

# 循环癌细胞和胃癌预后关系的 Meta 分析

郑刚<sup>1</sup>, 王舒艺<sup>2</sup>, 熊斌<sup>2</sup>

## Meta-analysis on Association of Circulating Tumor Cells with Prognosis in Gastric Cancer

Zheng Gang<sup>1</sup>, Wang Shuyi<sup>2</sup>, Xiong Bin<sup>2</sup>

1. Department Of General Surgery, The 5th Hospital of Wuhan, Wuhan 430050, China; 2. Department of Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors & Hubei Cancer Clinical Study Center

Corresponding Author: Xiong Bin, E-mail: Bin.xiong88@yahoo.com

**Abstract: Objective** To study the relationship between lymph node metastasis, TNM stages, recurrence and overall survival with circulating tumor positive. **Methods** Embase, Medline and PubMed databases were searched by computer, based on inclusion and exclusion criteria for the screening literature. The research findings were extracted and evaluated by characteristics of selected literature. And all the results were tested for heterogeneity and data consolidation. **Results** Eighteen studies published between 2000 and 2011 matched to the selection criteria and were suitable for inclusion in this meta-analysis. There was a significantly higher incidence of circulating tumor cells (56.1%) in lymph node positive compared with negative groups (37.8%) [RR = 1.42, confidence interval (95% CI) = 1.20~1.68], and a significantly increased circulating tumor cells positive rate (36.7%) in TNM stage 1,2 compared with in stage 3 patients (56.6%) [RR = 0.63, 95% CI: 0.48~0.84]. Post-operative recurrence rate was significantly higher in the circulating tumor cell positive versus negative groups [RR = 2.42, 95% CI: 1.94~3.02]. Overall survival was significantly shorter in circulating tumor cells positive versus negative groups (HR = 1.83, 95% CI = 1.30~2.60). **Conclusion** This study highlights the potential importance of circulating tumor cells detection in the peripheral blood of gastric cancers as a prognostic indicator and might benefit to the strategy of treatment.

**Key words:** Gastric neoplasm; Circulating tumor cells; Prognosis; RT-PCR; Meta-analysis

**摘要:目的** 探讨循环癌细胞(CTCs)和胃癌患者肿瘤分期、淋巴结转移和预后的相关性。**方法** 计算机检索 Embase、Medline 和 PubMed 数据库,根据纳入和排除标准筛选文献,对入选文献的特征、研究结果的内容进行摘录和评价,并对各研究结果进行异质性检验和数据合并。**结果** 入选文献 18 篇,均发表于 2000—2011 年。I~II 期胃癌术前 CTCs 阳性率显著低于 III 期患者(RR = 0.63, 95% CI: 0.48~0.84),有淋巴结转移患者的 CTCs 阳性率高于无淋巴结转移的患者(RR = 1.42, 95% CI: 1.20~1.68)。术前 CTCs 阳性的患者术后发生复发或转移的风险显著高于阴性患者(RR = 2.42, 95% CI: 1.94~3.02),而且总体生存率更低(HR = 1.83, 95% CI: 1.30~2.60)。**结论** 术前 CTCs 检测阳性是胃癌患者预后不良的一个重要判断指标,可为胃癌的治疗决策提供参考。

**关键词:** 胃肿瘤; 肿瘤循环细胞; 预后; RT-PCR; Meta 分析

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)09-1139-07

## 0 引言

众所周知,实体肿瘤的癌细胞可以出现在外周血中,这些播散到循环血中的癌细胞(circulating tumor cells, CTCs)被认为是导致肿瘤远处转移的主要原因<sup>[1]</sup>。随着现代细胞和分子检测技术的发展,CTCs 已经成为肿瘤基础和临床研究的一个热点。目前对乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的研究证明:CTCs 阳性是患者预后不良的可靠预测指

标<sup>[2-4]</sup>。虽然对于胃癌的相关研究较多,却没有得出确切的结论,尤其是术前 CTCs 检测对胃癌预后的判断价值还不明确。现试图用 Meta 分析的方法,以 MOOSE 学组制定的观察性研究 Meta 分析规范<sup>[5]</sup>为指导,对以往研究结果进行综合定量评价,探讨 CTCs 与胃癌分期及预后之间的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献来源

由两人独立检索文献和纳入,对有分歧的文献通过讨论或咨询第三位研究者后商讨决定是否纳入。检索 Embase、Medline 和 PubMed 数据库,主题词“CEA/CK19/CK20/GCC/mRNA”、“gastric cancer/circulating tumor cells/prognosis”、“micrometastasis”和“treatment outcome”,语种限定为英文。以上检索

收稿日期:2011-12-26;修回日期:2012-03-23

作者单位:1. 430050 武汉,武汉市第五医院普通外科;

