

循环肿瘤细胞检测的临床应用

余 锋, 张 妤, 施乐华, 殷正丰

■背景资料

肿瘤转移是一个多阶段、多步骤的复杂过程. 存在于原发瘤和转移瘤之外的肿瘤细胞统称为游离肿瘤细胞(CTCs). 其中进入血流的又称循环肿瘤细胞(CTCs). 近年来, 随着敏感分子技术的发展, 使得分离、计数外周血CTCs成为可能. 目前CTCs的临床意义在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤中逐渐得到肯定.

余锋, 张妤, 施乐华, 殷正丰, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院 上海市 200438

余锋, 中国人民解放军第101中心医院肝胆外科 江苏省无锡市 214044

国家863基金资助项目, No. 2007AA02Z461

国家传染病重大专项基金资助项目, No. 2008ZX10002-021

国家自然科学基金资助项目, No. 30672002, 30772513

作者贡献分布: 本文综述由余锋与张妤完成; 施乐华与殷正丰审校、修改、定稿.

通讯作者: 殷正丰, 教授, 200438, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室.

yinzfk@yahoo.com.cn

电话: 021-81875351

收稿日期: 2010-04-28 修回日期: 2010-06-30

接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-08-08

Detection of circulating tumor cells: recent progress in clinical applications

Feng Yu, Yu Zhang, Le-Hua Shi, Zheng-Feng Yin

Feng Yu, Yu Zhang, Le-Hua Shi, Zheng-Feng Yin, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Feng Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, 101th Hospital of Chinese PLA, Wuxi 214044, Jiangsu Province, China

Supported by: the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2007AA02Z461; the National Key Project for Infectious Disease Research, No. 2008ZX10002-021; and National Natural Science Foundation of China, Nos. 30672002 and 30772513

Correspondence to: Professor Zheng-Feng Yin, Laboratory of Molecular Oncology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China. yinzfk@yahoo.com.cn

Received: 2010-04-28 Revised: 2010-06-30

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-08-08

Abstract

During the process of cancer metastasis, some cancer cells, termed circulating tumor cells (CTCs), are liberated from primary tumor tissue. New techniques have been developed to isolate and characterize these cells. The early detection of CTCs represents not only a powerful diagnostic tool for cancer but also an important predictive and prognostic marker for evaluation of disease progression and treatment response. In this article, we discuss the clinical utility of CTCs detection in breast, prostate, and colon cancer, and explore the future directions in this field.

Key Words: Circulating tumor cell; Breast cancer;

Prostate cancer; Colorectal cancer

Yu F, Zhang Y, Shi LH, Yin ZF. Detection of circulating tumor cells: recent progress in clinical applications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(22): 2346-2349

摘要

循环肿瘤细胞是存在于外周血中的少量恶性细胞, 起源于原发肿瘤或转移灶. 新技术的发展使分离和鉴定循环肿瘤细胞成为可能. 循环肿瘤细胞检测已被认为是一个可靠的预后指标. 在治疗过程中随时预测疾病的进展和患者的存活时间. 而系列监测结果能够更早地为医生提供更多的信息, 从而能够制定更明确的治疗方案. 本文综述了循环肿瘤细胞检测在乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌中的临床应用, 希望帮助读者了解循环肿瘤细胞检测的适应证、临床意义和存在的问题.

关键词: 循环肿瘤细胞; 乳腺癌; 前列腺癌; 结直肠癌

余锋, 张妤, 施乐华, 殷正丰. 循环肿瘤细胞检测的临床应用. 世界华人消化杂志 2010; 18(22): 2346-2349

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2346.asp>

0 引言

目前认为, 肿瘤微转移灶起源于侵入循环中的肿瘤细胞. 因此, 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)可能是肿瘤远处转移的一种标志. 近年来, 随着敏感分子技术的发展, 使得分离、计数外周血CTCs成为可能. 在疾病早期阶段, CTCs可能有助于良、恶性肿瘤的鉴别, 转移风险的预测和判断. 在疾病进展期, CTCs或许可以提供重要的预后信息, 以及帮助医生监测治疗效果. 而且, CTCs可能反映肿瘤特征, 能够指导治疗方案的制定, 并且可以作为靶向治疗的靶标. 现有的CTCs分离、检测技术方法较多, 各有利弊. 富集方法通常是基于CTCs的物理性质(密度和大小)或免疫磁性, 包括梯度离心法、过滤法、免疫磁性分选法. 检测方法包括免疫学技术、基于RT-PCR技术、酶联免疫斑点(ELISPOT)技术和CTCs芯片技术^[1]. 其中免疫

