

循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用

杨莹, 王峻峰, 李鹏

■背景资料

胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤, 外科治疗是唯一可治愈的手段, 根治性切除早期胰腺癌能为患者带来长期的生存率。目前常用的肿瘤标志物、超声内镜、影像学诊断等都无法灵敏而可靠地检测到小胰腺癌。研究发现肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统, 因此循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的检测在胰腺癌方面应用已成为国内外研究热点。

杨莹, 李鹏, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

王峻峰, 云南省第一人民医院肝胆外科 昆明理工大学附属昆华医院 云南省昆明市 650032

杨莹, 在读硕士, 主要从事胰腺的基础研究。

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2015Y049; 云南省科技惠民基金资助项目, No. 2016RA011。

作者贡献分布: 本文综述主要由杨莹与李鹏完成; 王峻峰审核。

通讯作者: 王峻峰, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院肝胆外科; 昆明理工大学附属昆华医院。18987173605@qq.com

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-05-10

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-28

Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer

Ying Yang, Jun-Feng Wang, Peng Li

Ying Yang, Peng Li, Department of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jun-Feng Wang, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Scientific Research Program of Yunnan Province, No. 2015Y049; Science and Technology Program of Yunnan Province, No. 2016RA011.

Correspondence to: Jun-Feng Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University

of Science and Technology, 157 Jinbi Road, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. 18987173605@qq.com

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of highly malignant digestive system tumor. The early clinical symptoms of pancreatic cancer are insidious and atypical, so it is difficult to early diagnose pancreatic cancer, and most patients are diagnosed at an advanced stage. Therefore, the early diagnosis of pancreatic cancer is of great clinical significance for improving prognosis. Circulating tumor cells are a group of tumor cells that are present in patient's peripheral blood, which mainly reflects tumor metastasis. However, studies have found that circulating tumor cells may have entered the blood before primary cancer is diagnosed. If circulating tumor cells could be early detected in patient's peripheral blood, this would increase the rate of early diagnosis of the tumor. This paper mainly introduces the detection of circulating tumor cells and its role in the early diagnosis of pancreatic cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circulating tumor cells; Detection of CTCs; Pancreatic cancer; Early diagnosis

Yang Y, Wang JF, Li P. Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2838-2843

■同行评议者

李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤。因胰腺癌的早期临床症状不典型且具有隐蔽性,使胰腺癌的早期诊断十分困难,大部分群体一旦确诊即为晚期,难以治愈。因此胰腺癌的早期诊断成为国内外的研究热点。循环肿瘤细胞是存在于患者外周血中的肿瘤细胞,主要反映肿瘤的转移情况,但也有研究发现循环肿瘤细胞在原发癌诊断前可能已进入血液。如果早期在患者的外周血中检测到循环肿瘤细胞的存在,这将会增大肿瘤的早期诊断几率。本文主要介绍循环肿瘤细胞的检测方法及其在胰腺癌诊断中的作用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循环肿瘤细胞; 检测方法; 胰腺癌; 早期诊断

核心提示: 胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤,在所有癌症中具有相对最低的生存时间。若能根治性切除早期胰腺癌,患者能获得长期的生存率。研究发现循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在原发癌诊断前可能已进入血液,若能通过CTCs检测诊断早期胰腺癌,将增加患者手术的可能。本文主要讲述CTCs的检测方法及其在胰腺癌诊断上的应用。

杨莹, 王峻峰, 李鹏. 循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2838-2843 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

0 引言

胰腺癌是一种典型的抗药物/射线治疗且容易远距离扩散的恶性肿瘤,其发病率几乎等同于死亡率^[1,2]。在过去的40年里,虽然胃癌、肺癌、结肠癌等癌症患者的死亡率下降了,但是胰腺癌仍然没有改变,甚至老年胰腺癌患者(70岁以上)的死亡率有所升高^[3]。发达国家统计研究,约75%的胰腺癌患者在确诊1年内死亡,约4%的胰腺癌患者在确诊后能活5年,而且在胰腺癌早期得到确诊并根治性切除的