2. 武汉大学中南医院肿瘤科 肿瘤生物学行为湖北省重点实验室

通信作者:熊斌, E-mail: Bin.xiong88@yahoo.com

作者简介:郑刚(1974-),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤的综合防治研究

时间均限定为 2000 年 1 月到 2011 年 10 月。为防止漏检,同时检查收集到的文献中所列出的引文。

### 1.2 文献纳入和排除标准

文献的纳入标准包括:(1)利用 RT-PCR 技术研究肿瘤细胞的某些分子标志与肿瘤分期、总体生存率和无病生存率之间关系的文献;(2)患者例数大于 20;(3)提取的标本为患者外周血;(4)提供的数据足以计算出 RR(Risk Ratio)或 HR(Hazard Ratio)。排除综述、信件和非英文文献。

### 1.3 数据的收集

数据提取由两人按预先制定的标准独立进行。收集的数据包括:文章发表时间、作者和所在的国家、研究人群特征、研究方法、肿瘤分期、最长随访时间和中位随访时间、CTCs 的检测方法、标志物阳性和阴性的患者数、单变量和多变量分析结果。

### 1.4 统计学方法

用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 以及 Stata 11.0 软件进行统计学分析。对于计数资料采用 RR 作为评价指标,对预后的评价用 HR 作为判断指标。如果文章中报道了单变量或多变量分析结果,危

险比和标准误可以直接纳入。如果没有报道标准误,就通过 95% 的可信区间或  $P$  值计算<sup>[6]</sup>。使用  $Q$  检验评价所包含研究的异质性,当  $P \leq 0.10$  时认为多个研究结果有异质性,使用随机效应模型;反之则使用固定效应模型。计算  $I^2$  统计量评价异质性大小, $I^2 > 50\%$  为异质性较明显, $I^2 < 70\%$  表示异质性可以接受。采用逐一排除每个研究的方法进行敏感度分析。通过漏斗图和 Egger's 线性回归法评价发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献基本特征

初步检索获得 211 篇文献,阅读摘要,确定有 34 篇研究 CTCs 和胃癌预后的相关性。阅读全文,发现重复报道文献 2 篇,采用的检测方法是非 RT-PCR 技术的文献 10 篇,数据不能提取的 1 篇,只有术后检测数据的 3 篇,均予以排除。最后纳入 18 篇文献<sup>[7-24]</sup>进行统计学分析。所有研究都采用逆转录多聚酶链技术(RT-PCR)检测 CTCs 标志物,其中应用实时定量 RT-PCR 技术的文章有 7 篇,纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 入选文献特征表

Table 1 Characteristics of the studies included in this paper

First author	Year	Number of patients	RT-PCR detection method	Circulating tumor cell incidence(%)	Cancer stages	Follow-up (months)	Outcomes measured
Majima	2000	52	CK19,CK20	5(9.6%)	I ~ IV	18	OS
Nishida	2000	41	CEA	12(29.3%)	I ~ IV	NR	NR
Miyazono	2001	57	CEA	21(36.8%)	I ~ IV	15(6~30)	RFS
Shin	2002	65	hTERT	30(46.2%)	I ~ IV	NR	NR
		42	cMET	9(21.4%)			
Sumikura	2003	106	CEA	43(40.6%)	I ~ III	21(12~60)	RFS
Seo	2005	46	CEA	9(19.6%)	I ~ III	>6	RFS
Illert	2005	70	CK20	29(41.4%)	I ~ IV	20(1~57)	OS
Ikeguchi	2005	59	CEA	27(45.8%)	I ~ IV	20.1(2~31)	RFS
Wu	2006	42	hTERT	26(61.9%)	I ~ IV	18(10~26)	RFS
			CK19	29(69%)			
			CK20	26(61.9%)			
			CEA	33(78.6%)			
Uen	2006	52	MUC1	37(71.2%)	I ~ IV	36	RFS
			c-MET	32(61.5%)			
Kosaka	2007	90	VEGFR-1	34(37.8%)	I ~ IV	9.8(4~24)	RFS
Koga	2008	69	CK19	8(11.6%)	I ~ IV	NR	OS
			CK20	10(14.5%)			
Yie	2008	55	Survivin	25(45.5%)	I ~ IV	36	RFS
Bertazza	2009	70	Survivin	69(98.6%)	I ~ IV	15(6-119)	OS
Kita	2009	846	uPAR	404(47.8%)	I ~ IV	NR	NR
Qiu	2010	123	CEA	45(36.6%)	I ~ IV	37(3~73.6)	RFS
Arigami	2011	95	B7~H3	48(50.5%)	I ~ IV	24(1~74)	OS
Cao	2011	98	Survivin	45(45.9%)	I ~ IV	47.5(36.5~56)	RFS

