组学在乳腺癌生物标志物研究中的现状及展望[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(1): 15-23.
TAN BB, XIANG D, JIA M, et al. Current situation and prospect of metabolomics in breast cancer biomarkers research[J]. Chinese Science: Life Sciences, 2018, 48(1): 15-23.
- [2] 汤鸿超, 孟旭莉. 乳腺癌相关长链非编码 RNA 的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(12): 1738-1742.
TANG HC, MENG XL. Research progress of breast cancer related long non coding RNA[J]. Basic Medicine and Clinical, 2016, 36(12): 1738-1742.
- [3] 宋宏伟, 丛辉. ADAMTS9-AS2 在乳腺癌患者血浆中的表达及其意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(4): 464-466, 470.
SONG HW, CONG H. Expression and significance of ADAMTS9-AS2 in plasma of patients with breast cancer[J]. Laboratory medicine and clinical, 2019, 16(4): 464-466, 470.
- [4] NELSON HD, FU R, CANTOR A, et al. Effectiveness of breast cancer screening: Systematic review and Meta-analysis to update the 2009 U. S. preventive services task force recommendation[J]. Annals of Internal Medicine, 2016, 164(4): 244-255.
- [5] 陈丽婷, 周剑峰. 液体活检在肿瘤临床精准诊断和预后判断中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 99-101.
CHEN LT, ZHOU JF. Application of liquid biopsy in clinical accurate diagnosis and prognosis judgment of tumor[J]. Journal of Internal Medicine, 2017, 23(2): 99-101.
- [6] KUHN T, FLOEGEL A, SOOKTHAI D, et al. Higher plasma levels of lysophosphatidylcholine 18:0 are related to a lower risk of common cancers in a prospective metabolomics study[J]. BMC Medicine, 2016, 14(1): 13.
- [7] 陈琛, 谢长宽, 冯江涛. 乳腺癌肿瘤标志物在分子诊断中的作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(68): 109-110.
CHEN C, XIE CK, FENG JT. The role of tumor markers in molecular diagnosis of breast cancer[J]. World latest Medical Information Abstracts, 2018, 18(68): 109-110.
- [8] 王传新. 肿瘤液体活检[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(9): 64-71.
WANG CX. Liquid biopsy of tumor[J]. Journal of Shandong University(Health Science), 2021, 59(9): 64-71.
- [9] 周斌, 辛灵, 徐玲, 等. 乳腺癌液体活检的现状与前景[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(2): 106-109.
ZHOU B, XIN L, XU L, et al. Current situation and prospect of liquid biopsy of breast cancer[J]. Chinese Journal of Surgery, 2018, 56(2): 106-109.
- [10] 刁志宏, 黄海霞. 液体活检在肿瘤中的应用[J]. 医学综述, 2018, 24(18): 3603-3607, 3612.
DIAO ZH, HUANG HX. Application of liquid biopsy in tumor[J]. Medical review, 2018, 24(18): 3603-3607, 3612.
- [11] 郭远薇, 胡政, 罗伟濠, 等. 循环肿瘤标志物在乳腺癌复发和预后评估中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(2): 178-182.
GUO YW, HU Z, LUO WH, et al. Research progress of circulating tumor markers in breast cancer recurrence and prognosis evaluation[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 11(2): 178-182.
- [12] 金泽宇, 陈小松. 循环肿瘤 DNA 在乳腺癌诊治中应用的研究[J]. 外科理论与实践, 2018, 23(5): 473-476.
JIN ZY, CHEN XS. Study on the application of circulating tumor DNA in the diagnosis and treatment of breast cancer[J]. Surgical Theory and Practice, 2018, 23(5): 473-476.
- [13] 赵丽娜, 李鹏飞, 蔡莉, 等. 转移性乳腺癌循环肿瘤细胞的上皮间质转化水平对化疗疗效的预测意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(11): 971-975.
ZHAO LN, LI PF, CAI L, et al. Predictive significance of epithelial mesenchymal transition level of circulating tumor cells in metastatic breast cancer on chemotherapy efficacy[J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 17(11): 971-975.
- [14] 王文娜, 马飞, 徐兵河. 循环肿瘤 DNA 应用于乳腺癌的潜在价值探索[J]. 癌症进展, 2016, 14(10): 933-937, 943.
WANG WN, MA F, XU BH. Exploration of potential value of circulating tumor DNA in breast cancer[J]. Cancer Progress, 2016, 14(10): 933-937, 943.
- [15] 刘翔, 李映良, 仲罗平, 等. 循环肿瘤 DNA 在乳腺癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1126-1129, 1173.
LIU X, LI YL, ZHONG LP, et al. Research progress of circulating tumor DNA in breast cancer[J]. Cancer Progress, 2019, 17(10): 1126-1129, 1173.
