

外周血循环肿瘤细胞在晚期肺癌患者的预测及预后价值研究

周小昀¹ 李龙芸^{1#} 郝淮杰² 王树兰² 郭子健¹ 王孟昭¹
张 力¹ 钟 巍¹ 冉 然¹ 张晓彤¹ 徐丽艳³ 林 平^{2#}

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸内科, 北京 100730

² 北京莱尔生物医药科技有限公司, 北京 100005

³ 北京胸科医院, 北京 101149

摘要: 目的 应用免疫磁珠阴性富集技术结合荧光细胞化学染色方法, 检测肺癌患者外周静脉血中循环肿瘤细胞 (CTC) 的敏感性 & 特异性; 分析肺癌患者 CTC 水平与临床疗效的相关性。**方法** 2007年7月~2008年4月在北京协和医院呼吸内科肺癌中心诊断的144例肺癌患者作为研究对象, 并设健康对照组35例、良性肺疾病组28例。采集上述各组静脉血标本, 应用免疫磁珠阴性富集分离及免疫荧光细胞化学染色方法检测静脉血中 CK18⁺/CD45⁻/CTC 计数, 凡≥1判定为阳性。随访上述52例入院化疗患者治疗后 CTC, 与其临床疗效、生存进行相关性分析。**结果** 健康和良性肺疾病组 CTC 检测阳性分别为2例 (5.71%) 及1例 (3.57%), 肺癌组未接受抗肿瘤治疗前 CTC 的阳性率64.5% (93/144)。其中Ⅲ_A、Ⅲ_B 及Ⅳ期分别为32.0%、56.8% 及78.0%。腺癌、鳞癌、小细胞癌 CTC 阳性率分别为66.7%、70% 及62%。52例肺癌患者进行每周期化疗后 CTC 检测, 疗前 CTC 阳性率69.2% (36/52), 3个周期化疗后下降至6.5% (3/46), 显示 CTC 与疗效相关。**结论** 本检测方法简便, 敏感性为72.8%, 特异性为93.1%; CTC 阳性率与疾病分期、吸烟、疗效及转移相关, CTC 水平越高可能提示预后不良。

关键词 肺癌 循环肿瘤细胞 免疫磁珠 细胞角蛋白18 白细胞相关抗原

中图分类号 R734.2 文献标识码 A

Circulating tumor cells as a prognostic and predictive indicator in advanced lung cancer patients

Zhou Xiaoyun¹ Li Longyun^{1#} Hao Huaijie² Wang Shulan² Guo Zijian¹ Wang Mengzhao¹
Zhang Li¹ Zhong Wei¹ Ran Ran¹ Zhang Xiaotong¹ Xu Liyan³ Lin Ping^{2#}

¹ Department of Respiratory Diseases Peking Union Medical College Hospital, PUMC & CAMS, Beijing 100730, China

² Cytel Biosciences Inc, Beijing 100005, China; ³ Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China

Abstract Objective To explore the clinical value of circulating tumor cells (CTCs) in prognosis and in assessing the treatment effectiveness for patients with lung cancer. **Methods** In a prospective, single-center and small sampling study, we tested the levels of CTC was determined at baseline in 144 patients with emerging or recurrent lung cancer and followed 52 patients with CTC numbers after each cycle of chemotherapy. We then performed correlation analysis between

CTC variation and treatment-response was performed based on RECIST criteria. Using cancer cell isolating technology, an immunomagnetic beads-based rare cell enrichment system using leukocyte depletion mechanism, we counted the identified CK18 + /CD45 - CTCs in 7.5ml venous blood of the lung cancer patients under fluorescence microscopy. **Results** Totally 144 blood samples were collected from newly diagnosed or recurrent lung cancer patients who had been treatment-naïve. Benign respiratory diseases including tuberculosis (n=28) and healthy control samples (n=35) were collected during the same study period. The technology was easy to manage and repeatable, with a sensitivity of 93.1% and specificity of 72.8% in lung cancer patients. The patients with TNM stage IIIA had a CTC positive rate of 32.0% (8/25), and those of IIIB 56.8% (21/37) and IV 78.0% (64/82) ($P < 0.01$). Fifty two patients were followed up with CTC after each cycle of chemotherapy for less than 6 cycles. After three cycles of chemotherapy, CTC positive rate fell from 69.2% (36/52) to 6.5% (3/46). Correlation analysis showed the variation of post-cycle 1 CTC was coincident with RECIST criteria by CT scan after two cycles of chemotherapy. **Conclusion** The above-mentioned method is highly sensitive and specific in detecting CTC of patients with advanced lung cancer. CTC is closely related to the metastasis status of the tumor. The initial level of CTC and right after the therapy identified using this method has strong prognostic value. The variation of CTC in the course of chemotherapy may be a useful indicator of the chemo-response or disease-progression.