Note; NR; not reported; OS; overall survival; RFS; relapse free survival

### 2.2 CTCs 和胃癌分期的相关性分析

探讨 CTCs 和胃癌分期之间相关性的文献有 8 篇<sup>[7-10,13,15,16,22]</sup>,均是术前抽取外周血血液标本。对这 8 篇文献进行合并,分析 I~II 期和 III 期胃癌患者 CTCs 检测结果的差异。异质性检验显示差异有统计学意义, $\chi^2 = 25.01 (P = 0.01, I^2 = 52\%)$ 。采用随机效应模型,合并后的  $RR = 0.63 (95\%CI: 0.48 \sim 0.84)$ ,由于 95% 的可信区间不包括 1,说明 I~II 期胃癌患者 CTCs 阳性率 (36.7%, 450/1225) 低于 III 期患者 (56.6%, 120/212),两者差异有统计学意义,见图 1。对 I 期患者阳性率 (20.8%, 40/192) 和 II 期阳性率 (46.8%, 74/158) 的比较也说明分期较早的患者 CTCs 阳性率更低 ( $RR = 0.61, 95\%CI: 0.45 \sim 0.81$ )。但比较 II 期 (48.5%, 65/134) 和 III 期 (56.6%, 120/212) 胃癌患者阳性率时,虽然 III 期患者阳性率更高,但两者差异无统计学意义 ( $RR = 0.87, 95\%CI: 0.73 \sim 1.04$ )。

### 2.3 CTCs 和淋巴结转移的相关性分析

分析 CTCs 和胃癌淋巴结转移相关性的文献有 13 篇<sup>[7,10-11,13-16,18-19,21-24]</sup>,异质性检验显示  $\chi^2 = 27.51 (P = 0.07, I^2 = 35\%)$ 。有淋巴结转移患者的 CTCs 阳性率为 56.1% (538/1013),高于淋巴结转移阴性患者 CTCs 的阳性率 (37.8%, 372/984)。用随机效应模型,合并后的  $RR = 1.42 (95\%CI: 1.20 \sim 1.68)$ ,由于 95% 的可信区间大于 1,说明两组患者 CTCs 阳性率差异有统计学意义,见图 2。对使用 CEA mRNA 作为 CTCs 检测标志的五个研究进行

亚组分析,异质性检验  $\chi^2 = 3.76 (P = 0.44, I^2 = 0\%)$ ,合并后的  $RR = 1.69 (95\%CI: 1.27 \sim 2.23)$ 。说明 CEA mRNA 阳性患者淋巴结转移风险显著高于阴性患者。

### 2.4 CTCs 和胃癌患者术后无病生存的相关性分析

有 10 个研究分析 CTCs 和胃癌患者术后复发或转移的关系<sup>[7,11-12,15-17,19,21-22,24]</sup>,均在手术前抽取外周血血液标本。合并分析这 10 篇文献,异质性检验显示无统计学意义 ( $\chi^2 = 8.95, P = 0.54, I^2 = 0\%$ ),用固定效应模型。合并后的相对危险度  $RR = 2.42 (95\%CI: 1.94 \sim 3.02)$ ,95% 的可信区间不包括 1,说明术前 CTCs 阳性患者术后发生复发或转移的风险约是阴性患者的 2.42 倍,见图 3。使用 CEA mRNA 作为 CTCs 检测标志的文献有 5 篇,进行亚组分析,异质性检验  $\chi^2 = 7.19 (P = 0.13, I^2 = 44\%)$ ,合并后的  $RR = 2.37 (95\%CI: 1.64 \sim 3.44)$ 。说明 CEA mRNA 作为 CTCs 的标志物之一,可以较好的预测术后复发。

### 2.5 CTCs 和胃癌患者术后总体生存的相关性分析

在所收集的研究中有总体生存数据的文献 5 篇<sup>[14,16,18,20,23]</sup>,应用的分子标记物有 7 种,均在术前抽取外周血标本。合并分析,异质性检验显示  $\chi^2 = 10.59 (P = 0.10, I^2 = 43\%)$ ,用随机效应模型。合并后的  $HR = 1.83 (95\%CI: 1.30 \sim 2.60)$ ,95% 的可信区间大于 1,说明术前 CTCs 检测阳性是胃癌患者预后不良的危险因素之一,见图 4。