■同行评议者

秦建民, 副教授, 上海中医药大学附属普陀医院肝胆外科

磁性分选法是目前最常用的CTCs富集方法. 而美国Veridex公司研发的专有技术CellSearchTM System已成为一个标准实验方案. 该系统的方法学主要步骤包括: 上皮细胞黏附因子(epithelial cells adhesion molecule, EpCAM)抗体磁珠用于捕获CTCs, 细胞内角蛋白荧光抗体(CK-PE)识别上皮细胞、白细胞荧光抗体(CD45-APC)识别白细胞以及DAPI荧光核染料用于生成细胞图像. 符合肿瘤细胞学形态特征并且CK-PE+、DAPI+和CD45-的细胞被定义为CTCs. 该检测可自动分选从上皮性肿瘤脱落后进入血液中的肿瘤细胞^[2,3]. 只需要7.5 mL血液样本, 即可从400多亿血细胞中检测到一个CTCs. 2004年, CellSearchTM System已被美国食品药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准进入临床, 应用于预测转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)、前列腺癌和结直肠癌的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总存活时间(overall survival, OS). 本文就有关临床应用情况进行综述, 希望帮助读者了解CTCs检测的适应征和临床意义, 以及有待解决的问题.

1 乳腺癌

Cristofanilli等^[4]的研究涉及177名转移性MBC患者, 在一种新的化疗方案开始前和完成后检测外周血CTCs. 随访结果显示, 治疗前CTCs数为5个/7.5 mL(以下相同)的阈值可用来预测患者的存活时间. CTCs \geq 5个比 $<$ 5个具有更短的平均无进展生存时间(2.7 mo vs 7.0 mo, $P<0.001$), 前者的总生存时间比后者也显著缩短(10.1 mo vs 18 mo, $P<0.001$). 而且, 接受治疗后4 wk内CTCs数下降, 与较长的无进展生存时间和总生存时间相关^[5], 因此也可预测生存时间. 多变量分析考虑了许多预后因子, 如激素受体状态等, 结果表明治疗前CTCs数量是预测无进展生存时间和总生存时间最有力的因子. Dawood等^[6]在一项大型回顾性研究中证实了CTCs对于MBC患者预后的重要意义. 研究发现, 38.4%患者CTCs \geq 5较CTCs $<$ 5患者的中位总生存时间短(15 mo vs 28.3 mo, $P<0.0001$). 这一相关性不依赖于激素水平、人类表皮生长因子受体-2型(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2/neu)基因表达水平和转移灶位置. Budd等^[7]比较了CTCs计数和影像学检查对疾病进展和总生存时间的预测作用. 138例已确诊的MBC患者在接受首次治疗前、治疗后4 wk和10 wk分别检测CTCs. 在所有影像学诊断为早期MBC患者中, CTCs \geq 5患

者的生存时间与CTCs $<$ 5患者有显著差异(15.3 mo vs 26.9 mo, $P = 0.038$). 而影像学诊断为进展期但CTCs数较少的患者比CTCs数量多的患者也有更长的生存时间(19.9 mo vs 6.4 mo, $P = 0.0039$). 因此, CTCs检测可以提供影像学检查以外的诊断信息.

虽然现有的数据支持CTCs作为MBC的一个预后因子, 并且FDA已批准CellSearchTM System用于预测MBC患者生存时间, 但基于CTCs检测结果制定的治疗方案是否能改善疗效尚不明确. 目前美国国家癌症研究中心西南协作组正在针对这一问题进行临床试验研究(Southwest Oncology Group, SWOG 0500), 计划招募500例已接受一次化疗的MBC患者进行CTCs检测. 将其中CTCs计数持续偏高(CTCs $>$ 5)的患者随机分为继续原有方案治疗组和改换其他方案治疗组, 观察CTCs对不同治疗方案的反应. 有关研究结果将最终决定CTCs能否用于指导MBC治疗方案的制定. 因为美国临床肿瘤协会2007年关于MBC肿瘤标志物指南中指出, CTCs检测不能用于诊断MBC或更改治疗方案^[8].

