

循环肿瘤细胞检测在消化系统恶性肿瘤中应用的研究进展

陈宗友¹, 王皓¹, 陈大维³, 刘一雄^{2*}

¹空军军医大学基础医学院学员队四大队, 陕西 西安

²空军军医大学基础医学院病理学教研室, 陕西 西安

³河南科技大学基础医学院与法医学院, 河南 洛阳

收稿日期: 2023年4月13日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月21日

摘要

近年来, 随着液体活检技术不断发展, 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)检测技术取得巨大的进展, CTCs检测在消化系统肿瘤的早期诊断、预后检测, 治疗效果评估等应用上的研究不断深入, 因其微创、便捷的优点有望成为新的肿瘤检测技术。本文回顾了CTCs检测技术在消化系统如: 口腔、胃、肝脏、胰腺、结直肠等部位肿瘤的相关研究, 总结了不同部位肿瘤上应用CTCs检测的特点和临床应用效果。

关键词

循环肿瘤细胞, CTCs, 消化系统

Research Progress of Circulating Tumor Cell Detection in Digestive System Malignancies

Zongyou Chen¹, Hao Wang¹, Dawei Chen³, Yixiong Liu^{2*}

¹Cadet Corps Four Brigade, Basic Medical College, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

³College of Basic Medicine and Forensic Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan

Received: Apr. 13th, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 21st, 2023

*通讯作者。

文章引用: 陈宗友, 王皓, 陈大维, 刘一雄. 循环肿瘤细胞检测在消化系统恶性肿瘤中应用的研究进展[J]. 医学诊断, 2023, 13(2): 132-138. DOI: 10.12677/md.2023.132023

Abstract

In recent years, tremendous progress has been made in the detection of circulating tumor cells (CTCs) with the development of liquid biopsy techniques. Research on the application of CTCs detection in the early diagnosis, prognosis detection and therapeutic effect evaluation of digestive system tumors continues to deepen. Due to its advantages of minimally invasive and convenient, CTCs is expected to become a new tumor detection technology. In this paper, the relevant studies of CTCs detection technology in digestive system organs such as oral cavity, stomach, liver, pancreas, colorectal and other parts of the tumor were reviewed, and the characteristics and clinical application effects of CTCs detection in different parts of the tumor were summarized.

Keywords

Circulating Tumor Cells, CTCs, Digestive System

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CTCs 为肿瘤原发灶或转移灶自发脱落或者因诊疗操作导致落入外周血液循环的肿瘤细胞。CTCs 对肿瘤的早期筛查、预后评估、治疗效果评估和研发新型肿瘤靶向治疗方法重要意义,被认为是一种非侵入性的组织活检替代指标。目前的 CTCs 检测技术主要包括富集、分离、计数等步骤,而外周血中的 CTCs 含量极少,因此富集技术就成了 CTCs 检测的关键环节。CTCs 检测常用基于细胞大小的分离法和免疫磁珠分离法,前者通过过滤装置滤出直径大于 8 微米的肿瘤细胞,后者利用上皮细胞表达的上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)进行富集和分离,其中 CellSeach 系统是目前 FDA 批准的 CTCs 检测技术,被认为是检测 CTCs 的金标准[1]。

2. CTCs 检测与口腔颌面部鳞状细胞癌

口腔颌面部鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的侵袭能力较强,且头颈部淋巴循环及血运丰富,因而 OSCC 患者早期比较容易发生淋巴结转移,部分患者发生血行转移。虽然 OSCC 相对容易发现,但仍有较多 OSCC 病例直至发展到中晚期才诊断出来,以致错失最佳治疗时间。因此,寻找可靠的检测指标对 OSCC 的临床诊治十分重要。

CTCs 根据上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的状态可分为上皮型 CTCs (epithelial CTCs, e-CTCs)、混合型 CTCs (epithelial-mesenchymal-mixed CTCs, mix-CTCs)以及间质型 CTCs (mesenchymal CTCs, m-CTCs)。一项 OSCC 的研究证明, e-CTCs 的数值与淋巴结有无转移($r^2 = 0.278, P < 0.05$)相关,和 TNM 分期($r^2 = 0.278, P < 0.05$)具有相关性,同时, CTCs 总体数值与患者术后是否发生复发或转移($r^2 = 0.252, P < 0.05$)也具有相关性[2]。

