

CTCと派生物質

論文目次

1. Detecting Circulating Tumor Cells: Current Challenges and New Trends,
循環腫瘍細胞の検出：現在の試みと新しい傾向
B. Hong and Y. Zu Theranostics, 2013, 3(6), 377-394
..... 3
2. All circulating EpCAM+CK+CD45- objects predict overall survival in
castration-resistant prostate cancer,
EpCAM+/CK+/CD45- な物質が去勢抵抗性前立腺ガンの全生存期間を予測する
F. Coumans et al. Annals of Oncology, 2010, 21, 1851-1857
..... 4
3. Heterogeneous atypical cell populations are present in blood of metastatic breast
cancer patients,
不均一で非定型な細胞の集団が転移性乳ガン患者に存在する
M. Lustberg et al. Breast Cancer Res., 2014, 16(2), R23, 1-15
..... 6
4. Individual profiling of circulating tumor cell composition in patients with non-small
cell lung cancer receiving platinum based treatment,
プラチナベースの治療を施した非小細胞肺癌患者における循環腫瘍細胞の
個々の特徴
I. Nel et al. Transl. Lung Cancer Res., 2014, 3(2), 100-106
..... 7
5. Importance and Detection of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Phenotype
in CTCs,
上皮間葉転換における表現型の重要性と検出
J. Po et al. Tumor Metastasis, Chap.11 (P.241-256), September 14, 2016, InTech
..... 8

6. Circulating tumor cells and epithelial, mesenchymal and stemness markers:
 characterization of cell subpopulations
 循環腫瘍細胞と上皮性、間葉性、幹細胞性マーカー
 G. Barriere et al. Ann. Transl. Med., 2014, 2(11), 109, 1-8
 10

7. Apoptotic Circulating Tumor Cells in Early and Metastatic Breast Cancer Patients
 早期および転移性乳ガン患者におけるアポトーシス性循環腫瘍細胞
 G. Kalleg et. al. Molecular Cancer Therapeutics; 2013, 12(9), 1886-1895
 12

8. Impact of apoptotic circulating tumor cells (aCTC) in metastatic breast cancer
 転移性乳ガンに対するアポトーシス循環腫瘍細胞の影響
 T. Deutsch et al. Breast Cancer Research and Treatment, 2016, 160, 277-290
 13

9. Apoptotic circulating tumor cells (CTCs) in the peripheral blood of metastatic
 colorectal cancer patients are associated with liver metastasis but not CTCs
 末梢血にaCTCが検出される転移性結腸直腸ガン患者には肝転移があるがCTC
 は検出されない
 J. Allen et al. Oncotarget. 2014, 5(7), 1753-1760
 14

10. Prognostic impact of circulating tumor cell apoptosis and clusters in serial blood
 samples from patients with metastatic breast cancer in a prospective observational
 cohort
 転移性乳ガンにおける前向き研究の患者グループからの血液中に検出される
 アポトーシスCTCとクラスターの転移への影響
 S. Jansson et al. BMC Cancer, 2016, 16, 433, 1-15
 15

11. Monitoring apoptosis and Bcl-2 on circulating tumor cells in patients with metastatic
 breast cancer
 転移性乳ガン患者におけるCTCのアポトーシスとBcl-2表現のモニタリング
 J. Smerage et al. Molecular Oncology, 2013, 7, 680-692
 16

1. Detecting Circulating Tumor Cells: Current Challenges and New Trends,

循環腫瘍細胞の検出：現在の試みと新しい傾向

B. Hong and Y. Zu

Theranostics, 2013, 3(6), 377-394

測定対象：CTM、TCF、TMP, ctDNA

この解説では先ず、ガンの転移過程におけるCTCの関わりと変化について概説し、各種分析装置とそれぞれの長所短所に触れた後、測定対象としてCTC以外に派生物質としてはCTM、TCF、TMP, ctDNAまで取りあげた原著論文を紹介している。詳細は文献リスト記載の原著をそれぞれ参照のこと。

測定結果

ガン細胞が塊りになったCTMについては、転移性の肺ガン、肝臓ガン、直腸結腸ガン、腎臓ガン、乳ガン、前立腺ガンで見つかっており形状も様々である。検出量は少ないがiCTCに比べて高い転移性を示すことがCTM又はCTCをマウスに静脈注射して比較した測定でわかった。例えば、塊の大きさは異なるがそれぞれ全CTC数は同じのCTMを接種して比較した測定では、大きい塊の方で沢山の転移病巣が観察された。別の測定では個別バラバラのCTCに比べて塊のCTMが、悪性腫瘍の予後因子として高い関連性を示唆した。更に肝臓ガンの例では、1つのCTMまたは4つ以上のCTCを有する患者が、CTMを有さない又は4つ未満のCTCを有する患者よりも有意に短い生存期間を示した。これら転移性が高くなる理由についてはCTMの形成から浸潤まで幾つかの議論がある。