Key words circulating tumor cell lung cancer immunomagnetic CK18 CD45

Oncol Prog, 2010, 8 (5)

肺癌是严重威胁人类健康的疾病,其病死率居所有恶性肿瘤之首,发病率呈逐年上升趋势。肺癌患者的5年生存率仅8%~15%^[1],多数患者在病程中出现脑、骨、肾上腺、肝脏等远隔器官转移,严重影响患者的预后。由于血液循环系统是实体肿瘤远处转移的必要途径之一,血循环中的肿瘤细胞具有与原发灶内瘤细胞学和基因遗传学特征^[2-5,7],因此,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)已成为当今肿瘤界评测疾病状态的重要方法之一。

目前用于循环肿瘤细胞的检测方法主要有免疫磁珠阳性富集分离法^[8-11]、流式细胞检测法以及多聚酶链反应核酸扩增法等。

本研究旨在应用免疫磁珠阴性富集法检测肺癌患者的CTC,以提高检出率,并印证肺癌患者CTC与临床分期及肿瘤病理类型等临床特征的相关性,进一步探索CTC结果对肺癌治疗的预测和预后价值。

1 方法与材料

1.1 研究对象

设立肺癌、良性肺疾病及健康人群对照组,按各自设定标准分别纳入研究对象。肺癌组纳入标准:①年龄18~80岁;②经组织病理学检查确诊为肺癌;③按2002年肺肿瘤TNM临床分期为IIIA、IIIB和IV期;④入组前未接受任何全身和抗肿瘤治

疗;⑤知情同意。肺癌研究组排除标准:①缺乏肺癌病理学诊断;②已接受手术、化疗及放射治疗;③依从性较差。良性肺疾病组纳入标准:①符合非肿瘤相关疾病临床诊断标准,经针对性治疗有效;②有微生物学或组织学证据;③病理学检查除外肺恶性肿瘤。正常对照组纳入标准:①年龄18~70岁;②无肺癌相关高危因素(包括重度吸烟、慢性肺疾病、癌症阳性家族史、接触放射线及有毒化学物质、石棉等颗粒粉尘的职业史);③常规体检及肝肾功能无异常。

1.2 化疗组纳入标准

符合上述肺癌入组标准;预期生存时间>3个月;所有入选者均接受常规的化学治疗;2个周期后作全面检查及疗效评估。疗效评估按实体瘤RECIST标准,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD);于入选者治疗前1天及每个化疗周期结束后1周以上,检测CTC。

1.3 实验步骤

1.3.1 样本采集 应用真空采血管采集肘正中静脉血,为防止静脉穿刺过程中上皮细胞污染,前2ml血不采集,留作其他检查,采集此后的7.5ml静脉血于ACD抗凝管中(注:采集标本前1周内不宜接受静脉穿刺等创伤性操作,否则采时间顺延)。

1.3.2 磁珠富集 采集的血液应在48小时内完成CD45磁珠富集。

1.3.3 细胞固定 上述所得细胞沉淀物位于离心管底,加入 40 μ l ASI 液悬浮细胞沉淀,用吸头小心吹打沉淀(注意不要产生气泡以免影响染色效果及读片),将混匀的细胞液加至已经包被的 Cytospin 破片中央加样区,室温静置 1~2 个小时,待玻片干燥后进行染色或置于玻片盒 -80 $^{\circ}$ C 保存。

1.3.4 细胞化学染色 固定及显色:暗室中,在玻片上滴加抗 CD45 抗体/抗 CK18、CK19、CK8 抗体/0.2% BSA (2 μ l/1 μ l/97 μ l) 荧光抗体,静置 90min 后分别用 0.2% BSA 和 TBS 清洗 3 次。在细胞区内加入 7 μ l 荧光计数液(含 DAPI),最后加盖玻片固定封片。之后即可在显微镜下计数或 4 $^{\circ}$ C 保存(时间不超过 3 天)。PanCK 光镜染色:固定封片后滴加 PanCK 苏木素染色。

1.4 循环肿瘤细胞的判定标准及阳性定义

形态学标准:①细胞呈圆形、椭圆形或长型,细胞长径大于 10 μ m;②荧光下细胞形态及边缘完整;③光镜下可见完整细胞形态及细胞核。免疫荧光染色阳性标准:CK18⁺、CD45⁻、DAPI⁺、CK 染色与细胞核有 50% 以上的面积重合。光镜阳性标准:①有完整细胞膜, PanCK 染色阳性,呈蓝黑色/褐色细胞(不同 pH 条件下);②细胞长径大于 10 μ m;③核浆比失常。阳性对照:肺癌细胞系 A549 及 H460。阴性对照:正常人外周血分离的白细胞。结果判定:由两位经培训实验员在荧光显微镜下分别观察细胞显色情况,按照以上标准采集阳性细胞图像、计数。有分歧情况由第三人或更多协助下共同判定结果。阳性界定值:目前尚无国际标准化 CTC 的阳性判定标准,本文以见到 CTC 即为 CTC 阳性结果。

1.5 实验数据分析

实验数据统计分析采用 SPSS 15.0 软件包完成:计数资料的分析采用列联表分析(确切概率法检验),等级资料相关分析采用 spearman 分析,计量资料均数的比较采用独立样本 *t* 检验。多变量分析采用 logistic 回归分析。分析设定 $\alpha = 0.05$ (双侧), $\beta = 0.2$ 。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 入选者基本资料

