

循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023 版)

中华医学会肿瘤学分会胃癌学组 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会 中国抗癌协会大肠癌专业委员会 中国抗癌协会胃癌专业委员会 中国抗癌协会消化道息肉及癌前病变专业委员会

通信作者:熊斌,Email: binxiong1961@whu.edu.cn;王锡山,Email: wxshan1208@126.com;王贵英,Email: 13932186739@139.com;王振宁,Email: znwang@cmu.edu.cn;梁寒,Email: tjlianghan@126.com

【摘要】 循环肿瘤细胞(CTC)作为新型的肿瘤标志物,具有无创、动态监测和高准确度等特点,可以提供精确的肿瘤分子特征,帮助了解肿瘤发展过程中的变化。因此,CTC在肿瘤进展的动态监测中具有重要临床价值。为了规范和指导 CTC 检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用,中华医学会肿瘤学分会胃癌学组、中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会、中国抗癌协会胃癌专业委员会、中国抗癌协会消化道息肉及癌前病变专业委员会共同发起并召集国内部分专家,讨论制定了《循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用专家共识(2023 版)》。该共识围绕 CTC 检测在胃肠道肿瘤诊疗中的检测技术和临床应用,包括预后判断、复发转移的监测、疗效监测和辅助诊断等方面,提供了共识意见,以期为临床应用提供指导。

【关键词】 循环肿瘤细胞; 检测; 胃肠道肿瘤; 专家共识

基金项目: 国家高新技术研究发展计划(863 计划)课题(2012AA02A506、2012AA02A502); 国家自然科学基金面上项目(81572874、81872376、82173330); 国家自然科学基金青年基金(81702411、82103463)

Chinese expert consensus on the application of circulating tumor cell detection in the diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms (2023 edition)

Gastric Cancer Group, Oncology Branch, Chinese Medical Association; Colorectal Cancer Professional Committee, Chinese Medical Doctor Association; Colorectal Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Gastric Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Digestive Tract Polyp and Precancerous Lesion Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association
Corresponding authors: Xiong Bin, Email: binxiong1961@whu.edu.cn; Wang Xishan, Email: wxshan1208@126.com; Wang Guiying, Email: 13932186739@139.com; Wang Zhenning, Email: znwang@cmu.edu.cn; Liang Han, Email: tjlianghan@126.com

【Abstract】 Circulating tumor cell (CTC), as a novel tumor marker, has the characteristics of non-invasive, dynamic monitoring and high accuracy, and provides precise molecular characteristics of tumors and helps understand the changes in tumor development. Therefore, CTC has important clinical value in the dynamic monitoring of tumor progression. In order to standardize and guide the application of CTC detection in the diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms, Gastric Cancer Group of Oncology Branch of Chinese Medical Association, Colorectal Cancer Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Colorectal Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Gastric Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230907-00080

收稿日期 2023-09-07 本文编辑 卜建红

引用本文: 中华医学会肿瘤学分会胃癌学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(11): 1001-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230907-00080.



Association, Digestive Tract Polyp and Precancerous Lesion Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, jointly convened some domestic experts to discuss and formulate the Chinese expert consensus on the application of circulating tumor cell detection in the diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms (2023 edition). The consensus provides opinions on the detection technology and clinical application of CTC detection in the diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms, including the prediction of tumor prognosis, the monitoring of tumor recurrence and metastasis, the evaluation of treatment response, and the additional diagnostic value, providing guidance for clinical application.

【Key words】 Circulating tumor cell; Detection; Gastrointestinal neoplasms; Expert consensus

Fund programs: Subject of National High-tech Research and Development Program (863 Program) (2012AA02A506, 2012AA02A502); General Program of National Natural Science Foundation of China (81572874, 81872376, 82173330); Youth Fund of National Natural Science Foundation of China (81702411, 82103463)