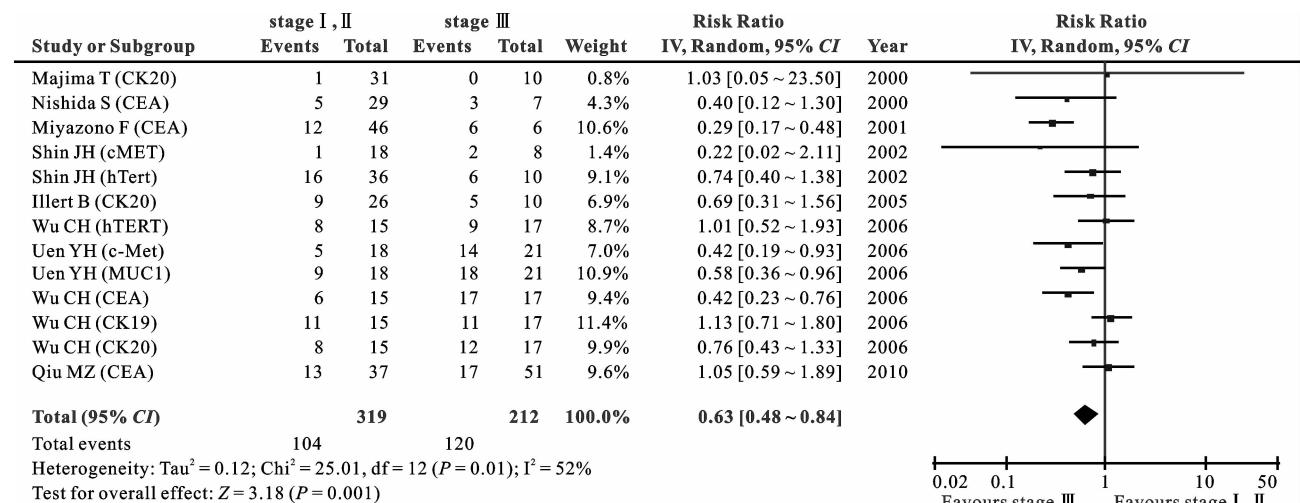


图 1 I~II 期和 III 期患者 CTCs 阳性率的比较

Figure 1 Forest plot of summary estimates of RR for TNM stage (I~II vs. III) with circulating tumor cells detection

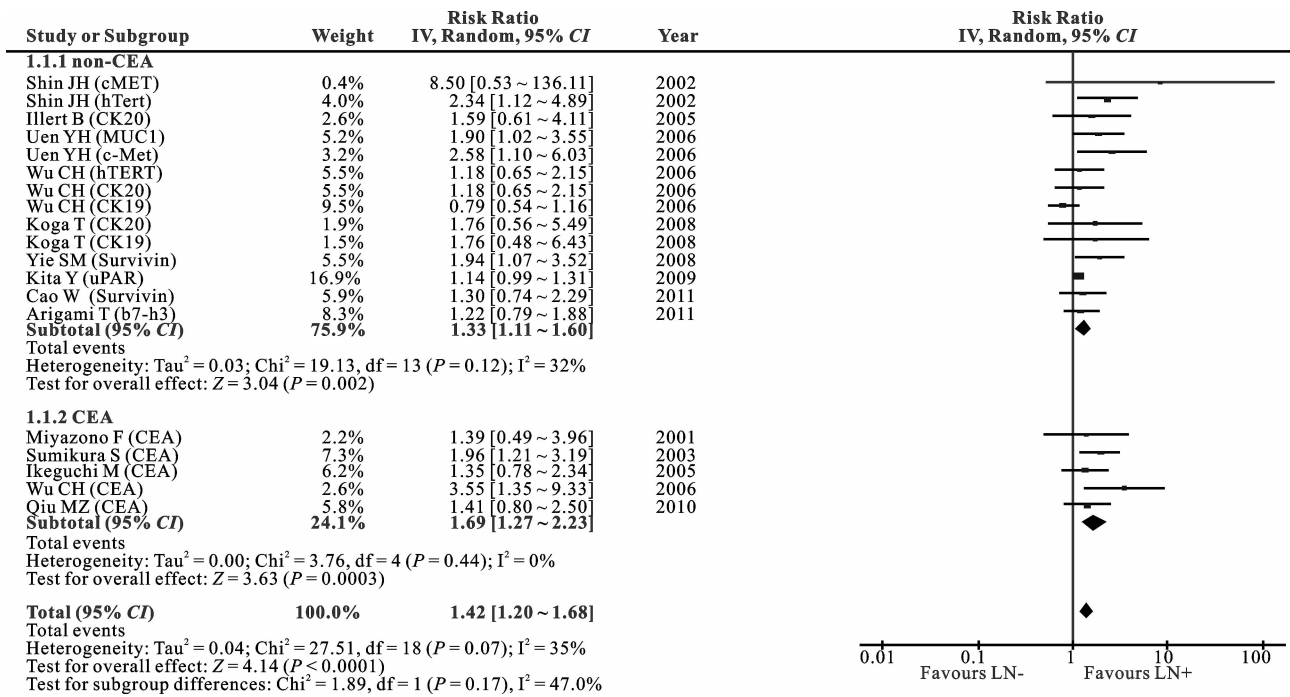


图 2 CTCs 和淋巴结转移的相关性

Figure 2 Forest plot of summary estimates of RR for lymph node metastasis (LN+ vs. LN-) with circulating tumor cells detection

