

## 综 述

## 循环肿瘤细胞在胃癌中的研究进展

崔笑雯综述, 汤翠菊审校

**【摘要】** 胃癌在现有的临床治疗手段外需要寻求良好的生物标志物来辅助早期诊断、尽早评估疗效以及早期判定预后。循环肿瘤细胞(CTC)是一种罕见的从肿瘤中释放到外周血液中的细胞,在多项研究中被证实与肿瘤的转移有关。文章主要就 CTC 生物学功能和前景以及 CTC 对胃癌的诊断、监测疗效、判定预后的意义进行综述。

**【关键词】** 循环肿瘤细胞;胃癌;诊断;疗效;预后

**【中图分类号】** R735.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0282-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.013

## Research progress of circulating tumor cells in gastric cancer

CUI Xiao-wen reviewing, TANG Cui-ju checking

(Department of Oncology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Apart from current clinical treatment methodologies, effective biomarkers are required to help with early diagnosis, early prediction of therapeutic response and early prognosis of gastric cancer. Circulating tumor cell (CTC) is a kind of tumor cells originating from tumors to peripheral blood, which has been confirmed to associate with metastasis. This article reviews the biological function and prospect of CTC and its significance in the diagnosis, monitoring efficacy and prognosis of gastric cancer.

**【Key words】** circulating tumor cell; gastric cancer; diagnosis; therapeutic response; prognosis

## 0 引 言

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率和死亡率分别为全球肿瘤第五位和第三位<sup>[1]</sup>。2018 年,世界胃癌新增病例数约 103.4 万,胃癌相关的死亡人数约 78.3 万<sup>[2]</sup>。我国是胃癌高发地区之一,发病率和死亡率居世界前列。胃癌早期多无明显症状,诊断主要靠内镜检查与组织活检,对早期胃癌诊断的灵敏度与特异性均不高<sup>[3]</sup>,且可能伴有出血、穿孔等并发症<sup>[4]</sup>。胃癌治疗以手术、放疗和化疗为主<sup>[5]</sup>,以老年患者居多,多数确诊时即为晚期,治疗选择有限,故预后总体不佳。因此,作为严重威胁我国居民生命健康的重大疾病之一,胃癌诊治是亟

待解决的重大公共卫生问题。

胃癌原发于空腔器官,易发生腹膜转移,现有疗效评价体系无法精确评估肿瘤负荷与监控治疗疗效。胃镜作为有创的侵入性检查,活检取材相对困难,且某些活检会导致肿瘤播散<sup>[6]</sup>,不可能多次重复进行,因而寻找简单、高效、价廉且微创的早期生物标志物是当下胃癌防治中极为重要的课题。循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)分析在不同时间点检测肿瘤细胞进入外周血的情况,可以协助解决部分临床难题。本文就 CTC 的生物学功能和应用前景及其对胃癌的诊断、监测疗效、判定预后的意义作一综述。

## 1 循环肿瘤细胞的概述

CTC 的历史可以追溯到 1869 年,由澳大利亚 Ashworth 首次发现,是实体肿瘤原发或转移部位脱落进入血液循环的各类细胞的统称。CTC 在血液半衰期约为 1~2.4 h<sup>[7]</sup>。外周血中 CTC 主要以单个

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1308900)

作者单位:210006 南京,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)肿瘤科(崔笑雯、汤翠菊)

通信作者:汤翠菊, E-mail:cuijutang711@163.com

细胞形式独立存在,大部分在短期内即发生凋亡或被吞噬,极少数高活性、高转移性的肿瘤细胞在循环系统中存活下来,相互聚集形成循环肿瘤微栓子(circulating tumor microemboli, CTM),在一定条件下能够发展为转移灶<sup>[8]</sup>。肿瘤细胞在原发肿瘤尚未发生明显侵袭前就能扩散,CTC 与肿瘤的远处转移及复发具有相关性,被认为是导致肿瘤远处转移的主要原因<sup>[9-10]</sup>。尽管血液中的 CTM 含量比 CTC 少,其发生转移的风险是 CTC 的 23~50 倍,具有更大的转移潜能和侵袭能力<sup>[11-13]</sup>。