共纳入肺癌患者 144 例,中位年龄 63 岁(35

~86 岁),其中男性 81 例,女性 63 例。病理分型及疾病分期等见表 1。同期纳入北京协和医院门诊及北京胸科医院就诊良性肺疾病患者 28 例,其中肺炎及肺结核各 10 例,哮喘、支气管炎各 2 例,胸膜瘤、结节病、错构瘤及过敏性肺泡炎各 1 例。健康对照者 35 例。肺癌组与良性肺疾病、健康组人群 CTC 检测结果有显著差异(表 2)。

表 1 肺癌组患者的一般临床特征

指标组	例数	CTC 阳性例数 (%)	<i>P</i> 值
总计	144	93 (64.5)	
性别			
男	81	52 (64.2)	NA
女	63	41 (65.1)	
年龄			
<65 岁	79	49 (62.0)	NA
\geq 65 岁	65	44 (67.7)	
吸烟情况			
从未吸烟	59	26 (44.0)	$P < 0.01$
曾经或正在吸烟	85	67 (78.8)	
病理组织学			
腺癌	116	76 (65.1)	NA
鳞癌	15	7 (46.7)	
小细胞肺癌	13	10 (62)	
临床分期			
III _A	25	8 (32.0)	<0.05
III _B	37	21 (56.8)	<0.05
IV	82	64 (78.0)	<0.01

2.2 细胞富集及染色结果

本实验免疫磁珠阴性富集肿瘤细胞回收率可达 92%。肺癌细胞株(阳性对照) A549 及 H460 经荧光抗体染色,两株瘤细胞内均有红色及绿色荧光分布,且叠加后属同一细胞,提示在这两株细胞内有细胞角蛋白 CK18 和 CK19 的表达。肺癌患者 CTC 结果绘制四格表,计算敏感性和特异性分别为 93.1% 及 72.8%。

表2 肺癌与良性肺疾病、健康组 CTC 检测阳性率 (例,%)

实验组名称	入组例数	CTC 阳例数 (%)	P 值
肺癌组	144	93 (64.6)	<0.01*
良性肺疾病对照组	28	1 (3.57)	>0.5**
健康人对照	35	2 (5.71)	

注: *肺癌组与良性组、健康组相比; **良性组与健康组相比

2.3 健康对照组及良性肺疾病组 CTC 检测结果

健康对照组中 2 例 (5.71%) CTC 阳性, CTC 数值为 2, 28 例良性疾病患者中, 1 例 (42 岁, 女, 肺结核) 阳性, 镜下见 2 个阳性细胞, CTC 阳性率 3.57%。肺癌组 144 例患者中 93 例 CTC 阳性 (64.5%, 表 1), CTC 数值范围 2~2630 个, 中位数 10 个。其中男性、女性阳性率分别为 64.2%, 65.1%; 从未吸烟者 44.0%, 曾经或正在吸烟者 78.8%, 两组间有显著差异 ($P < 0.01$)。腺癌、鳞癌及小细胞癌阳性率分别为 65.1%、46.7%、62%。根据临床分期: III_A、III_B 及 IV 期阳性率分别为 32.0%、56.8%、78.0%, 三组间 CTC 阳性率有显著差异 ($P < 0.05$)。肺癌 CTC 免疫荧光及光

镜染色见图。单变量分析显示肿瘤 T 及 N 分期与 CTC 阳性率无关, 而远处转移 (M) 与 CTC 阳性结果相关 ($P < 0.01$)。

III_A 期患者 CTC 中位数 6 个 (2~31), III_B 期 7 个 (2~48), IV 期 10 个 (2~2630), 三组间无显著性差异 ($P > 0.5$)。

2.4 CTC 在化疗前后的变化

随访了 52 例上述研究中接受标准化疗的 CTC (表 3、4)。

2.4.1 化疗后 CTC 阳性率显著下降

治疗前 CTC 检测阳性率 69.2%。经过 1、2、3、4 个周期化疗后阳性率分别为 55.8%、46%、6.5% 及 4.2%。经标准细胞毒药物 3~4 个周期治疗后 CTC 阳性率显著降低 ($P < 0.001$)。疗前 CTC 中位数值 13 个 (0~53), 1 个周期后 CTC 中位数降至 4 个 (0~11)。因此, CTC 有可能提示体内瘤负荷的临床意义。

2.4.2 肺癌患者疗效评价与 CTC 结果

2 个周期化疗完成后行疗效评估, PR、SD 及 PD 分别为 46.1%、42.3% 及 11.5%。疗前 CTC 阳性率 69.2%, 多数阳性患者的 CTC 数值在经 1 个