患者,其5年生存率也不超过20%^[4,5]。在中国,胰腺癌患者的存活时间一般为4-5 mo,仅有8%-10%的胰腺癌患者在确诊后能够有1年的存活时间,而5年存活期不超过2%^[6]。上海调查表明在我国胰腺癌的发病率平均每年增加20%左右,并且呈现上升趋势^[7]。早期症状不典型,复杂的病理生理学机制,早期诊断及预后标志物的缺乏,对射线和药物治疗无应答等因素都阻碍了其成功治疗^[3,8]。目前,外科治疗是胰腺癌唯一可能获得治愈的治疗手段^[9],如能够根治性切除早期胰腺癌(直径<1 cm),患者更能获得长期的生存率,因此急需找到一种准确的诊断方式。而目前常用的肿瘤标志物、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、电脑断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学诊断都无法灵敏而可靠地检测到小的胰腺癌^[10-14]。因此,能够找到一种可行的胰腺癌早期诊断方法,将会增加胰腺癌患者的生存时间。

1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)最早是在1869年由Ashwort提出,现在CTCs普遍定义为从实体瘤或者转移灶脱落因自行脱落或者诊疗操作而进入患者外周血的肿瘤细胞,也称为肿瘤微小转移灶或者循环上皮细胞(circulating epithelial cell, CEC)^[15,16]。小部分进入外周血不被机体的免疫系统识别并且清除的CTCs能够通过黏附和聚集形成极小的癌栓,侵入血管透过基底膜,在远处器官形成转移灶^[17]。若在患者外周血中检测到CTCs,虽然不能证明肿瘤确实发生转移,至少说明肿瘤已发生转移的积率较大,因为肿瘤通过血管转移的过程中,肿瘤细胞进入血管并存在于外周循环系统是肿瘤发生远处转移的必要条件^[18,19]。然而,越来越多的分子生物学和临床研究结果表明,肿瘤转移很可能在肿瘤发生的早期就已经出现,也就是说在肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统,因此,在外周血中检测到CTCs提示可能存在早期微转移病灶^[20,21]。有研究显示,上皮来源的恶性消化系统肿瘤,如胰腺癌、结肠癌、肝癌和胃癌等患者的外周血中都可以检测到CTCs^[22-26],并且CTCs的数量、形态和动态变化能够反映肿瘤的进展和治疗效果^[27]。CTCs为外周血存在的肿瘤细胞,主要

■ 研究前沿

目前,胰腺癌的早期诊断仍为亟待解决的问题,CTCs检测较传统的方式更实时、准确反映肿瘤特性。目前常用的CTCs检测方法主要有免疫细胞化学检测、膜滤过分离肿瘤细胞技术、微流体芯片技术、PCR法等,但都存在一些缺点,因此如何快速准确的实现CTCs检测仍是目前的研究热点。

■ 相关报道

国内外研究显示CTCs作为胰腺癌临床评价指标更为精确。Putao等的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高, 重点是他能重复用于肿瘤基因组学、蛋白组学、癌细胞分子活性检测和药效学的研究, 对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。

代表肿瘤的转移情况, 但也有研究发现CTCs在原发癌诊断前可能已进入血液。因此, CTCs的检测对肿瘤的临床诊断、治疗效果监测具有潜在应用价值。

2 CTCs的检测

CTCs在形成的过程中因发生上皮间质转换(epithelia-mesenchymal transition, EMT)而丢失上皮细胞的特性, 且外周血中CTCs数量稀少, 对CTCs检测技术的灵敏性和特异性有很高的要求, 使外周血中CTCs的检测不容易进行^[15]。目前, 常用的检测方法主要有免疫细胞化学检测(immunocytochemistry, ICC)、膜滤过分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET)、微流体芯片技术、PCR法及其各种改进的技术等。

2.1 免疫细胞化学检测 ICC的基本原理利用抗体直接作用于细胞表面抗原, 通过抗体标志物的显色确定细胞内抗原的成分, 并对相应抗原进行定位、定性和定量测定。美国Veridex公司生产的CellSearch[®]系统专门用来检测CTCs。其工作原理: 将磁珠用上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体包被起来, 用免疫磁珠富集的方法将表达EpCAM的上皮细胞富集起来; 然后将富集到的细胞固定、透化; 用细胞角蛋白抗体(CK8/18/19等)、CD45抗体进行免疫染色, DAPI进行细胞核染色; 最后对着色细胞进行多通道荧光显微镜进行分析, 最终显示CK(+), DAPI(+), CD45(-)的细胞被界定为CTCs^[28]。