TCFとTMPについては双方ともCTCに近いOSが測定された ($P < 0.001$)。量がCTCに比べて非常に多くて検出が容易且つ扱いやすく自動的に画像が処理出来るので、腫瘍と増殖の量的測定や治療の効率化に役立つ。

ctDNAについても重要な存在で、主にCTCのapoptosisとnecrosisによって生じ、分解によるものは程々である。100gの腫瘍細胞のDNAについて、1日当たり3.3%が血管に流れ出てガンの悪化や治療効果と関係する。

2. All circulating EpCAM+CK+CD45- objects predict overall survival in castration-resistant prostate cancer,

EpCAM+/CK+/CD45- な物質が去勢抵抗性前立腺ガンの全生存期間を予測する

F. Coumans et al.

Annals of Oncology, 2010, 21, 1851-1857

測定対象： iCTC, Granular CTC, TCF, TMP

この論文では広く使われている米国Veridex社のCellSearch Systemを用いて上皮性接着分子(Epithelial Cell Adhesion Molecule: EpCAM)、サイトケラチン(Cytokeratin; CK)、DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)、白血球共通抗原(CD45)の抗体を使ってCTCを分離する際にCellSearchが定める大きさと形状の判定規準を広げて細胞の塊や分解物までを含め、去勢抵抗性前立腺ガン(castration-resistant prostate cancer) 63症例を検査した。

測定結果

測定はEpCAM+(陽性)/CK+/DAPI+/CD45-(陰性)で選別した核またはDNAを含み形状を異にする、iCTC、Granular CTC、Large TCF (L-TCF)、Small TCF (S-TCF)の4種類と、EpCAM+/CK+/CD45-で選別したDNAを含むかを問わないL-TMP、S-TMPの2種類、の合計6種類について行い、いずれの種類もCTCとOSの間に強い相関 ($P < 0.001$)が認められた。参考のためにCK+/CD45+で選別した試料についても測定したが予想通り、相関は認められなかった。

CK+/CD45+を含めた7種類の試料で計測された平均個数は検出数が多い上位75%以上の患者について、iCTCが2、Granular CTCが4、L-TCFが25、S-TCFが19、L-TMPが193、S-TMPが814、CK+/CD45+のCTCが104であり、S-TMPが一番多かった。一方同様の測定を健常者について行った結果では、iCTCが0、Granular CTCが0、L-TCFが0、S-TCFが1、L-TMPが2、S-TMPが46、CK+/CD45+ CTCが82であった。またCellSearchが定める判定規準で測定したCTC(CellSearch-CTC)の個数は患者で37、健常者で0であり、バックグラウンドも一番低かった。

従ってL-TCF、S-TCFについてはCellSearch-CTCと同様に患者での測定個数がiCTCやGranular CTCより高く且つ健常者での個数は0に近く、生存率に対して有

意義な結果である。但しCellSearchが定める判定規準を広げると患者での個数は増加するが健常者の個数も増える傾向にあり、S-TMPで特に多かった。

また各種類を判定することについて、TMPは量も多く容易だが、CellSearch-CTCとTCFの場合は訓練を要する。規準を広げると判定を全自動化することが容易になる。従って判定の再現性について、望ましくは自動化によって、改善することが推奨される。

3. Heterogeneous atypical cell populations are present in blood of metastatic breast cancer patients,

不均一で非定型な細胞の集団が転移性乳ガン患者に存在する

M. Lustberg et al.

Breast Cancer Res., 2014, 16(2), R23, 1-15

測定対象：不均一性、亜形、EMT

この論文ではCTCについての不均一性、亜形、EMTを調べるために、EpCAMを用いずにCTCを分離濃縮し、フローサイトメトリーと共焦点顕微鏡の方法で転移性乳ガン32症例を分析した。その内の15例はestrogen receptor- (ER-) 及びprogesterone receptor- (PR-)とhuman epidermal growth factor receptor2- (HER2-) (トリプルネガティブ)、14例がER+ HER2-、3例がHER2+であった。