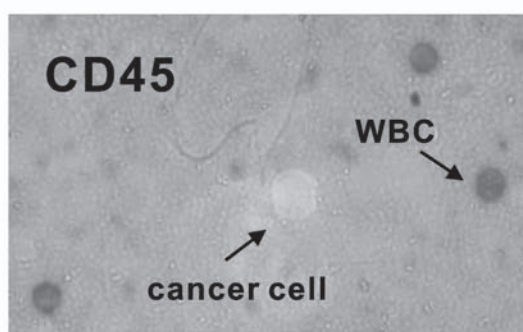
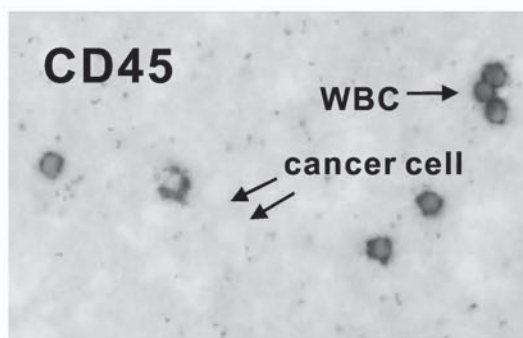
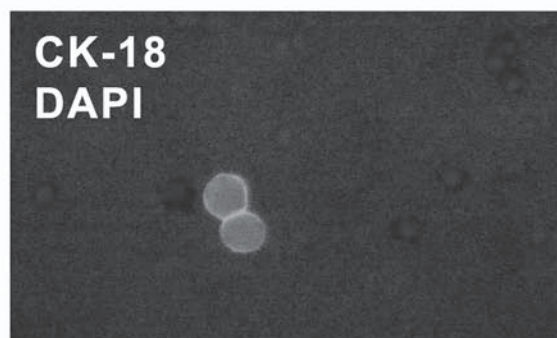


图 肺癌患者 (LPi045) 荧光显微镜和光镜 (HE 染色, X400) 对比

表3 1个疗程后 CTC 变化与疗效 (例, %)

1个疗程后疗效 (n)		PR	SD	PD	总计
		24	22	6	52
CTC 阴性		23 (95.8)	14 (63.6)	0 (0)	37 (71.2)
CTC 阳性	总计	1 (4.2)	8 (36.4)	6 (100)	15 (28.8)
	较疗前降低	1 (100)	3 (37.5)	3 (50)	7 (46.7)
	较疗前不变	0 (0)	2 (25)	0 (0)	2 (13.3)
	较疗前升高	0 (0)	3 (37.5)	3 (50)	6 (40)

表4 化疗周期数与 CTC 计数 (例, %)

	疗前	1个周期	2个周期	3个周期	4个周期
总例数	52	52	50	46	48
阴性	16 (30.8)	23 (44.2)	27 (54)	43 (93.5)	46 (95.8)
阳性	36 (69.2)	29 (55.8)	23 (46)	3 (6.5)	2 (4.2)

疗程治疗后明显下降, 并与疗效一致 (表3), PR、SD 及 PD 者阳性率分别为 4.2%、36.4% 及 100%。

2.4.3 CTC 与长期预后的相关性

研究随访的 144 例肺癌患者中, 已观察到 20 例死亡, 至采样检测 CTC 时间点的生存时间在 0.5~3.5 个月, 中位生存期 1 个月。这部分患者 CTC 水平在 2~4 个, 并未显著升高。他们的临床共同特点 CTC 持续阳性全身多发转移、PS 评分差。显示 CTC 不能独立作为预后的指标, 需要联合其他临床特征进行综合评定。

2.5 结论

免疫磁珠阴性富集法是一种较为先进的检测 CTC 的方法, 以细胞学为基础进行免疫荧光染色和 HE 染色, 可直观评测患者循环中存在的肿瘤细胞, 可信性更高; CTC 阳性率与患者吸烟状况、临床分期及远处转移相关。CTC 与细胞毒药物治疗密切相关, 化疗 1 个疗程后有效者 CTC 阳性率明显下降, 但尚不能作为肺癌患者的独立预后指标。

3 讨 论

3.1 免疫磁珠阴性富集技术检测肺癌患者 CTC 的可行性

免疫磁珠阴性富集技术优于阳性富集技术。阴

性富集法磁珠表面结合的非靶细胞特异性抗体如抗 CD45 抗体, 以去除外周血中正常白细胞, 更好地获取肿瘤靶细胞, 整个过程不涉及肿瘤细胞表面抗原识别, 富集效率不会受肿瘤细胞靶抗原表达高低的影响。体外实验证实可以从 10^8 个白细胞中检测出一个肿瘤细胞。阳性富集技术使用的磁珠其表面与靶细胞抗原结合的抗体, 当靶细胞与磁珠结合后, 在磁场力的作用下, 再与其他细胞分离, 该方法受到肿瘤携带的靶抗原表达强弱的影响。当肿瘤细胞进入血循环后, 细胞表面抗原普遍下调, 因此可能导致部分肿瘤细胞结合的丢失。基于两者富集原理的差异, 阴性富集技术获得 CTC 能力更高。

本实验免疫荧光染色联合苏木素染色提高了判定肿瘤细胞的能力: 既往预试验中仅应用荧光显微镜观察计数荧光染色 $CK^+/CD45^-$ 的细胞, 在实际操作中需要 2 位甚至 3 位以上的技术员来核实一个细胞的情况。增加了苏木素 PanCK 的染色, 荧光显微镜下的肿瘤细胞可在光镜下获得病理学的支持。