2 前列腺癌

Shaffer等^[9]发现超过65%转移性前列腺癌患者CTCs \geq 5, CTCs \geq 5患者的中位生存时间 $<$ 1年; 而CTCs $<$ 5患者的中位生存时间则 $>$ 4年. Olmos等^[10]研究了191例去势治疗失败的前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)患者治疗前和治疗后CTCs数与总生存时间的关系. 较高的CTCs数与高碱性磷酸酶、低血红蛋白、高前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、骨转移等相关. CTCs \geq 5患者的总生存时间为19.5 mo, 而CTCs $<$ 5患者的总生存时间则 $>$ 30 mo($P = 0.012$). 另外, CTCs \geq 5患者在接受2轮化疗后, CTCs数下降 $>$ 30%的患者具有较长的总生存时间. de Bono等^[11]报道了相似的结果, 研究涉及231例PSA \geq 5 μ g/L的CRPC患者, 在开始化疗之前检测CTCs. 之后每个月检测1次, 根据CTCs数目将患者分为良好组(CTCs $<$ 5)和不良组(CTCs \geq 5). 不良组总生存时间明显短于良好组(11.5 mo vs 21.7 mo, $P = 0.0001$). 治疗后CTCs计数改善的患者比没有改善(仍然位于不良组)的患者具有较长的总生存时间(21.3 mo vs 6.8 mo, $P = 0.0001$). 而且, 治疗期间CTCs计数的变化比治疗后不同时间点PSA变化更有预测价值. 因此认为CTCs是CRPC的一个预后因子, 而且在评估疗效方面可能比PSA更加敏感. Davis等^[12]

■研发前沿

现有的CTCs分离、检测技术方法较多, 美国Veridex公司研发的专有技术CellSearchTM System可自动分选从上皮性肿瘤上脱落后进入血液中的肿瘤细胞, 该技术已通过FDA批准应用于预测转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的无进展生存时间和总存活时间. 虽然如此, 但是基于CTCs检测结果而制定的治疗方案是否能改善疗效尚不明确.

■相关报道

CTCs可能是原发肿瘤基因和表型特征的最好的代表. 分离、鉴定外周血中的CTCs可能适合潜在的各种类型的肿瘤. 而且, CTCs可能将用于干预治疗决策的制定, 并且可以作为分子靶向应用的靶标.

■应用要点

目前分离CTCs的标准方法是依赖于肿瘤细胞表面上皮性抗原的磁性激活细胞分选技术,该检测可随时进行,分选从上皮性肿瘤上脱落后进入血液中的肿瘤细胞。检测结果已应用于预测转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的无进展生存时间和总存活时间。

检测了97例行根治性CRPC切除术患者术前及术后外周血,并且同期检测了25例PSA增高但前列腺活检没有发现肿瘤的患者外周血(作为对照组),比较了局限性CRPC患者CTCs与肿瘤体积、病理分级、Gleason评分之间的关系。检测结果表明,21%肿瘤患者和20%对照组患者检测到CTCs,CTCs数量与肿瘤体积、病理分级、Gleason评分之间没有相关性。

相对MBC而言,CRPC有着多种可供使用的生物学标志物。由于PSA已被用来评价CRPC的发生阶段,以及跟踪肿瘤转移过程,并作为限制性局部治疗后肿瘤复发的指标,临床上联合CTCs评估CRPC预后则面临着更高的要求。Scher等^[13]比较了CTCs计数变化和血清PSA含量变化在CRPC一线治疗后疗效监测方面的价值,发现治疗后4、8、12 wk CTCs计数变化与生存时间之间关系密切,而与PSA含量变化之间则无明显相关性。