測定結果

分離濃縮にEpCAMを用いなくてもCD45-/CK+ に対して、EpCAM+とEpCAM-の両方のCTCが検出された。加えてCK+且つ全血球増殖性CD45表現を示すEpCAM+とEpCAM-のCTCが検出された。次に、CD45-とCD45+双方に対して、1 ml当たりの検出回数はCK+/EpCAM-がCK+/EpCAM+に比べて多かった($P < 0.0005$)。

またCTCについて、EpCAM+かEpCAM- に関係なく血液1 ml中のCK+/CD45-とCK+/CD45+の検出回数は転移患者の方 ($P < 0.0005$) が健常者 ($P < 0.026$) に比べて多かった。さらに、CK+/CD45+の多くは腫瘍と結びつきを持つマクロファージのマーカーであるCD68にも陽性を示した。またCD45-/CK+/EpCAM-の検出回数の多い患者のOSは悪化も大きかった($P < 0.0292$)。

転移性乳ガンではEpCAM+に対して EpCAM-を示す種類(typical, subtype)が検出されたが、転移の過程でEMTによって下方制御された可能性が示唆された。かなりの転移性乳ガンでEpCAM+のCTCが検出されておらず、EpCAM-のCTCの予後や予測のマーカーとしての役割を評価する必要がある。

4. Individual profiling of circulating tumor cell composition in patients with non-small cell lung cancer receiving platinum based treatment,

プラチナベースの治療を施した非小細胞肺癌患者における循環腫瘍細胞の個々の特徴

I. Nel et al.

Transl. Lung Cancer Res., 2014, 3(2), 100-106

測定対象 : EMT, CSC

この論文ではマーカーとして上皮系にCKとEpCAM、間葉系にN-Cadherin、幹細胞系にCD133、造血系にCD45、細胞核にDAPIを用い、プラチナベースの治療を施す非小細胞肺癌患者(non-small cell lung cancer: NSCLC) 43名の末梢血から造血細胞をネガティブに除去 (hematopoietic cell depletion) して分離濃縮したCTCの形状観察 (morphological analysis)をマルチ免疫蛍光染色法により行って亜形を調べ、治療効果との相関を見た。

測定結果

上皮系、間葉系、幹細胞系の亜形に加え、混ざりあったタイプのCK+/N-Cadherin-/CD45-、CK+/EpCAM+/CD45-、CK+/ N-Cadherin+/CD45-、CD133+/CK-/CD45-、CD133+/CK+/CD45-、などを示す亜形も見つかった。そしてCD133+ (幹細胞系) の検出量がCK+(上皮系)に比べて多いほどPFSが短く (2 vs 8 months, P=0.003, Hazard Ratio=4.43) また、N-Cadherin+ が検出される場合は短かった (5 vs 8 months, P=0.03, Hazard Ratio=2.63) 。末梢血にはこれらのCTCの様々な亜形があり、個々の患者による違いが検出され、プラチナベースの治療に対する効果を予測し得る結果になっている。

5. Importance and Detection of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Phenotype in CTCs,

上皮間葉転換における表現型の重要性と検出

J. Po et al.

Tumor Metastasis, Chap.11 (P.241-256), September 14, 2016, InTech

測定対象：EMT

この解説ではCTCが形成される過程でのEMTの重要性、ガン転移における役割、治療への抵抗性について概説している。またCTCを分離分析してEMT表現型を特定する方法と限界を述べ、CTCが臨床的に重要なバイオマーカーとしてどのような全体像で見られるかについて議論している。詳細は文献番号の原著をそれぞれ参照のこと。

測定結果

EMTは上皮細胞が接着性を失って遊走性や浸潤能を持つ間葉系の細胞へと変化する過程なので、ガン転移の経過と密接に関わる。また逆（MET）もあるダイナミックな過程なのでCTCは中間的な状態も示し、上皮系EpCAMを使って分離されたCTCに間葉系の表現型もよく検出される。またEMTはガン治療への耐性を増す、ストレスを軽減してアポトーシスを防ぐ、などの作用が報告されている。

EpCAMはCTCのEMT表現型の検知に適さないことからEMTに関連する別のマーカーを用いた濃縮或は、マーカーは使わずにサイズなどのガン細胞の物理的性質を利用した濃縮が行われる。サイズ分離の例では40人のNSCLC患者についてCTCが高い比率（80% vs 23%）でEpCAM表現を欠く一方でCKを示し、EMT関連の上皮成長因子(EMT-associated epithelial Growth Factor Receptor: EGFR)も高レベルで、ガン細胞の可能性が高いと判断された報告がある。