胃肠道恶性肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一,我国胃癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤的第3位;结肠直肠癌的发病率居第2位,死亡率居第5位^[1]。复发和转移是导致患者死亡的首要原因,接受根治性手术的胃肠道恶性肿瘤患者仍有5%~55%的概率在5年内出现复发转移^[2-4]。因此,如何有效监测疾病进展并准确判断预后,是胃肠道恶性肿瘤诊治难点。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)作为液体活检的主要代表,早在1869年就被发现存在于肿瘤患者的血液中,是肿瘤转移的重要原因^[5-6]。CTC作为实体肿瘤脱落进入血液的游离癌细胞,携带有肿瘤细胞完整的基因组信息,更具有完整的肿瘤细胞形态及细胞膜标记。相较传统组织学活检,CTC具有创伤小和可重复检测等优势,可提供关于胃肠道恶性肿瘤患者疾病状态的实时信息。2019年,中国研究型医院学会微创外科学专业委员会发表了《循环肿瘤细胞检测在结肠直肠癌中的应用专家共识》^[7];2022年,《中华医学会胃癌临床诊疗指南2021版》首次将CTC纳入胃癌检查推荐^[8]。这表明,业内专家对CTC临床价值的认可度越来越高。为了在胃肠道肿瘤的诊疗中规范CTC检测的临床应用,中华医学会肿瘤学分会胃癌学组、中国医师协会结肠直肠癌专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会、中国抗癌协会胃癌专业委员会、中国抗癌协会消化道息肉及癌前病变专业委员会共同发起并召集国内部分专家,讨论制定了《循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023版)》,围绕CTC检测在胃肠道肿瘤诊疗中的检测技术和临床应用,包括预后判断、复发转移的监测、疗效监测和辅助诊断撰写了共识意见,以期临床应用提供指导。

本共识依据循证医学证据质量和推荐强度,按照推荐意见分级的评估、制定及评价(Grade of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)^[9]对证据质量和推荐意见进行分级,证据质量等级分为“A、B、C、D”4级,推荐强度为“强推荐”和“弱推荐”。

表1 推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)证据质量描述^[9]

分级	具体描述
证据质量分级	
高级证据(A)	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中级证据(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在两者大不相同的可能性
低级证据(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低级证据(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度分级	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐	利弊不确定,或无论质量高低的证据均显示利弊相当

一、循环肿瘤细胞(CTC)与分子残留病灶(MRD)的监测

分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)是指肿瘤经过治疗之后,传统影像学或实验室检测不能发现,但可通过液体活检手段发现的肿瘤微小残留,能更早地提示肿瘤持续存在和疾病进展。MRD检测对象包括CTC和循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等,其临床应用逐步从血液肿瘤延伸至实体肿瘤范畴,目前在乳腺癌和肺癌中的临床应用已达成部分共识。MRD检测可提示早期非小细胞肺癌手术后的复发风险高低,且有助于晚期肺

癌的预后判断^[10];早期乳腺癌 CTC 计数 ≥ 1 个/7.5 ml 血液,即代表有 MRD 的存在、或提示较差的预后^[11]。在实际临床应用中,基于少量 CTC 和 ctDNA 检测可在各种恶性肿瘤中进行 MRD 监测,两者联合检测可有效提升 MRD 检测灵敏度^[12]。

推荐意见 1:CTC 可作为 MRD 的检测指标,对肿瘤残留微病灶进行监测,CTC 和 ctDNA 联合检测,可有效提高 MRD 检测灵敏度。(证据等级:B,推荐级别:强)

二、CTC 检测技术

CTC 在血液中有多种存在形式,包括不同的分子分型(上皮型 E-CTC、间质型 M-CTC 和混合型 CTC)和细胞分型[单个 CTC、循环肿瘤微栓(circulating tumor microemboli, CTM)和 CTC-WBC 簇],CTC 的稀有性和高度异质性是 CTC 分离富集需要克服的技术难题^[13]。CTC 与血液中其他细胞有显著差异,包括其物理特性、免疫学特性和基因表达等方面,这些构成了 CTC 分离富集的理论基础^[14]。