- [16] 汪忠森. TE 与 TEC 新辅助化疗方案对乳腺癌患者外周血 CTCs 及 TSCs 的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(2): 204-208.
WANG ZM. Effect of TE and Tec neoadjuvant chemotherapy on peripheral blood CTCs and TSCs in breast cancer patients[J]. Hebei Medical Journal, 2017, 23(2): 204-208.
- [17] STOETZER OJ, FERSCHING DM, SALAT C, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by circulating apoptotic biomarkers nucleosomes, DNase, cytokeratin-18 fragments and survivin[J]. Cancer Letters, 2013, 336(1): 140-148.
- [18] 季福庆, 李梦斐, 印玉龙, 等. 乳腺癌患者 CTCs、ctDNA 检测及其诊断价值研究[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 838-841.
JI FQ, LI MF, YIN YL, et al. Detection and diagnostic value of CTCs and ctDNA in patients with breast cancer[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(7): 838-841.
- [19] YOSHINAMI T, KAGARA N, MOTOOKA D, et al. Detection of ctDNA with personalized molecular barcode NGS and its clinical significance in patients with early breast cancer[J]. Translational Oncology, 2020, 13(8): 100787.
- [20] 孙浩, 张红艳, 蒋紫欣. 中国地区 ctDNA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(14): 1741-1745.
SUN H, ZHANG HY, JIANG ZX. A Meta-analysis of the diagnostic value of ctDNA in breast cancer in China[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(14): 1741-1745.
- [21] 徐健, 夏添松. 循环肿瘤细胞在乳腺癌个体化治疗中的作用[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(4): 292-295.
XU J, XIA TS. The role of circulating tumor cells in individualized treatment of breast cancer[J]. Chinese Journal of Oncology Surgery, 2019, 11(4): 292-295.
- [22] 何琪杨. 肿瘤异质性与抗肿瘤靶向药物的耐药性[J]. 药学学报, 2016, 51(2): 197-201.
HE QY. Tumor heterogeneity and drug resistance of anti-tumor targeted drugs[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2016, 51(2): 197-201.
- [23] CHEN XX, BAI F. Single-cell analyses of circulating tumor cells[J]. Cancer Biology & Medicine, 2015, 12(3): 184-192.
- [24] 王玉洁, 国霞, 王晓飞. 乳腺癌循环肿瘤细胞检测方法及临床应用[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5(2): 78-80.
WANG YJ, GUO X, WANG XF. Detection method and clinical application of circulating tumor cells in breast cancer[J]. Chinese

- Journal of Clinical Laboratory Management, 2017, 5(2): 78 - 80.
- [25] PARK HA, BROWN SR, KIM Y. Cellular mechanisms of circulating tumor cells during breast cancer metastasis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(14): 5040.
- [26] 王建, 邵荣金, 龚伟达. 循环肿瘤细胞研究进展 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(2): 141 - 145.
- WANG J, SHAO RJ, GONG WD. Research progress of circulating tumor cells [J]. Chinese Journal of Tumor Surgery, 2019, 11(2): 141 - 145.
- [27] 李刚强, 许珺, 濮亚斌, 等. 乳腺癌患者外周血中循环肿瘤细胞的检测及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12): 2114 - 2117.
- LI GQ, XU J, PU YB, et al. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with breast cancer [J]. Modern Oncology, 2019, 27(12): 2114 - 2117.
- [28] THILL M, LIEDTKE C, AGO BREAST COMMITTEE. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: Update 2016 [J]. Breast Care (Basel, Switzerland), 2016, 11(3): 216 - 222.
- [29] 方超, 周总光. 循环肿瘤细胞检测方式及临床应用 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(5): 501 - 504.
- FANG C, ZHOU ZG. Detection methods and clinical application of circulating tumor cells [J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, 2019, 8(5): 501 - 504.
- [30] 华红, 郝贵亮, 王清玲, 等. 外周血循环肿瘤细胞监测在乳腺癌术后转移早期诊断中的应用 [J]. 山东医药, 2019, 59(11): 56 - 58.
- HUA H, HAO GL, WANG QL, et al. Application of peripheral blood circulating tumor cell monitoring in early diagnosis of breast cancer postoperative metastasis [J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59(11): 56 - 58.
- [31] BAHRAMI A, ALEDAVOOD A, ANVARI K, et al. The prognostic and therapeutic application of microRNAs in breast cancer: Tissue and circulating microRNAs [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(2): 774 - 786.
- [32] VADER P, BREAKFIELD XO, WOOD MJ. Extracellular vesicles: Emerging targets for cancer therapy [J]. Trends in Molecular Medicine, 2014, 20(7): 385 - 393.