またCD45免疫磁気ビーズを用いて血球を除去するネガティブな濃縮法がEpCAM-/HER2+の乳ガン検査などに使われる。濃縮されたCTCのEMT分析には乳ガンと大腸ガンでCell Surface Vimentin (CSV)が、卵巣ガンで N-Cadherinが有効である。

留意点としてEMTマーカーを利用する或は細胞のサイズや可塑性(plasticity)に頼るCTCの分離は、例えば循環内皮細胞 (circulating endothelial cell) などには

健常者の血液にも含まれる種類があり、誤認が懸念される。これを防ぐためにCD146、CD34などの利用があるが、それらも含めて何れのマーカーも信頼性については十分な注意を要する。

EMTと疾患の進行或は転移の増加、予後とを結びつける状況証拠は強く、メラノーマ、膵臓ガン、膀胱ガン、結腸直腸ガン、子宮内膜ガン、肝細胞ガン、胃ガン、肺ガン、乳ガンで報告されている。一方、子宮ガンと直腸結腸ガンとは結びつくが乳ガンでは否定する報告もあり、更なる研究が求められる。

ガンの進行と抵抗性に対してEMTが果たす役割は未定だが、EMTの変化がガン進行の有効なマーカーであることは確かである。従ってEMTを表現するCTCの分離と解析はEMT研究を促し、具体的な治療の効果を解析予知する実現性ある非侵襲的な診断法を進展させる可能性を有している。

6. Circulating tumor cells and epithelial, mesenchymal and stemness markers:

characterization of cell subpopulations

循環腫瘍細胞と上皮性、間葉性、幹細胞性マーカー

G. Barriere et al.

Ann. Transl. Med., 2014, 2(11), 109, 1-8

測定対象：EMT, CSC

この解説ではガンの予後予測に有効と考えられるCTCについてこれまでの研究を更に進めるためにはCTCの分離と性状解析の方法を発展させる必要があると述べている。また、CTCの臨床的有用性を高め、継続の治療を充実させるためには、epithelial、mesenchymal、stemnessマーカーを組み合わせたCTCの亜集団の研究が必要であると説いている。詳細は文献リスト記載の原著をそれぞれ参照のこと。

測定結果

EpithelialマーカーとしてはEpCAM、E-cadherin、CK、Zonula Occluden (ZO)、Epithelial Splicing Regulator (ESPR)などがあり、2つ以上で検出されるがmesenchymalとstemnessで検出されない個々のCTCについては、epithelialなガン細胞と判断出来る。

mesenchymalマーカーにはN-cadherin、Vimentin、Twist1、Akt、Pi3K、Zeb1、Alternative Splicing proteins (FGFR2IIIc, Mena, p120 catenin)などあるが、CTCにはEMTによる変化があるので純粋にmesenchymalであることを判定するのは難しい。但しMETが始まる前のEMTの終わりであればCTCは純粋にepithelialとmesenchymalの集団的な混合状態と判断可能である。

多くの研究で、ガン発生の能力を持つCSCは、体性幹細胞(somatic stem cell)或は分化した前駆細胞に由来することが示唆されている。もし多くのガン細胞が新しく腫瘍を生むことがないか、もしほんの稀なCSCの播種が転移を起こすとなれば、CTC研究の最終目的はこれらのCSCを見つけて取り除くことである。CSCの起源としては、EMTが起きているガンらしき体性幹細胞が原発組織から血管に流れ込む或は、EMTによって完全に分化したガン細胞が遊走することによってmesenchymal CSCになる、とする二つの可能性がある。

Stemness-like CTCのマーカーとしてはAldehyde Dehydrogenase-1(ALDH1)、CD44、Gangliosides (GD2, GD3, GD1a)、ABC proteins (xenobiotic extrusion pump proteins)などがある。

CTCの分子的性状の解析については誘電泳動カアレイ (Dielectrophoresis Array; DEP Array)を用いてepithelial、mesenchymal、stemnessの分布を蛍光測定出来る。

CTCの亜集団にはepithelial、epithelial-mesenchymal、mesenchymal、mesenchymal stemなどの表現型があるが、個別に分かれているのではなく連続的である。CTCのガン発症への潜在能力については、各スプライシング変異(variant)の比を調べることによって転移への役割を確かめることが可能である。

癌の致死率は、転移性疾患の90%が原因である。おそらく、非常に少種類のCTCが転移を形成する可能性がある。従ってこれらの種類を効果的に区別する方法と治療を同時並行的に進める方法とを改良する必要がある。