1. 物理学捕获方法^[15]:该方法利用 CTC 和正常血液细胞在大小、形态和流体力学等物理学差异进行 CTC 的分离,根据肿瘤细胞特有的核型特征进行 CTC 鉴定,其优势是能保证 CTC 形态完好,可以兼容下游各种细胞分析和鉴定技术。其中 ISET 系统和 CTC-BIOPSY 系统是纳米微孔膜滤过装置,根据细胞大小的差异通过滤孔分离 CTC^[16]。Clearcell FX 系统和 Parsortix 系统采用微流控技术,结合细胞大小及其形变能力,对 CTC 进行分离和富集。OncoQuick 系统利用 CTC 与白细胞的密度差异进行分离,密度梯度离心后白细胞经过多孔滤膜去除,CTC 被富集于介质层中可洗脱获得。

2. 免疫学捕获方法:大部分 CTC 表达 CK 和 EpCAM 等上皮细胞标记,因此,可通过这些特异标志物进行免疫识别,在此核心原理的基础上结合纳米、微流和磁珠等技术,实现 CTC 的阳性或阴性分离。CellSearch 系统和 CTC-Chip 分别利用磁珠法和微流控芯片进行阳性分离,表面标记均为 EpCAM,两种方法捕获的 CTC 纯度较高,但是会遗漏部分上皮间质转化或 EpCAM 缺失表达亚型。阴性分离通常是直接靶向白细胞表面的特异性抗原(如 CD45),优先去除血液中的白细胞从而实现 CTC 的富集,这类方法操作步骤较多,富集的 CTC 纯度偏低^[17]。

推荐意见 2:CTC 检测技术主要包括依赖特定标志物的生物学特性分离和不依赖于特定标志物的物理特性分离两大类。不同的分离富集技术各有优缺点,实验室应综合考虑技术特点和下游应用目的,选择合适的方法并建立完善的质量管理体系。(证据等级:B,推荐级别:强)

三、CTC 的临床应用

(一)肿瘤预后的判断

1. 胃癌:CTC 和 CTM 作为预测肿瘤预后的潜在生物标志物,与疾病进展和患者预后显著相关。CTC 和 CTM 是胃癌患者无进展生存(progression-free survival, PFS)和总体生存(overall survival, OS)的独立预测因子^[18-19]。CTC 阳性与无病生存(disease-free survival, DFS)也显著相关,CTC 阳性患者的疾病控制率(disease control rate, DCR)更低^[20]。中性粒细胞 CTM 相比单纯 CTC 具有更差的预后^[21]。

2. 结直肠癌:结直肠癌 CTC 阳性与淋巴或静脉浸润及肿瘤浸润深度、淋巴结转移和肿瘤 TNM 分期等因素相关^[22-25]。基线和化疗期间 CTC 阳性患者 PFS 和 OS 均更短^[23,26-28]。CTC 细胞分型和分子分型对结直肠癌患者预后具有预测作用,CTM 阳性比单纯 CTC 阳性患者的生存率更低($P=0.0228$),检出间质型 CTC 或 CTM 的患者比检出上皮型 CTC 的患者 PFS(6 个月比 11 个月)和 OS(11 个月比 20 个月)均更短,差异均有统计学意义(分别 $P=0.0314$ 和 $P=0.0147$)^[23]。

推荐意见 3:CTC 状态与临床因素如肿瘤浸润、肿瘤 TNM 分期等呈相关性,胃肠道肿瘤患者 CTC 阳性相比 CTC 阴性患者的预后更差,其中单个 CTC、CTM 和中性粒细胞 CTM 的存在,分别代表依次递增的风险级别。CTC 检测有助于临床判断预后和制定进一步的治疗策略。(证据等级:A,推荐级别:强)

(二)肿瘤复发转移的监测

1. 胃癌:复发和转移是胃癌患者死亡的主要原因,即使接受根治性切除术,仍有 5%~39% 的患者出现复发或转移^[4,29-30]。CTC 与胃癌患者术后 5 年无复发生存率(relapse-free survival, RFS)显著相关($P=0.0034$),CTC ≤ 5 个/7.5 ml 血液的患者相比 CTC >5 个/7.5 ml 血液的患者具有更高的 RFS^[31]。CTC 与多指标联合检测能更好地预测患者的术后复发状况^[32]。