CTCs 阳性的患者发生淋巴结转移的概率明显高于 CTCs 阴性患者; CTCs 计数与 T 分级相关, T3/4 患者的 CTCs 数目明显多于 T1/2 患者。同时, CTCs 计数与 OSCC 的 TNM 分期相关,晚期(III/IV 期)患者的 CTCs 计数明显高于早期(I/II 期)患者。CTCs 阳性的患者复发率较高。另一项 OSCC 的研究同样表

明[3], 外周血的 CTCs 计数与肿瘤分化程度、T 分期、淋巴结转移以及肿瘤是否发生周围组织浸润等指标具有相关性($P < 0.05$); 应用 CTCs 对 OSCC 诊断和淋巴结转移判断的 AUC 值分别为 0.925 和 0.679, 检验能效性具有统计学意义。这表明 CTCs 对 OSCC 的早期筛查、辅助诊断、转移评估和预后评估带来可能, CTCs 检测或可成为较可靠的 OSCC 评价指标。

3. CTCs 检测与胃癌

在我国, 胃癌的发病率和死亡率分别位于所有恶性肿瘤的第 2 位和第 3 位, 全球胃癌年发病率为 13.86%/10 万人, 我国胃癌的发病率 30%/10 万人左右, 远高于世界平均水平[4]。而传统的筛查方法和诊断方法又都有其局限性, 如: 胃癌的诊断金标准——上消化道内镜结合病理活检容易发生胃穿孔和出血等风险; 应用最广泛的胃癌早期检测的肿瘤标志物: 癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、CA724、CA125、CA242、CA50, 胃蛋白酶原和甲胎蛋白(AFP), 但这些传统肿瘤标志物的特异性和敏感度都无法达到预期效果[5]。

3.1. 早期诊断

胃癌的 CTCs 检测作为新的检测手段, 因其检测物容易获取和与较高的特异性和敏感性, 成为当下的突破点之一。甚至当肿瘤为 1 mm 大小时就可以检测到 CTCs, 这是传统生化检测及影像诊断技术难以实现的[6]。

有研究表明, CTCs 阳性率和胃癌的分期、TNM 分期及远处转移明显相关性[4], 也有研究表明 CTCs 阳性率和胃癌的分期、TNM 分期及远处转移无明显相关关系[7]。考虑不同的检测方法和样本量会对检测结果造成影响, 导致统计学结果的差异。但总体而言, 大多研究认为 CTCs 与胃癌的临床分期、浸润的深度、淋巴结转移的情况相关。

3.2. 疗效评估

胃癌患者根治术后血清 CTCs 出现不同程度的减少, 而肿瘤复发时 CTCs 会明显增多, 且这种增多现象会发生在影像学检查显示肿瘤复发之前。同时, CTCs 检测在一定程度上可以预测新辅助化疗对胃癌患者的治疗效果。一项研究发现, 83 例胃癌患者中是否进行新辅助化疗不会影响患者的术后总生存时间, 但对患者进行 CTC 分组后, 45 例 CTC 阳性患者行新辅助化疗后术后总生存时间比未行新辅助化疗者明显延长; 38 例 CTC 阴性患者中是否进行新辅助化疗对术后总生存时间的差异无统计学意义[7]。这提示 CTCs 检测对胃癌患者的病程发展和预后预测有重要临床意义。也有学者表示, 探讨进一步分型的 CTCs 和肿瘤分期之间的关系, 能够更好地发现 CTCs 检测与肿瘤病理表型的规律[4], 这对患者的精准化和个性化治疗有重要意义。