3 结直肠癌

Cohen等^[14]在一项初步研究中应用免疫磁珠分选方法从转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, MCRC)患者外周血中分离出CTCs,发现治疗期间CTCs数量变化可能预示着临床预后。在此基础上应用CellSearchTM System进行了一项包括430例患者的前瞻性研究^[15,16]。根据检测结果,患者被分为不良组(CTCs \geq 3)和良好组(CTCs $<$ 3)。与良好组相比,不良组患者有着较短的无进展生存时间(4.5 mo vs 7.9 mo, $P = 0.0002$)和总生存时间(9.4 mo vs 18.5 mo, $P = 0.0001$)。治疗期间从不良组转变到良好组的患者比持续位于不良组的患者有着相对较长的生存期。因此认为,在治疗前和治疗期间CTCs计数是MCRC患者无进展生存时间和总生存时间的独立预测因子。之后还根据年龄、肿瘤临床分期、治疗方法、是否存在肝转移、不同的治疗方案(奥沙利铂、伊替立康、贝伐单抗)等,将上述患者进一步分组。在所有的次级分组中,不良组都有着相对较差的预后^[16]。Koopman等^[17]在另一项前瞻性临床试验中,将467例MCRC患者随机分成卡倍他滨治疗组、奥沙利铂治疗组、贝伐单抗联合西妥昔单抗和贝伐单抗不联合西妥昔单抗治疗组。CTCs分析结果与Cohen等^[14]研究结果非常相似。在开始时,29%患者CTCs \geq 3,治疗期间这一比例下降。CTCs \geq 3患者组较CTCs $<$ 3患者组具有明显不同的无进展生存时间(8.2 mo vs 10.5 mo, $P = 0.0005$)和总生存时间

(13.7 mo vs 22.2 mo, $P = 0.0001$)。各随访时间点亦有着相同趋势。治疗期间任何时间点CTCs计数对于无疾病进展时间和总生存时间的预测价值都好于其他因素,如病灶位置、乳酸脱氢酶水平和治疗方案等。MCRC患者CTCs计数的预测价值明显支持将CTCs作为一项判断预后的独立指标。

MCRC患者CTCs计数已能够提供预测信息。早期CRC患者CTCs检测的临床应用则处于研究阶段。如果希望基于CTCs水平来制定治疗方案,则需要进行前瞻性临床研究评价CTCs变化与疗效的关系。一旦确定CTCs计数能够指导选择出“低风险”患者,则可以让这些患者安全地中断化疗(如停止使用奥沙利铂),减轻不必要的毒性反应,并且进一步为他们提供更有效的个体化治疗方案。

4 结论

CellSearchTM System是目前FDA批准进行临床应用的唯一一个CTCs检测方案。作为一个半自动化检测技术,可以减少人为因素造成的误差,不同实验室的检测结果具有很高的相关性^[18]。而且,样本采集后立即检测和放置72 h后检测,其结果之间没有明显差别^[19]。检验可随时进行,结果不受肿瘤细胞间断释放的影响,便于对患者进行实时监测。对于MBC、CRPC和结肠癌而言,CTCs检测已被认为是一种可靠的预后指标。在治疗过程中随时预测疾病的进展和患者的存活时间。而系列监测结果能够更早地为医生提供更多的信息,从而能够制定更明确的治疗方案。57% CRPC、37% MBC、30%结肠癌患者样本都可以检出 \geq 2个CTCs。而健康志愿者和非恶性肿瘤患者样本几乎没有这种现象^[18]。基于CellSearchTM System的大多数临床试验采用的阈值均是每7.5 mL血中3-5个CTCs。在进展期CRPC患者中,如果CTCs $>$ 4则具有很高的预测价值^[20]。尽管如此,如何选择阈值目前尚存在争议。因此,仍然需要多中心、大规模的临床研究确定阈值和验证临床意义。在疗效监测方面,转移性CRPC患者的生存时间与CTCs计数变化之间关系密切,而与PSA含量变化之间则无明显相关性。对于转移性MBC患者,影像学诊断为相同病程进展的患者,CTCs检测结果不同,预后亦不相同,CTCs检测可以提供影像学检查以外的诊断信息。对那些影像学诊断无法明确的疾病进展情况(如无法明确的MBC或CRPC骨转移),该检测可能具有重大意义。总而言之,CTCs的临床应