2. 结直肠癌:CTC 检出率和 CTC 计数与结直肠癌进展和远处转移显著相关^[24,33]。相比 CTC 阴性患者,术前和(或)术后 CTC 阳性的结直肠癌患者具有更差的 RFS^[22,34];CTC 分型也与结直肠癌复发相关,术前术后持续间质型 CTC 阳性的患者相比其他 CTC 动态变化具有更差的 RFS($P=0.025$)^[35]。

推荐意见 4:接受根治性手术治疗的胃肠道肿瘤患者,相比于 CTC 阴性患者而言,术前或术后 CTC 阳性提示更高的复发转移风险,需对其进行密切随访管理;建议每 3~6 个月进行一次 CTC 检测。(证据等级:A,推荐级别:强)

(三)早期肿瘤的疗效监测

1. 胃癌:多项研究证实了新辅助和辅助治疗在胃癌中的价值^[36-37]。但由于肿瘤发展的复杂性和异质性,哪些患者可能受益于新辅助治疗,哪些患者接受手术治疗后更适合定期随访或予以辅助治疗,或可能受益于术后多模式治疗,难以精确定^[38-39]。随着 CTC 的研究进展,发现 CTC 对于新辅助治疗和辅助治疗具有较高的评估潜力^[40-41]。胃癌术后接受辅助化疗 6 个周期治疗(XELOX 方案)后出现疾病进展的患者,其间质型 CTC 数量增加,而对辅助治疗有反应的患者其 CTC 计数减少和(或)间质型 CTC 比例下降^[42]。另一项局部晚期胃癌的新辅助治疗研究显示,相比单纯 DOF 方案,DOF 方案联合贝伐单抗能显著提高手术切除率和 R₀ 切除率($P<0.05$),且经新辅助治疗后的患者 CTC 计数明显降低($P=0.0335$)^[43]。

2. 结直肠癌:临床和病理因素对于结直肠癌患者术前和术后治疗方案的选择非常重要,但不能使所有患者由此决策。CTC 可实时监测肿瘤的治疗效果,有助于临床医生制定更全面的治疗策略。Ⅲ期结直肠患者在术后辅助治疗后检测到 CTC 持续阳性相比 CTC 阴性患者,显示出更高的肿瘤复发率、更短的 PFS 和 OS^[44];Ⅱ期结直肠术前 CTC ≥ 4 个/7.5 ml 血液的患者,可明显获益于辅助治疗($P=0.0064$),而 CTC < 4 个/7.5 ml 血液的患者未获益^[34]。CTC 计数与新辅助治疗反应之间存在相关性^[45]。新辅助放疗后 CTC 计数减少,可用于预测局部晚期直肠癌患者的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)和临床完全缓解(clinical complete response, cCR),敏感性为 60.0%,特异性为 71.4%^[46]。新辅助治疗期间,CTC 计数增加的直肠癌患者比 CTC 计数减少者的 DFS(9.11 个月比 33.85 个月, $P=0.00025$)

和 OS(35.57 个月比 47.74 个月, $P=0.0036$)更差^[47]。

推荐意见 5:接受新辅助治疗和术后辅助治疗的胃肠道肿瘤患者,可通过新辅助和辅助治疗前后 CTC 的状态分析来治疗效果。若 CTC 水平明显降低,提示疗效较好;反之提示治疗未达预期,应及时考虑调整治疗方案。CTC 阳性提示更高的疾病进展风险,需对其进行密切随访管理,建议每 2 个治疗周期进行一次 CTC 检测。(证据等级:A,推荐级别:强)