CTC 除可实时监测肿瘤进展情况,还能根据细胞表型和分子结构来监测肿瘤变化。部分原始肿瘤细胞亚群会发生上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),使细胞的迁移和侵袭能力增加,是转移的必要驱动因素<sup>[14]</sup>,在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥关键作用<sup>[15]</sup>。EMT 主要表现为上皮标志物的表达下调(如上皮细胞黏附分子 EpCAM 和细胞角蛋白),以及间质标志物的表达上调(如波形蛋白 vimentin 和 twist 蛋白)。根据上皮和间质标志物的比例,CTC 分为 M、E<M、E=M、E>M 和 E 五类<sup>[16]</sup>。研究发现胃癌患者 CTC 中存在大量 EMT 现象<sup>[17]</sup>,外周血中间质细胞和上皮细胞的比例与疗效相关,化疗疗效差则 CTC 比例升高(E<M),提示监测 EMT 状态可用于判断化疗疗效。

CTC 在血液中含量极微,故对检测技术要求较高。CTC 检测技术采用外周静脉血标本,分为富集和检测两个步骤,其中富集分为根据生物特性或物理特性富集。依据生物学特性富集的方法包括阳性捕获和阴性捕获法,通过免疫、分子或功能试验检测 CTC,使用较为广泛<sup>[18]</sup>。物理捕获方法利用密度、细胞大小、变形能力和电荷介导等物理属性捕获 CTC。CTC 的鉴定常需反转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)、流式细胞术及免疫细胞化学技术等方法相结合,可提高检测灵敏度和特异性。

CTC 芯片技术由 Nagrath 等<sup>[19]</sup>研究开发,通过抗原-抗体反应捕获 CTC,敏感性高,适用于所有肿瘤。高通量单细胞测序技术按照分离单个 CTC、获得基因组 DNA、全基因组扩增、高通量测序的顺序进行,为肿瘤分子分型及个体化治疗提供更加精准的信息,而不受血液中 CTC 数量稀少的阻碍。由于 CTC 检测方法上存在差异,其结果缺乏一致性,因此需要进一步优化以上各种方法,最大限度地提高 CTC 检测的灵敏性和特异性,实现自动化和标准化。

## 2 循环肿瘤细胞与胃癌

**2.1 循环肿瘤细胞在胃癌中的应用** 胃癌发病率和死亡率均为全国恶性肿瘤第二位<sup>[2]</sup>,临床防治焦点在于提高胃癌早期诊断准确性、尽早预测化疗反应以及早期判断疾病预后,同时也是目前研究的难点。近年来,CTC 在辅助癌症诊断、疗效评估、预后判断方面扮演重要作用,成为胃癌临床研究的热点,为进一步监测胃癌进展提供了新的工具。

**2.2 循环肿瘤细胞在辅助胃癌诊断中的应用** 早期胃癌多无特殊表现,部分患者出现临床症状时常常合并转移或已经丧失手术治疗机会。转移、复发及耐药是肿瘤疗效和预后差的主要原因<sup>[20]</sup>,因而提高胃癌生存率的关键在于早期诊断,动态准确评估治疗疗效。理想的用于诊断的生物标志物在血浆或者组织中应当明显升高,便于检测。临床常用的胃癌标志物包括 CEA、CA724、CA199 和 CA242,但是特异性、灵敏度和准确度均不高<sup>[21]</sup>,因此探索新的胃癌检测技术对于改善预后有重要意义。

研究表明<sup>[22]</sup>,CTC 在直径 1 mm 的肿瘤中能被检测到,而常用的影像学技术如 CT 甚至正电子发射计算机断层显像(PET-CT)均达不到此种效果,因此就这方面而言,CTC 可在辅助诊断早期胃癌方面发挥重要作用。已有研究表明 CTC 有助于胃癌患者的早期诊断<sup>[23]</sup>。郭迎雪等<sup>[24]</sup>通过临床研究发现,胃癌患者外周血中的 CTC 水平明显高于胃炎患者和正常健康人群对照,表明 CTC 有助于辅助胃癌的早期诊断。Kang 等<sup>[25]</sup>前瞻性纳入 116 例胃癌患者和 31 名健康志愿者对照,采用新型液体辅助分离技术(FAST)探讨 CTC 在辅助胃癌早期诊断中的临床应用价值<sup>[26]</sup>,ROC 曲线显示在 CTC 阈值为 2/7.5 mL 血液时 CTC 鉴别胃癌和正常对照组的灵敏度和特异性最佳,分别为 85.3% 和 90.3%,表明 CTC 具有作为辅助胃癌早期诊断的生物标志物的潜在作用。由于各项研究中人群种族来源、标本类型、筛选技术等差异,导致 CTC 鉴定的结果不同,因此需要大样本、多中心的试验进一步验证 CTC 对早期胃癌的辅助诊断价值,目前确诊胃癌的金标准仍然是病理诊断。