CTCの研究は困難だが、予後の予測や特に新しい治療の標的として腫瘍学の橋渡し研究に大変重要である。しかしCTC亜集団を単離するマーカーの選択は原発腫瘍の不均一性の場合と同様に複雑な問題である。分離法を改良し、亜集団におけるEMTの程度を評価するためのマーカー開発或は遺伝子プロファイリングの強化なしに、CTC測定の臨床的有用性を示すことは出来ない。

7. Apoptotic Circulating Tumor Cells in Early and Metastatic Breast Cancer Patients

早期および転移性乳ガン患者におけるアポトーシス性循環腫瘍細胞

G. Kalleg et al.

Molecular Cancer Therapeutics; 2013, 12(9), 1886-1895

測定対象：apoptosis

この論文では乳ガン患者56人（早期29、転移性27）のaCTC及び、ガンの増殖状態の調査を報告している。CKと、M30（アポトーシスマーカー）或はKi67（増殖マーカー）の何れかを用い、Cytospinによる末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell）の二重染色免疫蛍光実験を行った。またアポトーシスにはPoly-caspase kitを用いても評価した。

測定結果

転移性疾患を有する患者は、早期乳ガン患者と比較して、aCTCの数が有意に少ない値を示した。（Poly-caspase kitで総CTC数の8.1% vs 47.4%; P=0.0001、M30抗体で、32.1% vs 76.63%; P=0.002）。患者1人あたりのアポトーシス性CTCの中央値%も、早期患者と比較して、進行患者において少なかった。（Poly-caspase kitで0% vs 53.6%、M30抗体で15% vs 80%）。

また転移性患者および早期患者の、それぞれ44%および51.7%においてKi67陽性CTCが検出された。更に術後補助療法は、患者一人あたりのCTC数と増殖率の両方を減少させた（63.9% と 30%）。

測定されたCTCはアポトーシスマーカーと増殖マーカーの双方の表現において著しく不均一であり、ほんの一部の種類が転移の能力を備えていると考えられる。アポトーシスの度合いが転移性患者と早期患者で定量的に異なっており、疾患の進行と関係することが示唆される。

aCTCの検出率は転移性患者と比較して早期患者において高かったとは言え、乳ガン患者においては臨床状態にかかわらず、双方でaCTCが検出された。術後補助療法の実施にもかかわらずCTCが依然として検出されたことは治療への抵抗性と関係し、その除去にあたってはCTCに固有の分子特性を標的とする薬剤を試すべきであることが示唆される。

8. Impact of apoptotic circulating tumor cells (aCTC) in metastatic breast cancer

転移性乳ガンに対するアポトーシス循環腫瘍細胞の影響

T. Deutsch et al.

Breast Cancer Research and Treatment, 2016, 160, 277-290

測定対象： apoptosis

この論文では一カ所の施設で442人もの大患者数において乳ガン患者の病歴や病状を測定者に伏せた状態で行ったaCTC検査をiCTCとの比較において報告している。検査は2010年3月から2015年5月の間で患者それぞれのCTCについて、新規な治療における開始前のベースラインでの状態 (CTC-BL)と、その後の全身化学療法(systemic chemotherapy) 1 サイクルまでの変化 (Kinetics; CTC-KIN) を SellSearch Systemを用いて測定した。

測定結果

BLにおけるiCTCとaCTCの検出数は互いに強く相関した($r=7$)。iCTC-BL陽性(iCTC-BL+)患者では、aCTC-BLの測定値がOSの予知に強く影響している

(aCTC-BL+が10.3 Months、aCTC-BL-が16.4 Months、 $p=0.012$)。最悪のOSはiCTCの検出数が血液7.5 mL中50以上 (>50 iCTC/7.5) の患者で、同時にaCTCも検出された。

治療1 サイクル後の比較ではCTCが減少したグループにおいて、aCTC-KINの方がiCTC-KINよりPFSとOS共に高く、強い識別力を示した (PFS: 7.7 vs 6.1、OS: 22.2 vs 16.4)。

結論としてiCTCとaCTC 共に転移性乳ガンの予後を予測する。またCTCの検出数については、aCTCがiCTCと共にBLで $> 5/7.5$ であればOSの悪化を、aCTC-KINの減少が治療サイクルに対して $> 5/7.5$ であれば改善の傾向を示した。従ってiCTCとaCTCを分けて分析することは、患者に合わせた全身個別化治療 (tailoring systemic treatment)に役立つ。