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准, 可以将CellSearch[®]系统用于发生转移的乳腺癌、前列腺癌及结肠癌的协助检测^[29-34]。此外, 有研究显示这个系统可以提供胰腺癌及其他癌症患者的预后情况^[35]。美国的一个研究显示, 相比于前列腺癌、乳腺癌及卵巢癌, 结肠癌和胰腺癌患者CTCs的中位数非常的小, 这意味着这个系统对胰腺癌的作用很小或者原发瘤的分泌物在经由肝动脉循环的时候可能很少有细胞进入循环系统^[22]。日本的一个预期性的研究表示利用这个系统识别的胰腺癌患者的CTCs数量与不依赖化疗的IVb期患者的低预后密切相关^[36]。总之, 目前CellSearch[®]系统无论是对胰腺癌的原发瘤还是转移瘤都不具有足够的灵敏性。

2.2 膜滤过分离肿瘤细胞技术 在1964年, Seal第一次提出利用过滤法从血液中分离肿瘤细胞。2000年, Vona等^[37]正式提出膜过滤分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET), 最基本的依据是CTCs体积远比外周血细胞要大, 因此他们将固定处理的外周血液通过直径为8 μm的滤膜, 外周血中CTCs及较大的血细胞被截留在膜上, 而大部分血细胞可以透过滤膜而去除; 然后对留在滤膜上的细胞进行染色, 最后观察染色细胞的形态学特征或者利用荧光原位杂交技术^[38], 确定是否存在CTCs。这增加了CTCs鉴定的准确性, 因为分离的CTCs形态保存完整, 表面的抗原或分子标志物均无破坏。Khoja等^[39]的研究显示, 与CellSearch[®]系统相比ISET能够探测到更多地CTCs, 为CTCs的生物学特性研究提供可能, 为胰腺癌患者检测提供生物标志物。

2.3 微流体芯片技术 第一代CTCs芯片(CTCs-chip)的基础是微流体学, 其工作原理是将EpCAM抗体包被在由纳米材料制成的微柱的表面, 通过控制血流条件将CTCs截留在微柱的表面, 经免疫荧光染色法鉴定CTCs, 捕获极微量的CTCs。CTCs-chip分离得到的CTCs纯度远比CellSearch[®]高, 更利于生物学检测; 第二代微涡字形芯片(HB-chip)为使样品流体迅速充分混合, 设计了一种小室流动槽, 明显提高对CTCs的捕获^[40]。在Nagrath等^[41]的研究发现, CTCs-chip能成功从胰腺癌患者的外周血中捕获到CTCs。CTCs-chip将为癌症的早期诊断提供了一个可靠的平台, 包括胰腺癌在内。

2.4 基于核酸的检测方法-PCR法 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)是以肿瘤中某种物质的mRNA为标志物检测CTCs。胰腺癌CTCs的标志物有CK19、CK20、癌胚抗原以及EGFR1等。早期研究中利用RT-PCR能检测胰腺癌患者外周血中CK20^[42]、CK19^[43]的mRNA水平。但是因为提取物不纯, 检测结果不一定代表真实的CTCs水平, 因此在RT-PCR前, 要先进行细胞的纯化再进行核苷酸的提取。优点是这种方法很少有主观性, 而且易完成, 一些胰腺癌研究机构开始利用RT-PCR进行CTCs的检测^[43-46]。

3 CTCs检测在胰腺癌早期诊断中的作用

目前, CA19-9是唯一可用于诊断、术后反应及

患者预后的临床生物标志物。临床上CA19-9主要用于胰腺癌的诊断和预后,但其敏感性仅70%-80%,特异性不到50%。CTCs直接来源于原发病灶或者转移灶,相比于一般的肿瘤标志物更接近于实体瘤,因此作为临床评价指标更为精准^[47]。Cen等^[35]的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高,重点是因为患者临床治疗过程中他能重复用于肿瘤基因组学,蛋白组学,癌细胞分子活性检测和药效学的研究,CTCs允许在同一位点进行动态取样,能够对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。克服了传统的活组织检测只能获取部分的肿瘤特性,不能表现整个肿瘤细胞群,无法区分肿瘤随时间的改变的缺点。