(四)转移性肿瘤的疗效监测

1. 胃癌:胃癌异质性强,患者个体化的差异均会影响治疗疗效,对患者治疗反应进行及时评估非常必要。CTC 和 CTM 的动态变化可即时监测肿瘤患者的治疗疗效,有助于快速识别无效治疗和不良预后。一项 136 例胃癌前瞻性研究显示,患者化疗后 CTC 阳性组(CTC ≥ 3 个/7.5 ml)的客观缓解率(objective response rate, ORR)($P=0.016$)和 DCR($P=0.013$)显著低于 CTC 阴性组(CTC < 3 个/7.5 ml),治疗后 CTC 转阴患者的 PFS 和 OS 改善;反之,CTC 持续阳性或者治疗后 CTC 计数升高的患者,PFS 和 OS 较差^[48]。Yue 等^[49]发现,PD-L1 阳性 CTC 计数的减少可反映胃癌患者对 PD-1 抑制剂的获益应答。

2. 结直肠癌:CTC 可作为转移性结直肠癌的生物标志物,用于动态评估治疗反应,提示疾病进展和临床结局^[50-51]。研究显示,转移性结直肠癌在化疗后,CTC 阳性患者的疾病进展率明显更高^[26]。化疗后 CTC 计数增加 > 5.5 个/7.5 ml,提示患者中位 PFS 更差^[51]。

推荐意见 6:转移性胃肠道肿瘤患者在接受放化疗、靶向或免疫治疗等全身综合治疗过程中,监测 CTC 计数动态变化可及时提示肿瘤进展状态,有效评估治疗疗效。CTC 计数增加说明治疗无效,需要变更治疗方案;若 CTC 计数明显降低,说明治疗有效。对患者动态监测 CTC 计数时,建议在治疗前可先行 1 次 CTC 检测,治疗 1 个周期后再次进行 CTC 检测。(证据等级:A,推荐级别:强)

(五)肿瘤的辅助诊断

1. 胃癌:病理评估有创,影像学存在滞后性,CTC 具有较高的肿瘤特异性,与多种临床因素相关,无创且适合多次检测,可作为肿瘤辅助诊断的补充。CTC 数量与肿瘤浸润、淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期等临床病理参数显著相关,且 CTC 计数与全身免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)存在显著相关性^[52-53];CTC 和 CTM 阳性与肿瘤分化程度、血清癌胚抗原和糖链蛋白 125 显著相关^[18-19]。

2. 结直肠癌:与胃癌相似,结直肠癌 CTC 阳性也与临床病理特征(淋巴或静脉浸润、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、血清癌胚抗原、淋巴计数、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值等)显著相关^[23-24,44]。CTC 计数与结直肠癌分期相关^[25]。CTC 的拷贝数变异分析可能为早期诊断提供新的途径^[54-55]。

推荐意见 7:CTC 联合影像学、病理学和血清肿瘤标志物检查可对胃肠肿瘤患者进行更精准的辅助诊断。随访期间建议每 6~12 个月进行 1 次 CTC 检测,实时监测肿瘤进展风险。(证据等级:B,推荐级别:强)

附:循环肿瘤细胞检测流程

1. 样本采集:外周血采集需由专业医护人员进行,使用 BD Vacutainer K2(EDTA)的 6 ml 抗凝真空采血管采集 5 ml 外周血,上下轻柔混匀 8 次,1 h 内上机检测,若需长途运输,将其竖直保存于 4~8 °C 环境,避免剧烈摇晃,上机前需置于室温复温 20 min。

2. CTC 分离:样本上机处理参照 CTCBIOPSY 系统(武汉友芝友医疗科技股份有限公司)标准上机步骤,样本分离后可用于后续检测。

3. 染色阅片:样本分离完成后用甲醇固定,然后进行瑞氏吉姆萨染液染色,接着将染色完成的样本进行封片。使用普通光学显微镜,通过细胞病理形态阅片来鉴定不同 CTC 细胞类型。

4. CTC 鉴定:CTC 判读鉴定的 6 条标准为:(1)细胞核异型性,非中性粒细胞(杆状或分叶)形态,非单核细胞(马蹄形、肾形和卵圆形)形态;(2)核质比>0.8;(3)细胞直径>15 μm;(4)核深染且着色不均匀;(5)核膜增厚出现凹陷或皱褶,核膜呈锯齿状;(6)细胞核染色质边移或巨大核仁或异常分裂。符合 4 个或 4 个以上评判参数,或满足评判参数(6)外加符合其他 2 个条件,可判读为 CTC。3 个及 3 个以上 CTC 形成的细胞团鉴定为 CTM;3 个及 3 个以上 CTC 形成的细胞团中包含有中性粒细胞则鉴定为中性粒细胞 CTM。临床报告结果包括 CTC 总的数量和 3 种不同 CTC 细胞类型(单个 CTC、CTM 及中性粒细胞 CTM)。见图 1。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