用仍处于起步阶段, 今后需要通过大规模多中心的临床研究确定更多类型肿瘤的应用范围、适应征和临床意义等。进一步的研究还需明确现有方法的敏感性。也许更先进的技术, 如CTCs芯片, 将进一步提高CTCs检测的敏感性和疾病的检出率^[21]。另外, 对分离的CTCs进行针对性基因分析可能有助于指导个体化治疗。

5 参考文献

- 1 Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204
- 2 Naoe M, Ogawa Y, Morita J, Omori K, Takeshita K, Shichijyo T, Okumura T, Igarashi A, Yanaihara A, Iwamoto S, Fukagai T, Miyazaki A, Yoshida H. Detection of circulating urothelial cancer cells in the blood using the CellSearch System. *Cancer* 2007; 109: 1439-1445
- 3 Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LW, Uhr JW. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4589-4594
- 4 Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LW, Hayes DF. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 781-791
- 5 Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, Doyle GV, Matera J, Allard WJ, Miller MC, Fritsche HA, Hortobagyi GN, Terstappen LW. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1420-1430
- 6 Dawood S, Broglio K, Valero V, Reuben J, Handy B, Islam R, Jackson S, Hortobagyi GN, Fritsche H, Cristofanilli M. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer* 2008; 113: 2422-2430
- 7 Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, Matera J, Repollet M, Doyle GV, Terstappen LW, Hayes DF. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6403-6409
- 8 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, 2007 Jc. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312
- 9 Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, Anand A, Smith K, Maslak P, Doyle GV, Terstappen LW, Lilja H, Heller G, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2023-2029
- 10 Olmos D, Arkenau HT, Ang JE, Ledaki I, Attard G, Carden CP, Reid AH, A'Hern R, Fong PC, Oomen NB, Molife R, Dearnaley D, Parker C, Terstappen LW, de Bono JS. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a single-centre experience. *Ann Oncol* 2009; 20: 27-33
- 11 de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, Doyle GV, Terstappen LW, Pienta KJ, Raghavan D. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6302-6309
- 12 Davis JW, Nakanishi H, Kumar VS, Bhadkamkar VA, McCormack R, Fritsche HA, Handy B, Gornet T, Babaian RJ. Circulating tumor cells in peripheral blood samples from patients with increased serum prostate specific antigen: initial results in early prostate cancer. *J Urol* 2008; 179: 2187-2191; discussion 2191
- 13 Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009; 10: 233-239
- 14 Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, O'Hara SM, Smirnov DA, Terstappen LW, Allard WJ, Bilbee M, Cheng JD, Hoffman JP, Lewis NL, Pellegrino A, Rogatko A, Sigurdson E, Wang H, Watson JC, Weiner LM, Meropol NJ. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6: 125-132
- 15 Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3213-3221
- 16 Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse MA, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1223-1229
- 17 Koopman M, Tol J, Miller MC. Circulating tumor cells (CTC) in advanced colorectal cancer (ACC) patients undergoing 1st line treatment with chemotherapy, bevacizumab and cetuximab as an important and early predictor of survival. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl 8): 5040
- 18 Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C, Tibbe AG, Uhr JW, Terstappen LW. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6897-6904
- 19 Riethdorf S, Fritsche H, Müller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, Janni W, Coith C, Beck K, Jänicke F, Jackson S, Gornet T, Cristofanilli M, Pantel K. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 920-928
- 20 Goodman OB Jr, Fink LM, Symanowski JT, Wong B, Grobaski B, Pomerantz D, Ma Y, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1904-1913
- 21 Negrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Ulkus L, Smith MR, Kwak EL, Digumarthy S, Muzikansky A, Ryan P, Balis UJ, Tompkins RG, Haber DA, Toner M. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007; 450: 1235-1239

■同行评价

本文对循环肿瘤细胞检测在乳腺癌、前列腺癌和结肠直肠癌中的临床应用作一简要论述, 探讨循环肿瘤细胞检测的适应证、临床意义和存在的问题, 具有一定的学术参考价值。