9. Apoptotic circulating tumor cells (CTCs) in the peripheral blood of metastatic colorectal cancer patients are associated with liver metastasis but not CTCs

末梢血にaCTCが検出される転移性結腸直腸ガン患者には肝転移があるがCTCは検出されない

J. Allen et al.

Oncotarget. 2014, 5(7), 1753-1760

測定対象： aCTC, CTC破片, 破片

この論文ではCellSearch SystemのCTC判定規準を広げてaCTC, CTC debris, Debrisの計測を行い、肝臓などへの転移についても調べ、CellSearch規準のCTCとも比較した。

測定結果

判定規準を広げた測定では、CellSearch規準に当てはまるCTC数は全体の1%以下であった。また、よく検出される破片(Debris)は平均25/7.5 mlであった。

22人の転移性結腸直腸癌患者についてCarcinoembryonic Antigen (CEA)または肝臓転移は高レベルだが肺または遠隔リンパ節への転移はない条件ではFisher's exact testにより、治療開始前に有意な数のaCTCを検出した。

肝転移を有する11人の患者のうち6人からaCTCを検出し、他の転移を有する9人の患者のうちの1人からは測定可能なaCTCを検出した。Spearman's correlationによる解析ではCTC数の上昇がaCTCまたはCTC debrisの数と必ずしも関連しないことから、aCTCやCTC debrisの起源はCTC自体ではなく、転移部位にあることが示唆される。

10. Prognostic impact of circulating tumor cell apoptosis and clusters in serial blood samples from patients with metastatic breast cancer in a prospective observational cohort

転移性乳ガンにおける前向き研究の患者グループからの血液中に検出されるアポトーシスCTCとクラスターの転移への影響

S. Jansson et al.

BMC Cancer, 2016, 16, 433, 1-15

測定対象： aCTC, CTC cluster

本論文ではCTCのアポトーシス、クラスター化、白血球への付着(WBC-CTC)、による形態学的変化がCTCの亜形化と転移に関係するかを転移性乳ガン患者についてCellSearch Systemを用いて組織的に調査した。前向き研究の患者グループ52名の内、ER+/PR+/Her2- が39名、HER2+が7名、ER-/PR-/HER2-が4名であった。

測定結果

BLでは、ER-/PR-/HER2-(トリプルネガティブ)およびHER2+の亜形を持つ患者は、ホルモン受容体陽性患者よりもCTC clusterが多かった (P = 0.010)。BLにおいては形態学的特徴と予後とは関連しなかったが、継続時点(Follow-up; FU、1,3,6ヶ月)ではaCTC或はCTC clusterの特徴を示す患者は示さない患者と比較してOSとPFSが悪化した(log-rank test : P = 0.0012以下)。

どの継続時点でもaCTCまたはCTC clusterを示している患者は、CTC数、年齢、症状その他を含めたどの時点における多変量解析においても予後が損なわれ、aCTCではOS (Hazard Ratio, Cox regression)= 25、P<0.001であり、CTC clusterではOS=7.0、P=0.006であった。WBC-CTCの存在については、6ヶ月時点での多変量解析において予後の劣化と大幅に関連していた。

BLにおいてCTCが >5/7.5 mlでは、個数に加えて形態学的特徴が予後の重要なマーカーである。

11. Monitoring apoptosis and Bcl-2 on circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer

転移性乳ガン患者におけるCTCのアポトーシスとBcl-2表現のモニタリング

J. Smerage et al.

Molecular Oncology, 2013, 7, 680-692

測定対象：aCTC

本論文ではアポトーシスのマーカーとなるM30とB-cell lymphoma 2 (Bcl-2)が治療中の患者の予後予測にどの程度役立つかを調べるため、転移性乳ガン患者83名についてCellSearch Systemを用い、M30とBcl-2の表現型 (M30-CTCとBcl-2-CTC)を、BL、短時間後(24h, 48h, 72h)とFU(最初のFUで3-5 weeks)において調べた。

測定結果

BL、短時間後、最初のFUにおいてそれぞれ、患者数80人中41人(51%)、80人中40人(50%)、75人中21人(28%)、のCTC数は5以上であった。次に、BLではM30-CTCの割合はCTC数と逆相関し、Bcl-2-CTCの割合とは程々に逆相関した。予期されたように、BLまたは最初のFUにおけるCTC数が多い患者程、予後の悪化と関連していた。意外にも、CTCが多い患者では、M30-CTCの割合が多い程予後の悪化と関連し、Bcl-2-CTCの割合が多いほど良好な結果と相関した。