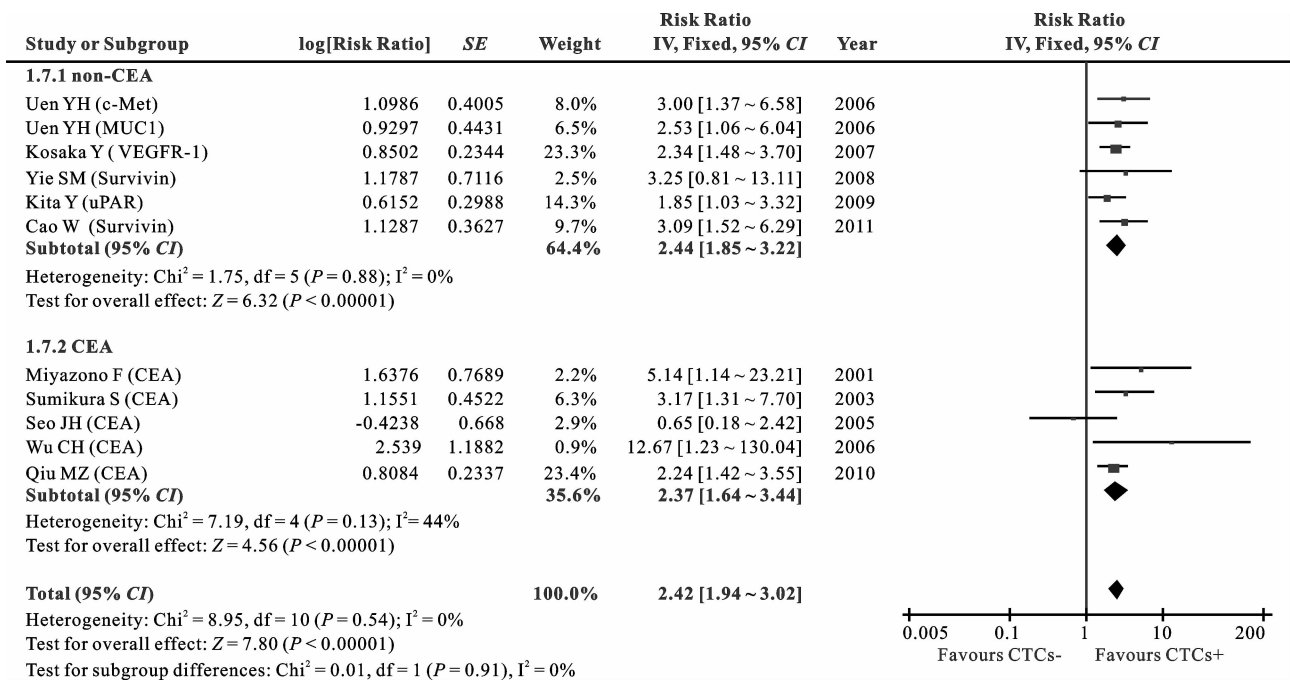


图 3 CTCs 与术后无病生存的相关性

Figure 3 Forest plot of summary estimates of RR for recurrence with circulating tumor cells detection (CTCs+ vs. CTCs-)

## 2.6 发表偏倚和敏感度分析

对研究 CTCs 与肿瘤分期以及术后无病生存相关性的两组文献分别进行发表偏倚的评价,以 RR 为横坐标,RR 的标准误为纵坐标做漏斗图,可见两图形的对称性较好,见图 5、6。Egger's 检验的 P 值分别为 0.578 和 0.298,说明合并分析的结果受发

表偏倚的影响较小。对研究 CTCs 与胃癌淋巴结转移和术后总体生存相关性的文献进行发表偏倚的评价,漏斗图显示散点分布不对称,Egger's 检验的 P 值分别为 0.001 和 0.011,提示可能存在发表偏倚或质量低下,其原因可能与纳入的研究多数为小样本和灰色文献无法纳入有关,故其分析结果仅供参