《循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023 版)》编审委员会成员名单

编写组长(按贡献大小排序):熊斌、王锡山、王振宁、王贵英、梁寒、张涛

执笔(按姓氏汉语拼音字母排序):王舒艺、熊斌、杨朝纲

编审委员会成员(按姓氏汉语拼音字母排序):卜建红(中华胃肠外科杂志编辑部)、邓云特(湖北省肿瘤医院)、方文峰(中山大学附属肿瘤医院)、韩方海(中山大学孙逸仙纪念医院)、江波(山西省肿瘤医院)、计勇(中山大学附属佛山医院)、赖仁胜(江苏省中医院)、梁寒(天津医科大学肿瘤医院)、李一荣(武汉大学中南医院)、孟斌(天津医科大学肿瘤医院)、施海(西安大兴医院)、陶凯雄(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、田素芳(武汉大学中南医院)、王贵英(河北医科大学第二医院)、王舒艺(武汉大学中南医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、王征(北京医院)、王振宁(中国医科大学附属第一医院)、武爱文(北京大学肿瘤医院)、熊斌(武汉大学中南医院)、徐焯(复旦大学附属肿瘤医院)、徐智高(武汉大学中南医院)、杨朝纲(武汉大学中南医院)、印明柱(重庆大学附属三峡医院)、余佩武(陆军军医大学西南医院)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院)、张成武(青海大学附属医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、周福祥(武汉大学中南医院)、庄兢(河南省肿瘤医院)

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Osterman E, Hammarström K, Imam I, et al. Recurrence risk after radical colorectal cancer surgery-less than before, but how high is it? [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3308. DOI: 10.3390/cancers12113308.
- [3] Furuke H, Arita T, Kuriu Y, et al. The survival after recurrence of colorectal cancer: a retrospective study focused on time to recurrence after curative resection[J]. Surg Today, 2022, 52(2):239-250. DOI: 10.1007/s00595-021-02336-z.
- [4] Yago A, Haruta S, Ueno M, et al. Correction to: adequate period of surveillance in each stage for curatively resected gastric cancer: analyzing the time and rates of

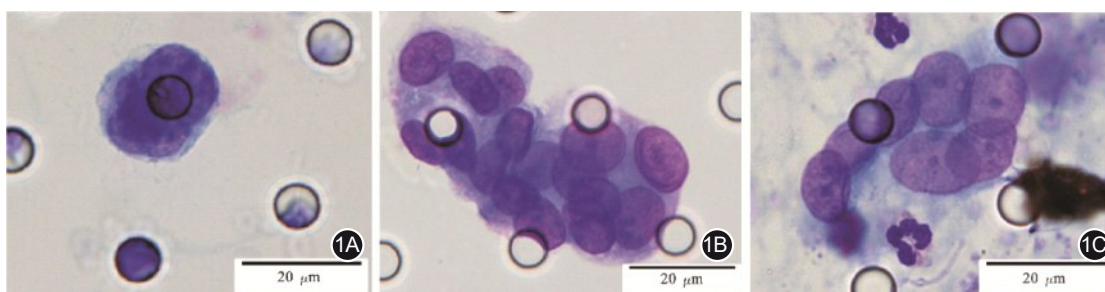


图 1 CTCBIOPSY 系统检测循环肿瘤细胞(CTC)的不同细胞类型(瑞氏染色,×100) 1A.单个 CTC;1B.CTC 微栓(CTM);1C.中性粒细胞 CTM