2007年美国临床肿瘤协会首次将CTCs列入到肿瘤标志物种,近年来,CTCs检测在临床方面的应用使其成为国际肿瘤分期系统的标准之一^[48]。刘艳辉等^[49]的研究发现,CTCs作为一个单独的胰腺癌的诊断指标有较好的利用价值,而且CTCs与CA19-9具有较好的一致性,这些都表明CTCs可能成为胰腺癌的理想诊断标志物。Sastre等^[50]的研究发现CTCs不仅存在于发生肿瘤转移的患者,也存在于早期局部肿瘤患者,因此CTCs可以用于肿瘤辅助诊断。Cen等^[35]的研究证实,在胰腺癌早期肿瘤细胞扩散和远距离转移过程中,CTCs可以作为实时活组织检查的替代物用于胰腺癌的诊断。

4 结论

胰腺癌的早期诊断、CTCs检测都是当下肿瘤学方面的研究热点。目前CTCs检测在胰腺癌方面的研究仍处在不断探索的过程,尚未形成固定的胰腺癌判断标准,并且CTCs检测在胰腺癌方面的研究多为扩散晚期肿瘤,对早期胰腺癌的研究尤其缺少,加上CTCs检测高费用的问题,为CTCs的临床应用带来一定的困难。因此,CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚需谨慎。然而,CTCs能够实时揭示肿瘤的转移性以及侵袭性,其检测有助于肿瘤早期转移患者的诊断、术后反应及预后情况的评估。因此,若能能够找到一种准确检测早期胰腺癌CTCs的方法,将为胰腺癌的早诊断带来很大的方便。总之,检测患者CTCs作为一种新兴的诊断和判断预后及疗效评价的方法值得肯定和推广,并且要将CTCs的检测成功应用于早期胰腺癌的诊断还需要更深远的探索和研究。

5 参考文献

- Shi S, Yao W, Xu J, Long J, Liu C, Yu X. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer? *Cancer Lett* 2012; 317: 127-135 [PMID: 22138436 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.11.029]
- Ni X, Yang J, Li M. Imaging-guided curative surgical resection of pancreatic cancer in a xenograft mouse model. *Cancer Lett* 2012; 324: 179-185 [PMID: 22617626 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.013]
- Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med* 2012; 6: 597-612 [PMID: 23075238 DOI: 10.2217/bmm.12.69]
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- 纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2406-2413
- Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242 DOI: 10.1097/01.mpa.0000168220.97967.d1]
- 钱家鸣, 杨红. 胰腺癌早期诊断及筛查中的问题及进展. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 2-4
- 付岚, 张晓霞, 陈旭霞, 李俊英. 胰腺癌临床诊断现状的单中心调查分析. *重庆医科大学学报* 2014; 39: 357-359
- 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 [PMID: 17404082 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2701]
- Goh KL, Yoon BK. Early detection of pancreatic cancer: a possibility in some cases but not a reality in most. *J Dig Dis* 2012; 13: 389-392 [PMID: 22788923 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00609.x]
- Wu C, Hao H, Li L, Zhou X, Guo Z, Zhang L, Zhang X, Zhong W, Guo H, Bremner RM, Lin P. Preliminary investigation of the clinical significance of detecting circulating tumor cells enriched from lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 30-36 [PMID: 19096303 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181914125]
- Cai QQ, Huang HQ, Lin TX, Jiang WQ. [Detection and clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of breast cancer patients]. *Ai Zheng* 2005; 24: 837-841 [PMID: 16004811]
- Xi L, Nicastri DG, El-Hefnawy T, Hughes SJ, Luketich JD, Godfrey TE. Optimal markers for real-time quantitative reverse transcription PCR detection of circulating tumor cells from melanoma, breast, colon, esophageal, head and neck, and lung cancers. *Clin Chem* 2007; 53: 1206-1215 [PMID: 17525108 DOI: 10.1373/clinchem.2006.081828]
- Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Solomayer EF, Wallwiener D, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast*