3.3. 预测进展及预后

一项研究的数据表明, 38 例胃癌组织学 HER2 阳性患者中, 术前 CTC-HER2 的检测与组织学中 HER2 阳性的一致性较高 92.11% (35/38)。而组织学 HER2 阴性的 48 例患者中 CTC-HER2 阳性检出率仅为 20.83% (10/48), 与组织学相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) [6]。另一项研究也表明, 54 例 HER2 阴性的原发性肿瘤患者中, 17 例(31.5%)检出 CTCs 阳性; 而 HER2 阳性的 8 例胃癌中 5 例(62.5%) CTC-HER2 阴性[4]。这些数据一方面说明胃癌组织学 HER2 状态与循环肿瘤细胞的 HER2 状态不一致, 另一方面说明组织活检的 HER2 检出率高于 CTCs-HER2 的检出率, 但组织学 HER2 的检测需要在内镜下进行活体组织的获取。显然, 组织学检测虽然检出率高, 但是对患者的 HER2 的连续监测是难以做到的。特别是对于 HER2 阴性患者, 由于 HER2 阳性患者一般预后较差, 且 HER2 状态可能随着疾病或治疗过程的发展而

改变, 在临床治疗过程中对患者进行内镜下胃癌组织获取的多次重复操作是不符合实际的, 这时 CTCs 便于获取和检测的优点对于 HER2 状态的动态监测就显得尤为重要。CTCs-HER2 检测检出率虽然低于组织学 HER2 检测, 但是 CTCs-HER2 检测阳性与组织学 HER2 检测阳性的一致性高, 这在患者 HER2 状态的动态监测上具有重要的临床意义, 能够帮助临床医师调整治疗策略[4]。

4. CTCs 检测与胰腺癌

胰腺癌是一种预后极差的恶性肿瘤, 数据显示, 胰腺癌因早期症状不明显, 早期诊断生物标志物缺乏, 大部分患者确诊的时候已错过了根治性切除治疗的最佳时机, 5 年生存率不足 9%, 同时胰腺癌术后复发转移未能及时发现也是预后不良的主要原因[8]。

4.1. 早期诊断

对胰腺癌进行有效的筛查和早期诊断是十分重要的, 对于直径 < 1 cm 的微小胰腺癌, 术后生存率能够达到 70%~100% [9], 而目前却没有高效、简便、经济的筛查诊断方法。近些年, 随着 CTC 的研究热度逐渐上升, CTCs 检测在胰腺癌的筛查、诊治和预后上的应用被逐渐重视。

一项 meta 分析综合了国内外 19 项研究 693 例胰腺癌患者, 认为 CTCs 检测尚不足以单独作为胰腺癌的诊断标准, 但是可以作为重要的补充检查[10]。有研究联合传统的检测方法和 CTC 检测方法探究两者联合检测的效能。CA199、胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (IGFBP2) 的检测作为胰腺癌传统检测办法, 对胰腺癌的早期筛查诊断具有良好的敏感性和特异性, 但因其对胰腺炎及其他胰腺良性疾病会产生假阳性诊断和基因所致的假阴性诊断, 因此与特异性高的 CTCs 检测进行联合检查能够完善传统检测方法的不足。

在一项样本量为 80 例胰腺癌患者的研究中, CTC、CA199、IGFBP2 单一诊断的灵敏度分别为: 61.25%、76.25%、66.25%; 特异度分别为: 77.77%、66.66%、74.44%; 准确率分别为: 70.00%、71.18%、70.59%; 而三者联合诊断的灵敏度、特异度、准确度分别为: 95.00%、65.55%、79.41% [11]。联合诊断灵敏度能够提升到 95.00% 的水平, 特异度稍下降但与单一项目检测的差距不大, 准确率也有所提高。总体而言, 联合诊断对胰腺癌的诊断效能较高。