3.2 检测方法的特异性仍有待提高

本研究应用 CK (细胞角蛋白) 标记肺癌患者的 CTC, 特异性为 72.8%。细胞角蛋白是细胞骨架蛋白的一种类型, 为上皮组织来源细胞的特征, 现

今已发现 23 种亚型。CK8、18 及 19 是上皮细胞表达较丰富的结构蛋白,组织学研究已证实肺腺癌、鳞癌和小细胞癌以及大细胞癌组织均有丰富表达^[1],但该方法 CTC 阳性率仍偏低。国内报告流式细胞技术^[12]检测了 58 例非小细胞肺癌患者血液中 CK⁺ 及 CD45⁻ 的癌细胞,阳性率为 34.5%。沿用单核细胞分离,再扩增细胞角蛋白 19 的核酸的方法检出率为 38%。Allard 等^[13]利用免疫磁珠富集法结合细胞化学染色法也从肿瘤患者的外周血检测到以 CK8/18/19⁺ 为标志的循环肿瘤细胞,证实了肺癌患者外周血中 CK⁺ 细胞的存在及可检测性。但 CK 家族标记脱落的肺癌细胞能力有限,这可能与肿瘤细胞逃逸过程中的“白细胞化”有关,因肿瘤细胞在脱落、转移、种植的过程中,可能发生了白细胞式的 Rolling 和爬移形式,会伴有细胞骨架结构的改变,导致 CK 表达水平的下降。另外,CK 作为肿瘤细胞一种抗原,容易成为免疫监控系统的靶目标,为逃逸免疫监视,有可能会主动丢弃 CK 抗原,甚至转向 CD 抗原。这也许能解释上述检测中发现有 CD45⁺/CK⁺ 的肿瘤细胞。

联合应用其他的分子标记物有可能提高 CTC 的阳性率,目前尚在研究中。如上皮细胞黏附分子 (EP + CAM)^[14]、表皮生长因子受体 (EGFR)^[15]、癌胚抗原 (CEA)^[16]、胃泌素释放肽前体 (pGRP)^[17] 及表面活性蛋白分子 (surfactant protein, SP) 中的 SPA、SPC 及 SPD 等^[18]。

3.3 肺癌患者 CTC 与病理、临床的相关性的探讨

本研究未发现 CTC 阳性率与病理类型、性别相关,与国内研究相一致^[6,7];CTC 的阳性率与临床分期、远处转移密切相关。有文献报告循环细胞的检出率与临床分期无关^[7,8]。出现不同结论的原因可能与各自纳入的研究对象和样本量大小不同有

关,更与各自采用不同的检测方法相关。

3.4 肺癌化疗与 CTC 关系

我们比较了患者化疗前后的 CTC,结果显示 CTC 数在治疗前后存在明显差别,尽管部分患者在治疗后循环中还有少量 CTC,但治疗后已明显低于治疗前。与 Terstappen 等^[19,20]研究一致。本研究有 6 例患者疗后 CTC 高于接受治疗前,其中 3 例不久出现 PD。另外 3 例为 SD,1 例达 CR 后 CTC 又呈阳性。文献报告肿瘤的重量和大小与循环细胞多少有关^[21],或当肿瘤缩小时,肿瘤组织对微血管的侵蚀和破坏仍然存在,瘤细胞仍可由此脱落入循环,出现微转移^[22]。此外,对化疗反应明显的病灶往往多伴有局部坏死,导致较多瘤细胞进入循环,因此 SD、PR 患者在化疗后仍有可能存在 CTC 阳性。目前对于瘤细胞脱落入血的时间规律和 CTC 的衰变周期缺乏认识,因此多时点、多次检测 CTC 可能更为合理。

从患者化疗前后的随访中显示当化疗一疗程达 PR,CTC 阴性率达 95.8%,而 PD 者为 0%。因此,CTC 与疗效有相关性。这与 Pachmann 等^[20]和 Terstappen 等^[19]的研究结论一致。Terstappen 等已观察到当病灶复发或局部进展时 CTC 会升高,且早于明确的腋窝淋巴结转移和肺内病灶进展数周,KATOH 及其他研究者^[23]用动物模型证实,CTC 的数量与新发生的转移灶的多少有关,CTC 数越高,患者面临的远处转移负荷越重,未来发生转移的病灶数量也越多。因此,应用 CTC 可提早判断现有治疗的有效性 & 疾病的进展。

目前已有较大规模针对 CTC 与预后的相关研究^[23]认为治疗前或治疗后初次复诊时 CTC 多少与预后有密切关系,可作为独立的预后指标。本研究时间较短,病例数少,有待进一步探讨。

参 考 文 献

- Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2006, 130 (4):1211
- Fehm T, Sagalowsky A, Clifford E, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8 (7):2073
- Pretlow TG, Schwartz S, Giaconia JM, et al. Prostate cancer and other xenografts from cells in peripheral blood of patients [J]. Cancer Res, 2000, 60 (15):4033
- Muller P, Schlimok G. Bone marrow micrometastases of epithelial tumors: Detection and clinical relevance [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126 (11):607
- Ge MJ, Shi D, Wu QC, et al. Observation of circulating tumour cells in patients with non-small cell lung cancer by real-time fluorescent quantitative reverse transcriptase-polymer-