**2.3 循环肿瘤细胞与胃癌临床病理特征的关系** 研究发现胃癌患者 CTC 与 TNM 分期、肿瘤分化程度和远处转移有关,而与性别、年龄、肿瘤大小无关。Yie 等<sup>[27]</sup>采用 RT-PCR 和 ELISA 方法检测胃癌患者外周血中 survivin 表达的 CTCs,检出率为 45.4%,提示 survivin 阳性的 CTCs 的出现与肿瘤浸润深度、

淋巴结状态及分期显著相关。Okabe 等<sup>[28]</sup>运用 Cell-Search 系统检测了晚期胃癌患者 CTC, 发现 CTC 阳性率与组织学分型和远处转移相关, 与其他临床病理特征无关。

杨艳丽等<sup>[29]</sup>采用阴性富集和免疫荧光原位杂交方法检测胃癌患者 CTC, 检出率在 I - II 期和 III - IV 期胃癌中分别为 84.6% 和 98%, 在 T1-T2 期和 T3-T4 期胃癌中分别为 81.3% 和 96.7%, 在 N0、N1-N3 胃癌中分别为 81.3% 和 96.5%, 以上组别中 CTC 检出率差异显著, 而在年龄、性别、肿瘤分化程度和 M 分期等方面 CTC 阳性率无显著差异。其他相关研究也表明胃癌患者 EpCAM<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup> 的 CTC 数目与肿瘤的分期、肿瘤深度、静脉侵犯相关<sup>[30]</sup>。结果显示 CTC 可以充当胃癌的血液诊断指标。随着检测技术日趋标准化, CTC 检测可为胃癌的临床规范诊治提供重要的临床病理学数据。

## 2.4 循环肿瘤细胞在胃癌治疗中的应用

**2.4.1 循环肿瘤细胞监测胃癌化疗疗效** CTC 不仅能辅助胃癌诊断, 纵向测量治疗前后 CTC 数目变化可以监测疗效, 而且可以指导治疗方案的疗效评估及选择。Li 等<sup>[31]</sup>测量进展期胃癌患者在化疗前后的 CTC 数目变化, 比较其与疾病进展的关系。经过 6 周化疗后, 治疗后不利水平的 CTC 与客观缓解率和疾病控制率密切相关。治疗后 CTC 水平有助于评估晚期胃癌患者的治疗反应, CTC 数目增加提示疗效不佳, 因此动态监测化疗前后 CTC 变化, 有助于及时调整治疗方案。Lee 等<sup>[32]</sup>研究发现, 转移性胃癌患者中 CTC 阳性组明显对化疗反应更差, 发生转移的胃癌中检测出 CTC 预示化疗疗效较差。同样地, 在化疗有效的胃癌患者中, 14 d 内 CTC 计数的中位数从 275、235 和 1724 下降到 2、7 和 66; 但另一方面, 化疗失败或不敏感的胃癌患者的 CTC 计数从 2、7 和 6440 分别增加至 787、513 和 7885。CTC 计数显著增加意味着化疗反应差<sup>[33]</sup>。

因此, CTC 可成为评估胃癌治疗疗效的有效指标, 监测 CTC 数目的动态变化促进早期评估治疗效果, 及时完善相关检查, 调整治疗措施, 一旦 CTC 数目出现显著增加, 应高度警惕病情进展。

**2.4.2 循环肿瘤细胞指导胃癌靶向治疗** 随着精准医学不断发展, 靶向治疗逐渐成为 HER2 阳性胃癌患者个体化治疗的主要手段。HER2 过表达是转移性胃癌使用单克隆抗体治疗的生物标志物。Iwatsuki 等<sup>[34]</sup>对转移性或复发性胃肠癌患者的 CTC 及其 HER2 状态进行评估, 发现在 HER2 阴性的原

发性肿瘤中, 31.5% 发展为 HER2 阳性 CTC。在 HER2 阳性的胃癌中, 62.5% 的 CTC 未表达 HER2, 表明胃癌和 CTC 的 HER2 状态不一致, 因此治疗时要同时评估胃癌和 CTC 的 HER2 状态, 综合评估以提供个性化治疗方法。CTC 的 HER2 表达已成为胃癌患者分子靶向治疗和治疗反应的监测标志物<sup>[34]</sup>。CTC 检测能够更好动态反映胃癌分子特征, 有助于实现精准医疗<sup>[35]</sup>。