■ 创新盘点

本文综述近几年来主要CTCs检测及其在胰腺癌方面的应用,CTCs能够作为胰腺癌诊断及预后评估的指标,而且美国临床肿瘤协会首次将CTCs列为肿瘤标志物,然而胰腺癌早期诊断及CTCs的检测仍然是国内外的研究热点。

应用要点

通过综述CTCs检测在胰腺癌方面的应用, 为CTCs在临床胰腺癌的诊断及其预后上的应用提供理论指导, 方便大家对CTCs检测方法研究进展及CTCs检测在胰腺癌方面的应用进行了解。

- 15 Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-147
- 16 Hu B, Rochefort H, Goldkorn A. Circulating tumor cells in prostate cancer. *Cancers* (Basel) 2013; 5: 1676-1690 [PMID: 24305656 DOI: 10.3390/cancers5041676]
- 17 Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, Willen B, Camara O, Pachmann U, Höffken K. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 617-627 [PMID: 16006258 DOI: 10.1515/CCLM.2005.107]
- 18 Winter SC, Stephenson SA, Subramaniam SK, Paleri V, Ha K, Marnane C, Krishnan S, Rees G. Long term survival following the detection of circulating tumour cells in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 424 [PMID: 19961621 DOI: 10.1186/1471-2407-9-424]
- 19 Alunni-Fabbroni M, Sandri MT. Circulating tumour cells in clinical practice: Methods of detection and possible characterization. *Methods* 2010; 50: 289-297 [PMID: 20116432 DOI: 10.1016/j.jymeth.2010.01.027]
- 20 Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis. *Oncology* 2005; 69 Suppl 1: 14-16 [PMID: 16210871 DOI: 10.1159/000086626]
- 21 田向阳, 魏子白. 循环肿瘤细胞研究新进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 121-124
- 22 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 [PMID: 15501967 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0378]
- 23 Aihara T, Noguchi S, Ishikawa O, Furukawa H, Hiratsuka M, Ohigashi H, Nakamori S, Monden M, Imaoka S. Detection of pancreatic and gastric cancer cells in peripheral and portal blood by amplification of keratin 19 mRNA with reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1997; 72: 408-411 [PMID: 9247282 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970729)72]
- 24 Clarke LE, Leitzel K, Smith J, Ali SM, Lipton A. Epidermal growth factor receptor mRNA in peripheral blood of patients with pancreatic, lung, and colon carcinomas detected by RT-PCR. *Int J Oncol* 2003; 22: 425-430 [PMID: 12527944 DOI: 10.3892/ijo.22.2.425]
- 25 Noguchi T, Shibata T, Fumoto S, Sato T, Uchida Y, Daa T, Yokoyama S, Gabbert HE, Mueller W, Takeno S. Detection of disseminated cancer cells in rib marrow of patients with esophageal cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 623-627 [PMID: 12684634]
- 26 任传利. 胰腺癌外周血循环肿瘤细胞的鉴定及其生物学意义研究. 北京: 中国医学科学院肿瘤医院, 2008
- 27 Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204 [PMID: 17314005 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014]
- 28 王振丹, 赵文华, 李胜. 循环肿瘤细胞检测方法研究现状. *中华肿瘤防治杂志* 2014; 21: 1391-1393
- 29 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 [PMID: 18591556 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8923]
- 30 Wong SC, Chan CM, Ma BB, Hui EP, Ng SS, Lai PB, Cheung MT, Lo ES, Chan AK, Lam MY, Au TC, Chan AT. Clinical significance of cytokeratin 20-positive circulating tumor cells detected by a refined immunomagnetic enrichment assay in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1005-1012 [PMID: 19188172 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 31 Cristofanilli M. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: S9-14 [PMID: 16797376 DOI: 10.1056/NEJMoa040766]
- 32 Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Krauspe S, Malarski N, Gajda M, Kroll T, Jörke C, Hammer U, Altendorf-Hofmann A, Rabenstein C, Pachmann U, Runnebaum I, Höffken K. Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1208-1215 [PMID: 18323545 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6523]
- 33 Danila DC, Heller G, Gignac GA, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Tanaka E, Lilja H, Schwartz L, Larson S, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7053-7058 [PMID: 18056182 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1506]
- 34 Morgan TM, Lange PH, Porter MP, Lin DW, Ellis WJ, Gallaher IS, Vessella RL. Disseminated tumor cells in prostate cancer patients after radical prostatectomy and without evidence of disease predicts biochemical recurrence. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 677-683 [PMID: 19147774 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1754]
- 35 Cen P, Ni X, Yang J, Graham DY, Li M. Circulating tumor cells in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 350-356 [PMID: 22683404 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.05.007]
- 36 Kurihara T, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, Ishii K, Ikeuchi N, Tsuchida A, Kasuya K, Kawai T, Sakai Y, Moriyasu F. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a preliminary result. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 189-195 [PMID: 18392713 DOI: 10.1007/s00534-007-1250-5]
- 37 Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schütze K, Capron F, Franco D, Pazzagli M, Vekemans M, Lacour B, Bréchet C, Paterlini-Brechot P. Isolation by size of epithelial tumor cells : a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 57-63 [PMID: 10623654]
- 38 胡良硕, 吕毅. 膜滤过分离肿瘤细胞技术简介. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1643-1644