- ase chain reaction in perioperative period [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, (4):248
6. Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, et al. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68 (6):2053
 7. Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, et al. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected nonsmall cell lung cancer: A multicenter prospective study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76 (1):194
 8. Ring AE, Zabaglo L, Ormaerod MC, et al. Detection of circulating epithelial cells in the blood of patients with breast cancer: Comparison of three techniques [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92 (5):906
 9. Brandt B, Junker R, Griwatz C, et al. Isolation of prostate-derived single cells and cell clusters from human peripheral blood [J]. *Cancer Res*, 1996, 56 (20):4556
 10. Benez A, Geiselhart A, Handgretinger R, et al. Detection of circulating melanoma cells by immunomagnetic cell sorting [J]. *J Clin Lab Anal*, 1999, 13 (5):229
 11. Broers JL, Ramaekers FC, Rot MK, et al. Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies [J]. *Cancer Res*, 1988, 48 (11):3221
 12. Dong QG, Huang J, Zhou Y, et al. Hematogenous dissemination of lung cancer cells during surgery: Quantitative detection by flow cytometry and prognostic significance [J]. *Lung Cancer*, 2002, 37 (3):293
 13. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (20):6897
 14. Went P, Vasei M, Bubendorf L, et al. Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94 (1):128
 15. Bunn PA Jr, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29 (5, Suppl44):38
 16. Kurusu Y, Yamashita J, Ogawa M. Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in patients with resectable non-small-cell lung cancer [J]. *Surgery*, 1999, 126 (5):820
 17. Lacroix J, Becker HD, Woerner SM, et al. Sensitive detection of rare cancer cells in sputum and peripheral blood sample of patients with lung cancer by preproGRP-specific RT-PCR [J]. *Int J Cancer*, 2001, 92 (1):1
 18. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, et al. Expression of surfactant-associated protein in non-small-cell lung cancer: A discriminant between biologic subsets [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992, (13):61
 19. Terstappen LW, Rao C, Gross S, et al. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast [J]. *Int J Oncol*, 2000, 17 (3):573
 20. Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, et al. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43 (6):617
 21. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (8):781
 22. Constantinides P, Harkey M, McLaury D, et al. The role of microvascular environment in the metastasizing ability of an experimental tumor [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987, 411 (3):223
 23. Katoh M, Neumaier M, Kezani R. Correlation of circulating tumor cells with tumor size and metastatic load in a spontaneous lung metastasis model [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24 (3a):1421

作者: [周小昀](#), [李龙芸](#), [郝淮杰](#), [王树兰](#), [郭子健](#), [王孟昭](#), [张力](#), [钟巍](#), [冉然](#), [张晓彤](#), [徐丽艳](#), [林平](#)

作者单位: [周小昀,李龙芸,郭子健,王孟昭,张力,钟巍,冉然,张晓彤\(中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院呼吸内科,北京,100730\)](#), [郝淮杰,王树兰,林平\(北京莱尔生物医药科技有限公司,北京,100005\)](#), [徐丽艳\(北京胸科医院,北京,101149\)](#)

刊名: [癌症进展](#) **ISTIC**

英文刊名: [ONCOLOGY PROGRESS](#)

年,卷(期): 2010, 8(5)

被引用次数: 0次

参考文献(23条)

1. [Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer\[J\]. Chest, 2006, 130 \(4\):1211](#)
2. [Fehm T, Sagalowsky A, Clifford E, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant\[J\]. Clin Cancer Res, 2002, 8 \(7\):2073](#)
3. [Pretlow TG, Schwartz S, Giaconia JM, et al. Prostate cancer and other xenografts from cells in peripheral blood of patients\[J\]. Cancer Res, 2000, 60 \(15\):4033](#)
4. [Muller P, Schlimok G. Bone marrow micrometastases of epithelial tumors: Detection and clinical relevance\[J\]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126 \(11\):607](#)
5. [Ge M J, Shi D, Wu QC, et al. Observation of circulating turnout cells in patients with non-small cell lung cancer by real-time fluorescent quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction in perioperative period\[J\]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, \(4\):248](#)
6. [Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, et al. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer\[J\]. Ann Thorac Surg, 1999, 68 \(6\):2053](#)
7. [Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, et al. Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected nonsmall cell lung cancer: A multicenter prospective study\[J\]. Ann Thorac Surg, 2003, 76 \(1\):194](#)
8. [Ring AE, Zabaglo L, Ormaerod MG, et al. Detection of circulating epithelial cells in the blood of patients with breast cancer: Comparison of three techniques\[J\]. Br J Cancer, 2005, 92 \(5\):906](#)
9. [Brandt B, Junker R, Griwatz C, et al. Isolation of prostatic derived single cells and cell clusters from human peripheral blood\[J\]. Cancer Res, 1996, 56 \(20\):4556](#)
10. [Benez A, Geiselhart A, Handgretinger R, et al. Detection of circulating melanoma cells by immunomagnetic cell sorting\[J\]. J Clin Lab Anal, 1999, 13 \(5\):229](#)
11. [Broers JL, Ramaekers FC, Rot MK, et al. Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies\[J\]. Cancer Res, 1988, 48 \(11\):3221](#)
12. [Dong QG, Huang J, Zhou Y, et al. Hematogenous dissemination of lung cancer cells during surgery: Quantitative detection by flow cytometry and prognostic significance\[J\]. Lung Cancer, 2002, 37 \(3\):293](#)
13. [Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases\[J\]. Clin Cancer](#)