**2.5 循环肿瘤细胞在胃癌预后中的应用** 局部胃癌治疗后 20%~50% 的患者会复发<sup>[36]</sup>, 寻找判断预后的可靠指标, 早期评估疾病进展非常重要。CTCs 可作为判断胃癌患者预后及生存期长短的潜在标志物。Uenosono 等<sup>[23]</sup>在切除和不可切除的胃癌患者中检测 CTC。CTC 阳性组的总生存率明显低于 CTC 阴性组。切除组和不可切除组中 CTC 阳性患者的总生存率均明显低于 CTC 阴性患者。多变量分析显示 CTC 是决定胃癌患者总体生存的独立因素 ( $P=0.024$ )。与此同时, CTC 阳性的胃癌患者无复发生存率更短<sup>[37-38]</sup>。因而, CTC 的检测可以成为预测胃癌进展、预后和化疗效果的有效工具。治疗前 CTC 阳性患者的无病生存期和总生存期更短, CTC 计数可用作判断胃交界腺癌治疗效果的有用指标, 同时 CTC 计数在治疗前和治疗第 28 天的变化能够帮助制定患者的个体化治疗方案<sup>[39]</sup>。除 CTC 外, CTM 的出现提示预后不良和疾病进展, 可用于判定胃癌预后。Zheng 等<sup>[40]</sup>观察到在 59% 的 I - IV 期胃癌患者中出现 CTCs, 而仅在 24% 的 IV 期胃癌患者中发现 CTMs, CTM 阳性组的无病生存期和总生存期均明显低于 CTM 阴性患者, 并且发现 CTM 是 IV 期胃癌预后的独立影响因子。有研究显示, 治疗过程中 CTC 计数升高可能提示不良预后。CTC 始终保持有利数目或治疗后尽早变为有利数目能够延长生存期, 反之, CTC 持续不利或治疗后转为不利数目的患者生存期更短<sup>[31]</sup>。因此, 在治疗期间通过对 CTC 计数的连续监测, 能够及时评估患者的预后情况, 将 CTC 数目控制在正常水平, 可能预示患者生存期更长。

## 3 结 语

CTC 的应用正在兴起, CTC 检测具有无创、稳定性高、易精确定量等优点, 在胃癌的辅助诊断、监测治疗效果、判定预后及检测复发等方面具有良好的应用价值。

尽管 CTC 具有广泛的应用前景, 当前 CTC 的



研究与临床实践仍面临以下挑战。第一,血液样本收集的时间、采集后的处理需要满足质量控制的要求,以保证高质量的分子标志物检测;第二,血液中 CTC 含量低,反映的信息量有限,需要思考如何改进检测方法以提高 CTC 的检出量;第三,CTC 检测技术层出不穷,保证特异性和敏感度的条件下,需要判断哪种方法和标志物是理想的 CTC 计数和表征方法;第四,不同检测方法得出的 CTC 检测结果难以比较,需要统一的、标准化的 CTC 验证分析步骤。尽管存在一些问题,不可否认 CTC 检测作为一项无创性检查,可以极大程度地减少患者痛苦,与传统的疗效监测方法相比又具有更高的准确性。

需要进行大规模、多中心、多种族的临床随机干预研究,使用更高效的捕获系统,进行更灵敏的 CTC 检测与分析测试,验证 CTC 的临床有效性及临床实用性。目前对 CTC 释放的动态生物学机制知之甚少,可能会影响对临床结果的解释,未来期待涉及该领域的更深入研究。随着科技的进步,希望以 CTC 的检测与分析作为切入点,寻找特异性和灵敏度更强的分子指标,与临床评价、组织活检和其他辅助检查手段充分联合,在胃癌的诊断与分期、治疗方案选择、疗效评估及预后评价等领域发挥更高的临床应用价值,更好地实现“精准医疗”的目标。