- recurrence[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 762-763. DOI: 10.1007/s10120-021-01166-9.
- [5] Castro-Giner F, Aceto N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):31. DOI: 10.1186/s13073-020-00728-3.
- [6] Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells[J]. *Cell*, 2009, 139(7): 1315-1326. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
- [7] 中国研究型医院学会微创外科学专业委员会. 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. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.01.074.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197.
- [9] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [10] 吴一龙, 陆舜, 程颖, 等. 非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识[J]. *循证医学*, 2021, 21(3): 129-135. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2021.03.001.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022 版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(4): 346-362. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.04.01.
- [12] Zhao L, Jiang L, Liu Y, et al. Integrated analysis of circulating tumour cells and circulating tumour DNA to detect minimal residual disease in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e793. DOI: 10.1002/ctm2.793.
- [13] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(11): 1008-1020. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210721-00445.
- [14] Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions[J]. *Cancer Lett*, 2007, 253(2): 180-204. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014.
- [15] Yang C, Chen F, Wang S, et al. Circulating tumor cells in gastrointestinal cancers: current status and future perspectives[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1427. DOI: 10.3389/fonc.2019.01427.
- [16] Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends[J]. *Theranostics*, 2013, 3(6): 377-394. DOI: 10.7150/thno.5195.
- [17] Bankó P, Lee SY, Nagygyörgy V, et al. Technologies for circulating tumor cell separation from whole blood[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 48. DOI: 10.1186/s13045-019-0735-4.
- [18] Ning D, Cui K, Liu M, et al. Comparison of cell search and circulating tumor cells (CTC)-biopsy systems in detecting peripheral blood circulating tumor cells in patients with gastric cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e926565. DOI: 10.12659/MSM.926565.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.02.007.
- [20] Li YD, Wu GL, Yang WL, et al. Circulating Tumour Cells (CTCs) as potential biomarkers of clinicopathological and prognostic significance in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis [Preprint](Version 1) (2020-08-07) [2023-09-07]. available at Research Square. DOI: 10.21203/rs.3.rs-50130/v1.
- [21] Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-557. DOI: 10.1038/s41586-019-0915-y.
- [22] Yang C, Shi D, Wang S, et al. Prognostic value of pre- and post-operative circulating tumor cells detection in colorectal cancer patients treated with curative resection: a prospective cohort study based on ISET device[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4135-4144. DOI: 10.2147/CMARS176575.
- [23] Zhang D, Zhao L, Zhou P, et al. Circulating tumor microemboli (CTM) and vimentin+ circulating tumor cells (CTCs) detected by a size-based platform predict worse prognosis in advanced colorectal cancer patients during chemotherapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 6. DOI: 10.1186/s12935-016-0373-7.
- [24] Chen F, Wang S, Fang Y, et al. Feasibility of a novel one-stop ISET device to capture CTCs and its clinical application[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3029-3041. DOI: 10.18632/oncotarget.13823.
- [25] Tsai WS, You JF, Hung HY, et al. Novel circulating tumor cell assay for detection of colorectal adenomas and cancer [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(10): e00088. DOI: 10.14309/ctg.000000000000088.
- [26] Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19): 3213-3221. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8923.
- [27] Tol J, Koopman M, Miller MC, et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1006-1012. DOI: 10.1093/annonc/mdp463.
- [28] Groot Koerkamp B, Rahbari NN, Büchler MW, et al. Circulating tumor cells and prognosis of patients with resectable colorectal liver metastases or widespread metastatic colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2156-2165. DOI: 10.1245/s10434-013-2907-8.
- [29] Shin CH, Lee WY, Hong SW, et al. Characteristics of gastric cancer recurrence five or more years after curative gastrectomy[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(5): 503-510. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.05.05.
- [30] Xu J, Shen L, Shui Y, et al. Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4724-4735. DOI: 10.1002/cam4.3085.
- [31] 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. DOI: 10.3748/wjg.v22.i46.10232.
- [32] Zhang G, Fang X, Liu C, et al. Circulating tumor cell count and serum CEA mRNA level predict postoperative recurrence of digestive tract cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9514-9521.