14. [Went P, Vasei M, Bubendorf L, et al. Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers\[J\]. Br J Cancer, 2006, 94 \(1\):128](#)
15. [Bunn PA Jr, Franklin W. Epidermal growth factor reseptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer\[J\]. Semin Oncol, 2002, 29 \(5, Suppl44\):38](#)
16. [Kurusu Y, Yamashita J, Ogawa M. Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in patients with resectable non-small-cell lung cancer\[J\]. Surgery, 1999, 126 \(5\):820](#)
17. [Lacroix J, Becker HD, Woerner SM, et al. Sensitive detection of rare cancer cells in sputum and peripheral blood sample of patients with lung cancer by preproGRP-specific RT-PCR\[J\]. Int J Cancer, 2001, 92 \(1\):1](#)
18. [Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, et al. Expression of surfactant-associated protein in non-small-cell lung cancer: A discriminant between biologic subsets\[J\]. J Natl Cancer Inst Monogr, 1992, \(13\):61](#)
19. [Terstappen LW, Rao C, Gross S, et al. Peripheral blood tumor cell load reflects the clinical activity of the disease in patients with carcinoma of the breast\[J\]. Int J Oncol, 2000, 17 \(3\):573](#)
20. [Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, et al. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer\[J\]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43 \(6\):617](#)
21. [Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer\[J\]. N Engl J Med, 2004, 351 \(8\):781](#)
22. [Constantinides P, Harkey M, McLauray D, et al. The role of microvascular environment in the metastasizing ability of an experimental tumor\[J\]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1987, 411 \(3\):223](#)
23. [Katoh M, Neumaier M, Kezam R. Correlation of circulating tumor cells with tumor size and metastatic load in a spontaneous lung metastasis model\[J\]. Anticancer Res, 2004, 24 \(3a\):1421](#)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [穆新林, 李龙芸 肺癌患者循环癌细胞的检测及临床应用 -中国医学科学院学报](#)2004, 26(3)

在肺癌早期已有微转移发生, 肿瘤细胞进入血液循环是肿瘤发生远处转移的关键步骤之一. 检测循环肿瘤细胞的方法, 如聚合酶链反应、免疫磁珠技术、流式细胞术、细胞自动检测系统已有较快发展. 循环肿瘤细胞的检测将影响肺癌的临床分期和治疗.

2. 学位论文 [吴驰 外周血循环上皮细胞检测及其在肺癌患者的临床应用价值研究](#) 2007

背景及目的

肺癌是严重威胁人类健康的疾病, 其病死率居所有恶性肿瘤之首, 发病率呈逐年上升趋势. 而且肺癌患者的5年生存率仅15%, 多数患者在病程中出现脑、骨、肾上腺等远隔器官转移, 严重影响着患者的预后. 本研究的目的在于探索一种运用免疫磁珠富集并结合荧光细胞化学染色的方法来检测循环上皮细胞(circulating epithelial cell)的可行性; 了解循环上皮细胞与肺癌患者性别、年龄、临床分期、肿瘤病理分型等临床特征的联系; 探索循环上皮细胞与远处器官转移的相关性; 探讨化疗前后外周血循环上皮细胞的变化; 初步评价循环上皮细胞与放射影像学变化及临床疗效评价的相关性.

方法

自2006年4月至07年4月在北京协和医院体检的健康志愿者和在该院呼吸科接受住院治疗的患者作为研究对象. 设立正常对照组、良性肺结核组及肺癌组三个试验组, 采集正常组静脉血标本及未接受治疗患者治疗前外周静脉血标本. 采用免疫磁珠富集分离及免疫荧光细胞化学染色方法检测外周血细胞角蛋白(CK)18/19表达阳性细胞. 再以初治肺癌患者为研究对象, 入选者均接受常规化疗, 两个周期后初步评价临床疗效, 并在化疗前及化疗后采集静脉血标本作循环上皮细胞检测.

结果

正常组纳入16例, 其中1例循环上皮细胞检测结果为阳性, 阳性率为6.2%; 非肺癌患者组纳入12例, 仅1例检测结果为阳性, 阳性比为8.1%. 肺癌组纳入36例患者, 治疗前外周血中循环上皮细胞检测的阳性比为64%(23/36). 其中有17例肺癌患者进行了治疗前后监测, 治疗前CTC阳性比为76%(13/17), 治疗后阳性比为47%(8/17). 治疗前CTC检测的阳性细胞数为 7.71 ± 3.12 , 高于治疗后的细胞数 1.41 ± 0.70 , 治疗前后的细胞数存在显著差异($P=0.017$). 36例肺癌患者中III期患者的CTC检测结果阳性比为41%, IV期患者检测阳性结果比率为84%. 不同病理类型(包括腺癌、鳞癌、小细胞癌)肺癌患者的CTC检测结果阳性率分别为74%、25%、62%.