- [33] HE M, ZENG Y. Microfluidic exosome analysis toward liquid biopsy for cancer [J]. Journal of Laboratory Automation, 2016, 21(4): 599 - 608.
- [34] 陈芳, 马方婧, 迪丽米娜·伊拉木, 等. 外泌体在乳腺癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(17): 3400 - 3404, 3410.
- CHEN F, MA FJ, DELIMINA I, et al. Research progress of exosomes in breast cancer [J]. Medical Review, 2019, 25(17): 3400 - 3404, 3410.
- [35] KOSAKA N, TAKESHITA F, YOSHIOKA Y, et al. Exosomal tumor - suppressive microRNAs as novel cancer therapy " Exocure " is another choice for cancer treatment [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3): 376 - 382.
- [36] 刘艳, 戴鹏, 朱运峰. 外泌体作为肿瘤标志物的研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(8): 74 - 79.
- LIU Y, DAI P, ZHU YF. Research progress of exosomes as tumor markers [J]. Chinese Journal of Bioengineering, 2019, 39(8): 74 - 79.
- [37] NEVIANI P, FABBRI M. Exosomal microRNAs in the tumor microenvironment [J]. Front Med (Lausanne), 2015, 2: 47.
- [38] 胡仁杰, 张新宇. 外泌体在癌症诊治中的作用与机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12): 2220 - 2223.
- HU RJ, ZHANG XY. The role and mechanism of exosomes in the diagnosis and treatment of cancer [J]. Modern Oncology, 2019, 27(12): 2220 - 2223.
- [39] 钟国斌, 韦薇, 周晓, 等. 外泌体作为浸润性乳腺癌诊断标志物的研究进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47(33): 4278 - 4281.
- ZHONG GB, WEI W, ZHOU X, et al. Research progress of exosomes as diagnostic markers of invasive breast cancer [J]. Chongqing Medical Journal, 2018, 47(33): 4278 - 4281.
- [40] JOYCE DP, KERIN MJ, DWYER RM. Exosome - encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer [J]. International Journal of Cancer, 2016, 139(7): 1443 - 1448.
- [41] 安学凤, 李姝君, 俞作仁, 等. 血清 hsa - miR - 486 - 5p 在乳腺癌早期诊断中的价值 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2018, 39(3): 1 - 6.
- AN XF, LI SJ, YU ZR, et al. The value of serum hsa - miR - 486 - 5p in early diagnosis of breast cancer [J]. Journal of Tongji University (Medical Edition), 2018, 39(3): 1 - 6.
- [42] 焦东晓, 乔敏, 吕复君, 等. 乳腺癌组织中 miR - 199b - 5p、miR - 597 的表达及临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(10): 1109 - 1114.
- JIAO DX, QIAO M, LYU FJ, et al. Expression and clinical significance of miR - 199b - 5p and miR - 597 in breast cancer [J]. Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018, 34(10): 1109 - 1114.
- [43] NG EK, NG EK, LI R, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection [J]. PLoS One, 2018, 8(1): e53141.
- [44] 吴欢, 王晓林. 白细胞、血小板、C - 反应蛋白、降钙素原检测诊断新生儿感染性疾病的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(11): 31 - 34.
- WU H, WANG XL. Research progress in the detection of leukocytes, platelets, C - reactive protein and procalcitonin in the diagnosis of neonatal infectious diseases [J]. Contemporary Chinese Medicine, 2020, 27(11): 31 - 34.
- [45] FELLER SM, LEWITZKY M. Hunting for the ultimate liquid cancer biopsy - let the TEP dance begin [J]. Cell Communication and Signaling, 2016, 14(1): 24.
- [46] HEEKE S, MOGRABI B, ALIX - PANABIERES C, et al. Never travel alone: The crosstalk of circulating tumor cells and the blood microenvironment [J]. Cells, 2019, 8(7): 714.
- [47] ASGHAR S, PARVAIZ F, MANZOOR S. Multifaceted role of cancer educated platelets in survival of cancer cells [J]. Thrombosis Research, 2019, 177: 42 - 50.
- [48] LIU L, LIN F, MA X, et al. Tumor - educated platelet as liquid biopsy in lung cancer patients [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2020, 146: 102863.
- [49] BEST MG, SOL N, KOOI I, et al. RNA - seq of tumor - educated platelets enables blood - based pan - cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics [J]. Cancer Cell, 2015, 28(5): 666 - 676.
- [50] LIEFAARD MC, LIPS E, BEST M, et al. RNA signatures from tumor - educated platelets (TEP) enable detection of early - stage breast cancer [J]. Annals of Oncology, 2019, 30(Supl. 3): iii13.

(编校: 张西敏)