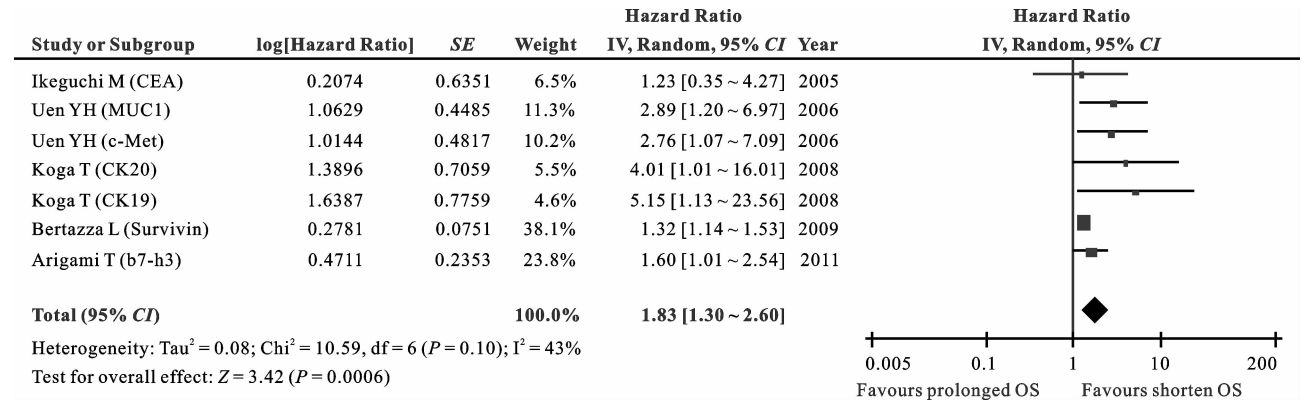


图 4 CTCs 和胃癌患者术后总体生存的相关性

Figure 4 Forest plot of summary estimates of Hazard Ratio (HR) for overall survival with circulating tumor cells detection

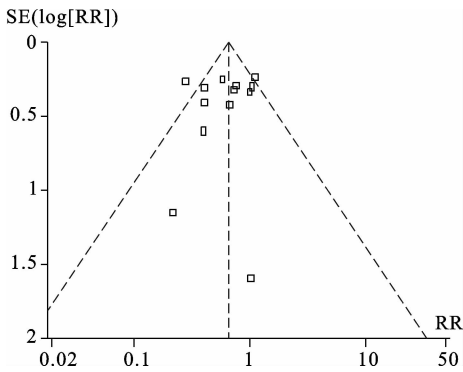


图 5 CTCs 和胃癌分期的相关性

Figure 5 Funnel plot of TNM stage with circulating tumor cells

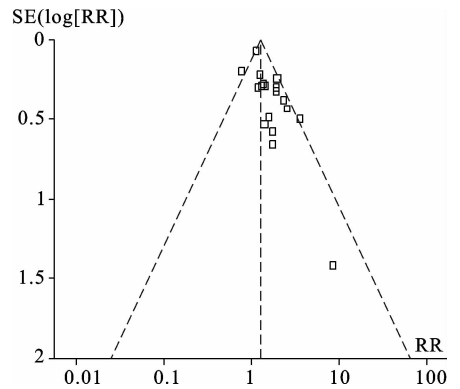


图 7 CTCs 和胃癌淋巴结转移的相关性

Figure 7 Funnel plot of CTCs and lymphnode metastasis

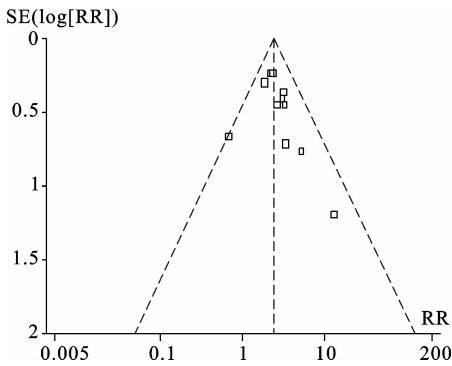


图 6 CTCs 和术后复发或转移的相关性

Figure 6 Funnel plot of recurrence with circulating tumor cells

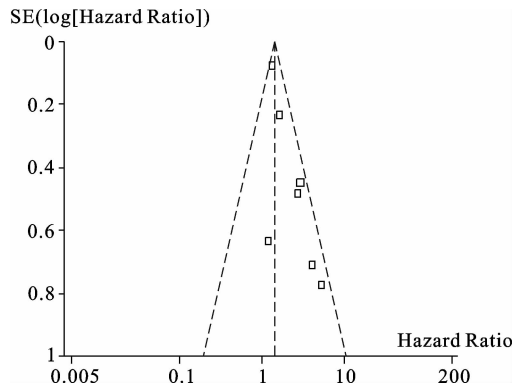


图 8 CTCs 和术后总体生存的相关性

Figure 8 Funnel plots of the CTCs and postoperative overall survival

考,见图 7、8。

对研究 CTCs 与肿瘤分期以及术后无病生存相关性的两组文献分别进行敏感度分析,将每个研究逐一剔除后再进行合并,得出的 RR 和可信区间未见明显改变,说明合并分析结果的稳定性较好。

### 3 讨论

循环癌细胞(CTCs)是周围血中数量稀少的恶性肿瘤细胞,它们来源于原发肿瘤或转移瘤。虽然这些血行播散的癌细胞未必会形成转移灶,但 CTCs 的存在却是发生远处转移的必经步骤<sup>[26]</sup>。Bidard 等<sup>[27]</sup>发现每 7.5 ml 血中有一个癌细胞就可