- 39 Khoja L, Backen A, Sloane R, Menasce L, Ryder D, Krebs M, Board R, Clack G, Hughes A, Blackhall F, Valle JW, Dive C. A pilot study to explore circulating tumour cells in pancreatic cancer as a novel biomarker. *Br J Cancer* 2012; 106: 508-516 [PMID: 22187035 DOI: 10.1038/bjc.2011.545]
- 40 Stott SL, Hsu CH, Tsukrov DI, Yu M, Miyamoto DT, Waltman BA, Rothenberg SM, Shah AM, Smas ME, Korir GK, Floyd FP, Gilman AJ, Lord JB, Winokur D, Springer S, Irimia D, Nagrath S, Sequist LV, Lee RJ, Isselbacher KJ, Maheswaran S, Haber DA, Toner M. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18392-18397 [PMID: 20930119 DOI: 10.1073/pnas.1012539107]
- 41 Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Utkus 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 [PMID: 18097410 DOI: 10.1038/nature06385]
- 42 Soeth E, Grigoleit U, Moellmann B, Röder C, Schniewind B, Kremer B, Kalthoff H, Vogel I. Detection of tumor cell dissemination in pancreatic ductal carcinoma patients by CK 20 RT-PCR indicates poor survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 669-676 [PMID: 16136352 DOI: 10.1007/s00432-005-0008-1]
- 43 Hoffmann K, Kerner C, Wilfert W, Mueller M, Thiery J, Hauss J, Witzigmann H. Detection of disseminated pancreatic cells by amplification of cytokeratin-19 with quantitative RT-PCR in blood, bone marrow and peritoneal lavage of pancreatic carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 257-263 [PMID: 17226905]
- 44 Sergeant G, Roskams T, van Pelt J, Houtmeyers F, Aerts R, Topal B. Perioperative cancer cell dissemination detected with a real-time RT-PCR assay for EpCAM is not associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 47 [PMID: 21281486 DOI: 10.1186/1471-2407-11-47]
- 45 de Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, Stamminger G, Fersis N, Eichler A, Kaul S, Stölzel U. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology* 2012; 82: 3-10 [PMID: 22270149 DOI: 10.1159/000335479]
- 46 Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer* 2014; 134: 1-8 [PMID: 23447365 DOI: 10.1002/ijc.28134]
- 47 高杰, 于法常, 崔凯, 张波, 李胜. 循环肿瘤细胞检测技术及其临床应用研究进展. *国际外科杂志* 2013; 20: 327-331
- 48 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. 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 [PMID: 17954709 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364]
- 49 刘艳辉, 唐甜甜, 孙丽丽. 肿瘤外周血循环细胞对胰腺癌的诊断价值. *解放军医学院学报* 2013; 34: 1045-1047
- 50 Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, García-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla MT, Díaz-Rubio E. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008; 19: 935-938 [PMID: 18212090 DOI: 10.1093/annonc/mdm583]

同行评价

本文具有一定的临床和科研指导价值。虽然CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚不成熟, 目前检出率不高且费用较贵, 但作为一种新兴的诊断方法和判断预后及疗效评价的方法, 其值得肯定和推广。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