同时也有学者指出, 对于胰腺癌患者, 门静脉的 CTCs 检测的评估效果明显高于外周静脉血 CTCs 检测, 29 例患者的门静脉 CTCs 平均计数为 $(282 \pm 50)/7.5$ mL。14 例同时采集门静脉血和外周静脉血的患者平均门静脉 CTCs 计数明显高于外周静脉 $[(237 \pm 78)/7.5$ mL vs. $(21 \pm 7)/7.5$ mL, $P = 0.0102$]。伴肝转移患者门静脉 CTCs 平均计数明显高于无肝转移患者 $[(449 \pm 81)/7.5$ mL vs. $(126 \pm 18)/7.5$ mL, $P = 0.0004$]。门静脉 CTCs 中 CD133+ 细胞比例为 5.9%, 外周静脉 CTCs 中未检测到 CD133+ 细胞。进行门静脉 CTCs 检测有利于提高对癌症患者的检测效能[12]。

4.2. 预测进展及预后

有研究表明, 术前胰腺癌患者肿瘤分期, 分化的程度与 CTCs 阳性有关 ($P < 0.05$); 术后 CTCs 阳性的患者 1 年生存率明显低于 CTCs 阴性的患者 ($\chi^2 = 5.114$, $P = 0.024$), CTCs 阳性的患者 1 年内肿瘤复发率高于 CTCs 阴性的患者 ($\chi^2 = 4.479$, $P = 0.034$) [13]。这和既往的研究结果一致。表明 CTCs 检测能够在一定程度上评估胰腺癌患者的生存时间和肿瘤复发转移风险, 可以作为评估胰腺癌预后的潜在指标。

4.3. 新型治疗方法

对于胰腺癌的治疗, 针对 CTCs 为肿瘤转移的重要因素的学说, 有学者开发出降低 CTCs 负荷的静脉导管, 导管表面经 EpCAM 抗体修饰, 血流经过时, 利用抗原 - 抗体反应富集 CTCs, 再经近红外光杀灭,

以预防胰腺癌的复发和转移[14]。

5. CTCs 检测与肝癌

原发性肝癌是我国目前常见的恶性肿瘤之一，致死率位于第 2 位，其中最常见的是肝细胞肝癌。由于其早期症状不明显，恶性程度高，侵袭、浸润和转移的能力强，以致大部分肝癌患者确诊时已经是中晚期，错过了最佳的治疗时间。而目前应用于肝细胞肝癌的检查主要为超声检查、AFP 检测、病理检查等传统检查，因其具有一定的局限性，导致许多患者不能够被及时诊断出来并进行早期干预[15]。

5.1. 早期诊断

相较于传统的影像学检查和普通的血清肿瘤标志物筛查，间质表型循环肿瘤细胞(mesenchymal circulating tumor cell, MCTC)用于肝癌辅助诊断的诊断价值和临床意义更高。一项研究表明[16]，48 例疑似肝癌病例中，35 例病理确诊为肝癌，13 例为肝良性疾病，而 35 例确诊患者中有 29 例为 MCTC 阳性患者，MCTC 检测敏感性为 82.86%，特异性为 84.62%， $AUC = 0.8815$ ， $P < 0.0001$ ；而同样的病例使用 AFP 检测， $AUC = 0.6735$ ， $P = 0.01993$ ；MCTC 联合 AFP 检测， $AUC = 0.8524$ ， $P < 0.0001$ 。可见 MCTC 检测对肝癌患者的早期临床诊断效果更好。

对于肝癌患者的 CTCs 检测，由于常用的 CellSearch 系统的基本原理是根据 EpCAM 抗体捕获上皮表型 CTC，虽然肝细胞肝癌同属于上皮性细胞，但是肝细胞肝癌中仅有约 35% 表达 EpCAM，造成肝细胞肝癌 CTCs 检测的检出率仅有 30.5%。而利用细胞表面波形蛋白(cell surface vimentin, CSV)抗体捕获外周血 MCTC 的 CytoSorterRCTC 检测系统，检出率却能够高达 82.86% [16]。相较以往的富集技术，利用 CSV 捕获肝癌 CTCs 具有更高的敏感性和特异性，能够大幅提高检出率。