- [33] Tsai WS, Chen JS, Shao HJ, et al. Circulating tumor cell count correlates with colorectal neoplasm progression and is a prognostic marker for distant metastasis in non-metastatic patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24517. DOI: 10.1038/srep24517.
- [34] Chen L, Zhou W, Ye Z, et al. Predictive value of circulating tumor cells based on subtraction enrichment for recurrence risk in stage II colorectal cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(31): 35389-35399. DOI: 10.1021/acsami.2c08560.
- [35] Shi DD, Yang CG, Han S, et al. Dynamic evaluation of mesenchymal circulating tumor cells in patients with colorectal cancer: clinical associations and prognostic value[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(2): 757-767. DOI: 10.3892/or.2020.7629.
- [36] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315-321. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
- [37] Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials[J]. *Int J Surg*, 2018, 51: 120-127. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.01.008.
- [38] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [39] Fong C, Johnston E, Starling N. Neoadjuvant and adjuvant therapy approaches to gastric cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(9): 1247-1268. DOI: 10.1007/s11864-022-01004-9.
- [40] Matikas A, Kotsakis A, Apostolaki S, et al. Detection of circulating tumour cells before and following adjuvant chemotherapy and long-term prognosis of early breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(11): 1563-1569. DOI: 10.1038/s41416-022-01699-5.
- [41] Chong MH, Zhao Y, Wang J, et al. The dynamic change of circulating tumour cells in patients with operable breast cancer before and after chemotherapy based on a multimarker QPCR platform[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1605-1610. DOI: 10.1038/bjc.2012.157.
- [42] 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. DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13259.
- [43] Ma J, Yao S, Li XS, et al. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1489. DOI: 10.1097/MD.0000000000001489.
- [44] Lu CY, Tsai HL, Uen YH, et al. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining clinical outcome to mFOLFOX chemotherapy in patients with stage III colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 791-797. DOI: 10.1038/bjc.2012.595.
- [45] Sun W, Li G, Wan J, et al. Circulating tumor cells: a promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69507-69517. DOI: 10.18632/oncotarget.10875.
- [46] Liu WY, Zhang W, Tang Y, et al. Metastasis risk stratification and response prediction through dynamic viable circulating tumor cell counts for rectal cancer in a neoadjuvant setting[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(10): 11438-11450. DOI: 10.1002/cam4.5860.
- [47] Silva V, Abdallah EA, Flores B, et al. Molecular and dynamic evaluation of proteins related to resistance to neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy in circulating tumor cells of patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1539. DOI: 10.3390/cells10061539.
- [48] 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. DOI: 10.1038/bjc.2015.417.
- [49] Yue C, Jiang Y, Li P, et al. Dynamic change of PD-L1 expression on circulating tumor cells in advanced solid tumor patients undergoing PD-1 blockade therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1438111. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1438111.
- [50] Netterberg I, Karlsson MO, Terstappen LWMM, et al. Comparing circulating tumor cell counts with dynamic tumor size changes as predictor of overall survival: a quantitative modeling framework[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4892-4900. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2570.
- [51] Silva VSE, Abdallah EA, Brito ABC, et al. Baseline and kinetic circulating tumor cell counts are prognostic factors in a prospective study of metastatic colorectal cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 502. DOI: 10.3390/diagnostics11030502.
- [52] Zheng L, Zou K, Yang C, et al. Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(9): 1125-1132. DOI: 10.1007/s12094-017-1649-7.
- [53] Yang C, Zhang N, Wang S, et al. Wedge-shaped microfluidic chip for circulating tumor cells isolation and its clinical significance in gastric cancer[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 139. DOI: 10.1186/s12967-018-1521-8.
- [54] Gao Y, Ni X, Guo H, et al. Single-cell sequencing deciphers a convergent evolution of copy number alterations from primary to circulating tumor cells[J]. *Genome Res*, 2017, 27(8): 1312-1322. DOI: 10.1101/gr.216788.116.
- [55] Ni X, Zhuo M, Su Z, et al. Reproducible copy number variation patterns among single circulating tumor cells of lung cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(52): 21083-21088. DOI: 10.1073/pnas.1320659110.