以增加远处转移的风险,表明 CTCs 的转移能力是比较强的。因此,通过对 CTCs 的检测可以为临床提供重要的预后信息,对确定辅助治疗方案或术后监测有很大帮助<sup>[2]</sup>。但 CTCs 是血液中一类稀有的细胞,如何将其从大量的血细胞背景中( $10^9$ /ml)辨别出来是 CTCs 检测的关键,也是多年来限制该项技术运用于临床的主要因素。随着现代肿瘤生物学研究的进展,尤其是检测技术的进步,CTCs 已成为肿瘤基础和临床研究的一个热点。目前用于 CTCs 检测的方法较多,包括免疫细胞化学方法(ICC)、免疫磁珠分离技术(IMS)、流式细胞技术(FCM)、多聚酶链反应(PCR)和逆转录多聚酶链反应(RT-PCR),其中应用最广泛的是结合了 IMS 及 ICC 法的 CellSearch 系统和 RT-PCR 技术。CellSearch 系统已被美国 FDA 批准用于转移性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌患者的预后判断和治疗监测,该检测方法可保留肿瘤细胞的完整结构,特异性高,但敏感度相对较低,当癌细胞不表达几种特定抗原时容易出现假阴性,而且这一检测系统价格昂贵。适时定量 RT-PCR 是目前检测 CTCs 最敏感的方法,可重复性好,但该方法需要检测细胞的 mRNA,故不能保留肿瘤细胞的完整结构,而且特异性相对较低<sup>[28]</sup>。由于对 CTCs 检测的临床研究费用高昂,目前尚缺乏上述几种检测方法的对照研究。

本研究纳入的 18 篇文献全部运用 RT-PCR 或适时定量 RT-PCR 技术检测 CTCs,结果显示Ⅲ期胃癌患者的 CTCs 阳性率高于 I~II 期患者,而且术前 CTCs 阳性的患者发生远处转移的风险高于阴性患者,差异有统计学意义。这一研究结果说明术前 CTCs 检测对胃癌患者的预后判断有一定价值。在对 I 期和 II 期胃癌患者 CTCs 阳性率进行比较时可以看出,随着肿瘤分期的增高,外周血 CTCs 标志物阳性率也升高。但比较 II 期和 III 期患者 CTCs 阳性率时发现,虽然 III 期患者阳性率(56.6%)高于 II 期患者(48.5%),但两者差异无统计学意义。这可能与 II 期(134 例)和 III 期(212 例)患者样本量较少有关,但需要进一步研究证实。虽然目前没有证据表明 CTCs 检测可以用于术前分期,但结合了 CTCs 的术前检查可以为临床提供更多的预后信息,从而帮助制定更具个体化的治疗方案。

理论上,术后 CTCs 状态和肿瘤复发、转移的相关性更强,因为术后 CTC 的检测结果包含了术前 CTCs 的基线情况,同时也包括了手术操作对 CTCs 的影响。但目前缺乏有力证据说明术后短期内 CTCs 数量升高和患者预后相关。在本研究收集的

文献中,仅 Ikeguchi 等<sup>[14]</sup>的研究比较了术后 2 天内 CTCs 阳性和患者预后的关系,结果显示术后短期内 CTCs 阳性患者的复发率低于阴性患者。可见,对于 CTCs 的临床研究,标本采集时间也是一个重要的影响因素。但由于 Meta 分析本身的局限性,即难以获得每篇原始文献中血标本采集的具体时间,所以未能对术后 CTCs 变化和预后的关系做出综合评价。由此可见,未来对胃癌 CTCs 和预后相关性的研究需要明确最佳的标本采集时间和采集次数,以便得出更加全面和准确的结论。

另外,本研究虽然规定了血标本采集的部位和时间,在一定程度上减少了异质性来源,但仍存在一定的异质性,如本研究报道的 18 篇文献中报道的 CTCs 阳性率的差异就很大(9.6%~98.6%)。这可能和各原始研究采用的检测方法不同、使用的 CTCs 标志物不同以及阳性判断标准的差异有关。由于目前还没有建立一种标准的循环癌细胞富集方法和实验室操作技术,这些问题的解决还需要通过一个多中心的前瞻性研究才能明确。

总之,现有的证据表明术前 CTCs 检测对判断胃癌患者的预后有一定帮助,而且 CTCs 和胃癌 TNM 分期之间有较强的相关性。而且 CTCs 检测技术还具有标本易获取、可重复性强以及患者容易接受的优点。这些都使该项技术具有很好的临床应用前景。但目前还需要更多前瞻性的研究来明确最佳的采血时间、检测方法和 CTCs 标志物以减少研究间的异质性。相信随着 CTCs 生物学研究的不断深入,能全面揭示 CTCs 的分子标志,并确定具有何种特征的 CTCs 可以形成转移,同时这样的研究将有助于直接检测有预后影响价值的 CTCs 并设计出更有效的抗癌药物。

#### 参考文献:

- [1] Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(9):398-406.
- [2] Dotan E, Cohen SJ, Alpaugh KR, et al. Circulating tumor cells: evolving evidence and future challenges [J]. *Oncologist*, 2009, 14(11):1070-82.
- [3] Zhao S, Liu Y, Zhang Q, et al. The prognostic role of circulating tumor cells (CTCs) detected by RT-PCR in breast cancer: a meta-analysis of published literature [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):809-16.
- [4] Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5):1714-26.