5.2. 预测进展及预后

有研究表明[17]，术前 AFP 水平与患者外周血 CTCs 数量呈正相关($P < 0.0001$)，且肝癌患者在治疗前后 CTCs 有统计学差异($P < 0.05$)。提示治疗后患者外周血中 CTCs 减少，肿瘤复发和转移的风险降低，且证明 CTCs 检测用于肝癌患者的预后评估具有一定临床价值。

肝细胞肝癌的肝癌分级、肿瘤分化程度、AFP 水平与患者 CTCs 的水平有较强的相关性[18]，同时 CTCs 计数与肿瘤转移或复发率、生存时间具有显著关系[15]，但是 CTCs 检测单独用于肝癌患者的可靠性仍需要进一步验证，联合运用 CTCs 检测和其他传统检测方法能够更好地提高 CTCs 检测的临床应用价值。

6. CTCs 检测与结直肠癌

近年来，结直肠癌(CRC)的发病率和死亡率不断攀升，已成为威胁我国国民健康的第三大肿瘤[19]。对于 II、III 期结直肠癌患者，手术切除仍是其首要治疗手段，而结直肠癌术后早期复发转移的患者往往发病隐匿，传统的结直肠癌检测方法因其局限性而不能很好地达到预防预警的作用——影像学检查对病灶的大小有一定要求，不能很好地发现潜在转移灶，结果存在滞后性；电子结肠镜联合结肠组织活检属于有创检查，难以实现常规检查；血清肿瘤学标志物准确性不高。而 CTCs 检测仅获取外周血即可对结直肠癌进行早期诊断、连续监控肿瘤发展情况、预后判断和疗效评估等临床实践[20]。

目前 CTCs 在结直肠癌中的应用比较成熟，国内外有大量的研究证明，CTCs 的计数与肿瘤的分期分级、肝转移、淋巴结转移数目、肿瘤生物学标记物、KRAS 基因突变等临床病理特点显著相关[21] [22]，其中不乏右大样本量的研究。

2018 年国内有专家共识发表[23]，认可 CTCs 检测在结直肠癌中的临床应用价值：对于结直肠癌的

早期筛查, CRC 癌前病变的敏感性为 76.6%, 与结肠镜的筛查效果(76%~94%)接近; 而对于 CRC 的敏感性则高达 86.9%, 使用 CTCs 检测作为早期筛查的方法是合理的; 对于结直肠癌的预后判断, 无论哪种检测方法, 只要外周血中检测到 CTCs 即提示结直肠癌预后不良; 对于结直肠癌的疗效预测, CTCs 水平的动态监测有助于医师了解患者的治疗效果, 若经过治疗后 CTCs 数量下降, 则表明治疗有效; 同时对 CTCs 的动态监测也有助于判断肿瘤的复发和潜在转移。

7. 结语

CTCs 检测目前尚未大规模应用于临床, 但部分肿瘤检测中应用 CTCs 已得到专家认可。随着 CTCs 检测技术的发展, 若 CTCs 检测技术的尚待优化的问题能够得到解决, 相信 CTCs 检测技术能够得到更广泛的应用, 如: 压缩成本降低高昂的检测费用、进一步提高敏感性和特异性。CTCs 与肿瘤的复发、转移、疗效评估等关系需要进一步的大样本的研究以获得更可靠的结果, 从而促进 CTCs 检测技术在临床肿瘤诊疗中的应用。