#### [参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1):17-20.
- [3] Shimada H, Noie T, Ohashi M, *et al.* Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1):26-33.
- [4] Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(5):705-718.
- [5] Crisan A, Badulescu F, Badulescu A, *et al.* Clinical, Histological and Prognosis Correlations in Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer [J]. *Curr Health Sci J*, 2016, 42(3):238-256.
- [6] Robertson EG, Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: the real story [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(11):1007-1014.
- [7] Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, *et al.* Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24):8152-8162.
- [8] Anderson KJ, de Guillebon A, Hughes AD, *et al.* Effect of circulating tumor cell aggregate configuration on hemodynamic transport and wall contact [J]. *Math Biosci*, 2017, 294:181-194.
- [9] Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(10):1216-1224.
- [10] Zhang C, Guan Y, Sun Y, *et al.* Tumor heterogeneity and circulating tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(2):216-223.
- [11] Steinert G, Schölch S, Koch M, *et al.* Biology and significance of circulating and disseminated tumour cells in colorectal cancer [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(4):535-542.
- [12] Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, *et al.* Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis [J]. *Cell*, 2014, 158(5):1110-1122.
- [13] 王学浩, 徐 静. CTC/CTM 在肝癌肝移植中的应用前景 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(1):1-4.
- [14] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, *et al.* EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation [J]. *Cell*, 2012, 148(1-2):349-361.
- [15] 黄迎娣, 崔 蕾, 黄利鸣, 等. 上皮间质转化与肿瘤耐药 [J]. *东南国防医药*, 2014, 16(6):624-628.
- [16] Yu M, Bardia A, Wittner BS, *et al.* Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition [J]. *Science*, 2013, 339(6119):580-584.
- [17] Li TT, Liu H, Li FP, *et al.* Evaluation of epithelial-mesenchymal transitioned circulating tumor cells in patients with resectable gastric cancer: Relevance to therapy response [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(47):13259-13267.
- [18] Alix-Panabières C, Pantel K. Challenges in circulating tumour cell research [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9):623-631.
- [19] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, *et al.* Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology [J]. *Nature*, 2007, 450(7173):1235-1239.
- [20] Siddiqui JA, Singh A, Chagtoo M, *et al.* Phytochemicals for breast cancer therapy: current status and future implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(2):116-135.
- [21] 于海涛, 刘秀娜. CEA 联合 CA199、CA724、CA242 在胃癌检测的诊断价值 [J]. *医学检验与临床*, 2013, 4:15-16.
- [22] 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 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 18:2838-2843.
- [23] Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, *et al.* Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(22):3984-3991.
- [24] 郭迎雪, 李贵新, 李方超, 等. 胃癌中循环肿瘤细胞与临床特征的关系 [J]. *潍坊医学院学报*, 2016, 1:73-75.
- [25] Kang HM, Kim GH, Jeon HK, *et al.* Circulating tumor cells detected by lab-on-a-disc: Role in early diagnosis of gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0180251.
- [26] Kim TH, Lim M, Park J, *et al.* FAST: Size-Selective, Clog-

- Free Isolation of Rare Cancer Cells from Whole Blood at a Liquid-Liquid Interface[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(2):1155-1162.
- [27] Yie SM, Lou B, Ye SR, *et al.* Detection of survivin-expressing circulating cancer cells (CCCs) in peripheral blood of patients with gastric and colorectal cancer reveals high risks of relapse [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11):3073-3082.
- [28] Okabe H, Tsunoda S, Hosogi H, *et al.* Circulating Tumor Cells as an Independent Predictor of Survival in Advanced Gastric Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12):3954-3961.
- [29] 胃癌中循环肿瘤细胞及其核型特征与临床分期的相关性 [J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(11):754-760.
- [30] Watanabe T, Okumura T, Hirano K, *et al.* Circulating tumor cells expressing cancer stem cell marker CD44 as a diagnostic biomarker in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1):281-288.
- [31] Li Y, Gong J, Zhang Q, *et al.* Dynamic monitoring of circulating tumour cells to evaluate therapeutic efficacy in advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(2):138-145.
- [32] Lee SJ, Lee J, Kim ST, *et al.* Circulating tumor cells are predictive of poor response to chemotherapy in metastatic gastric cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(4):e382-e386.
- [33] Shimazu K, Fukuda K, Yoshida T, *et al.* High circulating tumor cell concentrations in a specific subtype of gastric cancer with diffuse bone metastasis at diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(26):6083-6088.
- [34] Iwatsuki M, Toyoshima K, Watanabe M, *et al.* Frequency of HER2 expression of circulating tumour cells in patients with metastatic or recurrent gastrointestinal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11):2829-2832.
- [35] 王启鸣. 精准医学背景下肺癌化疗的新角度和新思考[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(11):1151-1154.
- [36] Kubisch I, de Albuquerque A, Schuppan D, *et al.* Prognostic Role of a Multimarker Analysis of Circulating Tumor Cells in Advanced Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinomas[J]. *Oncology*, 2015, 89(5):294-303.
- [37] Zhang ZY, Dai ZL, Yin XW, *et al.* Meta-analysis shows that circulating tumor cells including circulating microRNAs are useful to predict the survival of patients with gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:773.
- [38] Ito H, Sato J, Tsujino Y, *et al.* Long-term prognostic impact of circulating tumour cells in gastric cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(46):10232-10241.
- [39] Pernot S, Badoual C, Terme M, *et al.* Dynamic evaluation of circulating tumour cells in patients with advanced gastric and oesogastric junction adenocarcinoma: Prognostic value and early assessment of therapeutic effects [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79: 15-22.
- [40] Zheng X, Fan L, Zhou P, *et al.* Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor Microemboli in Gastric Cancer[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(3):431-441.

(收稿日期:2019-01-22; 修回日期:2019-03-15)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镔烽)