- [5] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-12.
- [6] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. Stat Med, 1998, 17(24): 2815-34.
- [7] Majima T, Ichikura T, Takayama E, et al. Detecting circulating cancer cells using reverse transcriptase-polymerase chain reaction for cytokeratin mRNA in peripheral blood from patients with gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2000, 30(11): 499-503.
- [8] Nishida S, Kitamura K, Ichikawa D, et al. Molecular detection of disseminated cancer cells in the peripheral blood of patients with gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2000, 20(3B): 2155-9.
- [9] Miyazono F, Natsugoe S, Takao S, et al. Surgical maneuvers enhance molecular detection of circulating tumor cells during gastric cancer surgery[J]. Ann Surg, 2001, 233(2): 189-94.
- [10] Shin JH, Chung J, Kim HO, et al. Detection of cancer cells in peripheral blood of stomach cancer patients using RT-PCR amplification of tumour-specific mRNAs[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(Suppl 2): 137-44.
- [11] Sumikura S, Ishigami S, Natsugoe S, et al. Disseminated cancer cells in the blood and expression of sialylated antigen in gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2003, 200(1): 77-83.
- [12] Seo JH, Choi CW, Kim BS, et al. Follow-up study of peripheral blood carcinoembryonic antigen mRNA using reverse transcription-polymerase chain reaction as an early marker of clinical recurrence in patients with curatively resected gastric cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2005, 28(1): 24-9.
- [13] Illert B, Fein M, Otto C, et al. Disseminated tumor cells in the blood of patients with gastric cancer are an independent predictive marker of poor prognosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(7): 843-9.
- [14] Ikeguchi M, Kaibara N. Detection of circulating cancer cells after a gastrectomy for gastric cancer[J]. Surg Today, 2005, 35(6): 436-41.
- [15] Wu CH, Lin SR, Hsieh JS, et al. Molecular detection of disseminated tumor cells in the peripheral blood of patients with gastric cancer: evaluation of their prognostic significance[J]. Dis Markers, 2006, 22(3): 103-9.
- [16] Uen YH, Lin SR, Wu CH, et al. Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2006, 367(1-2): 55-61.
- [17] Kosaka Y, Mimori K, Fukagawa T, et al. Identification of the high-risk group for metastasis of gastric cancer cases by vascular endothelial growth factor receptor-1 overexpression in peripheral blood[J]. Br J Cancer, 2007, 96(11): 1723-8.
- [18] Koga T, Tokunaga E, Sumiyoshi Y, et al. Detection of circulating gastric cancer cells in peripheral blood using real time quantitative RT-PCR[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(84): 1131-5.
- [19] Yie SM, Lou B, Ye SR, et al. Detection of surviving-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): 3073-82.
- [20] Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, et al. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival[J]. J Transl Med, 2009, 7: 111.
- [21] Kita Y, Fukagawa T, Mimori K, et al. Expression of uPAR mRNA in peripheral blood is a favourite marker for metastasis in gastric cancer cases[J]. Br J Cancer, 2009, 100(1): 153-9.
- [22] Qiu MZ, Li ZH, Zhou ZW, et al. Detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA in blood using quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction to predict recurrence of gastric adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2010, 8: 107.
- [23] Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, et al. B7-H3 expression in gastric cancer: a novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells[J]. Cancer Sci, 2011, 102(5): 1019-24.
- [24] Cao W, Yang W, Li H, et al. Using detection of surviving-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2011, 103(2): 110-5.
- [25] Kutun S, Celik A, Cem Kockar M, et al. Expression of CK-19 and CEA mRNA in peripheral blood of gastric cancer patients[J]. Exp Oncol, 2010, 32(4): 263-8.
- [26] Mocellin S, Keilholz U, Rossi CR, et al. Circulating tumor cells: the 'leukemic phase' of solid cancers[J]. Trends Mol Med, 2006, 12(3): 130-9.
- [27] Bidard FC, Mathiot C, Delaloge S, et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(4): 729-33.
- [28] Van der Auwera I, Peeters D, Benoy IH, et al. Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the CellSearch System, the AdnaTest and CK-19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(2): 276-84.

[编辑:黄园玲;校对:杨卉]