参考文献

- [1] 沈素雅, 黄建钊, 李小怀. 循环肿瘤细胞富集技术研究进展[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 91-96.
- [2] 李杨, 李雯, 陈苗, 李帅泽, 乔彬. 口腔鳞状细胞癌患者循环肿瘤细胞上皮-间充质转化状态的研究[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(1): 34-38. <https://doi.org/10.13701/j.cnki.kqyxyj.2022.01.008>
- [3] 甘建国, 高攀, 王晓毅. 循环肿瘤细胞与口腔鳞状细胞癌相关性的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2021, 48(2): 205-212.
- [4] 王刘星, 杨弘鑫, 戴礼, 陈太春, 梁百闯, 王黔. 循环肿瘤细胞与胃癌患者临床病理特征及预后相关性分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(3): 326-332.
- [5] 蒋婷, 王平, 黄新恩. 液体活检在胃癌诊疗中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(5): 22-25.
- [6] 杜日昌, 李宇芳, 杨莎莎, 王林辉, 李静, 邱俊勇, 黄俊仙. 胃癌患者循环肿瘤细胞 HER2 的动态检测及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1266-1270.
- [7] 胡孔旺, 王宜文, 陆明, 李龙龙, 吴清发, 李昊. 循环肿瘤细胞检测在胃癌新辅助化疗决策中的应用[J]. 肿瘤, 2018, 38(12): 1130-1136+1154.
- [8] 杨笑盈, 秦骋, 赵邦博, 李天浩, 曹洪滔, 王维斌. 胰腺癌循环肿瘤细胞检测技术及临床应用前景[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 768-773.
- [9] 曾恒, 胡尊琪, 冯丹. 循环肿瘤细胞在胰腺癌诊疗中的研究进展[J]. 武警医学, 2021, 32(8): 729-732. <https://doi.org/10.14010/j.cnki.wjyx.2021.08.023>
- [10] 吴斌, 陈敏捷, 陈飞, 吴绍汉, 王晓光, 钟征翔. 循环肿瘤细胞对胰腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(3): 271-280.
- [11] 卢熹微, 刘娇, 曹军丽. CTC 检测联合 CA199、IGFBP2 检测对胰腺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(8): 1141-1144.
- [12] 陈颐, 刘霄宇, 颜志平, 程洁敏, 龚高全, 刘凌晓, 李国平, 李长煜, 周国锋, 余天柱, 王小林. 晚期胰腺癌患者门静脉血循环肿瘤细胞检测的临床应用价值[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(5): 689-695+702.
- [13] 刘娇, 卢熹微, 曹军丽, 郑磊, 徐红梅. 外周血循环肿瘤细胞检测与胰腺癌化疗反应及肿瘤复发转移的关系[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1356-1360.
- [14] Wang, D., Ge, C., Liang, W., et al. (2020) *In Vivo* Enrichment and Elimination of Circulating Tumor Cells by Using a Black Phosphorus and Antibody Functionalized Intravenous Catheter. *Advanced Science*, 7, Article ID: 2000940. <https://doi.org/10.1002/advs.202000940>
- [15] 崔凯, 宁大为, 李胜, 李浩, 马莹. 肝癌循环肿瘤细胞检测与临床应用现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1361-1366. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2022.18.10>
- [16] 方法状, 陆晓珑, 方建明, 陈献琦, 刘艳省, 张家敏. 间质表型循环肿瘤细胞检测在肝癌临床应用价值[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(5): 443-446+456.

-
- [17] 曾健滢, 周序珑, 杨惠霏, 陈继冰, 牛立志. 循环肿瘤细胞检测对 IRE 联合微球栓塞治疗肝癌的预后评估价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4): 619-622.
- [18] 吕应浩. 循环肿瘤细胞作为肝细胞癌潜在标志物的诊断效果分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021. <https://doi.org/10.27466/d.cnki.gzzdu.2021.002680>
- [19] 车凯军, 查国华, 龙剑. 循环肿瘤细胞在晚期结直肠癌化疗疗效评价的价值探讨[J]. 江西医药, 2021, 56(8): 1147-1149.
- [20] 凌静, 李琦. 循环肿瘤细胞检测在结直肠癌中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2018, 24(17): 3371-3376.
- [21] Zhao, R., Cai, Z., Li, S., *et al.* (2017) Expression and Clinical Relevance of Epithelial and Mesenchymal Markers in Circulating Tumor Cells from Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **8**, 9293-9302. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14065>
- [22] Wen-Sy, T., Nimgaokar, A., Oscar, S., *et al.* (2018) Prospective Clinical Study of Circulating Tumor Cells for Colorectal Cancer Screening. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 556 p. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556
- [23] 循环肿瘤细胞检测在结直肠癌中的应用专家共识(2018) [J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(1): 74-80. <https://doi.org/10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.01.074>