结论

免疫磁珠阴性富集分离法结合荧光细胞化学染色方法检测循环上皮细胞过程较为简便,检测的特异性93%,敏感性64%。检测方法的准确性的提高有待于发现更加特异和敏感的肺癌相关抗原及抗体。应用这种检测方法研究显示,循环上皮细胞的阳性率在肺癌患者和非肺癌患者间存在显著差异。其阳性率与有无远处转移密切相关,但与性别、年龄及肿瘤的病理类型无关。循环上皮细胞在化疗前后的变化与临床治疗相关,治疗前循环细胞数高于治疗后细胞数,其高低变化与临床疗效有一定相关性,但研究样本有限,需进一步扩大样本来补充完善。此外,本研究因观察时间有限,未能对循环细胞与患者预后的关系进行探讨,因此,对已纳入的研究对象需进一步作密切随访研究以了解循环细胞与患者长期生存及预后的相关性。

3. 期刊论文 李旭芬, 胡跃, 张苏展, 郑树 肺癌患者外周血癌胚抗原 mRNA和细胞角蛋白19 mRNA的联合检测 -中华肿瘤杂志2004, 26(6)

目的:观察肺癌患者外周血循环细胞中癌胚抗原(CEA) mRNA和细胞角蛋白19(CK19) mRNA的表达情况,并探讨CEA mRNA和CK19 mRNA联合检测的临床意义。方法:用RT-PCR方法,分别检测50例肺癌患者、25例肺部良性疾病患者和37例健康志愿者外周血中CEA mRNA和CK19 mRNA的表达,并对CEA mRNA和CK19 mRNA联合检测与单项检测的阳性率进行比较,分析联合检测对肺癌诊断的灵敏度与特异性。结果:50例肺癌患者中,CEA mRNA阳性表达率为60.0%(30/50),CK19 mRNA阳性表达率为38.0%(19/50),两者联合检测阳性率为82.0%(41/50)。联合检测与单项检测相比,能显著提高诊断灵敏度,且并不影响特异性。联合检测与单项检测相比,灵敏度差异有显著性($P < 0.05$),特异度差异无显著性($P > 0.05$)。同时,肺癌患者的联合检测阳性率亦均显著高于肺部良性疾病组(25例,阳性率28.0%)和健康对照组(37例,阳性率8.1%; $P < 0.001$)。结论:外周血循环细胞中CEA mRNA和CK19 mRNA的联合检测可提高肺癌细胞向外周血播散的检出率;随访并扩大样本含量有助于探讨其在检测微转移中的意义。

4. 期刊论文 林晓铭, 程德志, 蒋成榜, 孙成超, 何志锋, 张翔 非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞和血管内皮生长因子的联合检测 -温州医学院学报2010, 40(4)

目的:探讨非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)患者外周血循环肿瘤细胞和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)联合检测的临床意义。方法:应用免疫磁珠和酶联免疫吸附技术检测60例NSCLC和40例正常肺部疾病患者术前外周血中的循环肿瘤细胞和VEGF的表达情况,分析检测结果和肿瘤生物学特性的相关性。结果:60例非小细胞肺癌患者外周血中23例检出肿瘤细胞,阳性率为38.3%;血清VEGF含量平均为(124±67)ng/L;40例正常肺部疾病患者外周血未检出肿瘤细胞;血清VEGF含量平均为(54±12)ng/L。循环肿瘤细胞阳性和阴性患者血清VEGF水平差异无显著性($P > 0.05$);I期、IV期肺癌患者两项检测阳性率均高于II期、III期患者($P < 0.05$),腺癌患者两项检测阳性率均高于鳞癌患者($P < 0.05$)。结论:NSCLC患者外周血循环肿瘤细胞和VEGF检测均呈阳性可能提示肿瘤分期较晚,并和肿瘤类型有一定的相关性。

5. 期刊论文 黄同海, 王正, 李青, 李富荣, 齐晖, 周汉新, HUANG Tong-hai, WANG Zheng, LI Qing, LI Fu-rong, QI Hui,

ZHOU Han-xin 纳米免疫磁珠富集和检测非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞的临床意义 -中华肿瘤杂志2007, 29(9)

目的:探讨利用自主研发的肺癌细胞富集检测试剂盒检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者循环肿瘤细胞(CTCs)的可行性及临床价值。方法:采用肺癌细胞富集检测试剂盒检测4组标本(A组:I期NSCLC组,18例;B组:II-IV期NSCLC组,33例;C组:肺部良性疾病组,20例;D组:健康志愿者组,20例)外周血中的肿瘤细胞;同时,采用单纯免疫细胞化学(ICC)法及巢式荧光逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测细胞角蛋白19(CK19 mRNA)、肺特异性X蛋白(LUNX mRNA)的表达作对照。结果:采用肺癌细胞富集检测试剂盒检测,A、B、C、D组患者的CK阳性细胞检出率分别为33.3%、60.6%、0%和0%。采用巢式RT-PCR方法检测,A、B、C、D组患者CK19 mRNA表达的阳性率分别为38.9%、63.6%、20.0%和0%,A、B、C、D组患者LUNX mRNA表达的阳性率分别为44.4%、69.7%、10.0%和0%。采用单纯ICC法检测,4组患者的CTCs检出率均为0%。肺癌细胞富集检测试剂盒与单纯ICC法检测比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺癌细胞富集检测试剂盒与巢式RT-PCR方法检测比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);A组与B、C、D组患者CK阳性细胞的检出率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);阳性率与病理类型、细胞分化程度和临床分期有密切关系($P < 0.05$)。结论:开发的肺癌细胞富集检测试剂盒是检测早期NSCLC患者CTCs的敏感方法,有助于发现隐形微转移,重新确定临床分期及指导患者术后的个体化治疗。

6. 学位论文 冯也倩 循环肿瘤细胞计数在非小细胞肺癌患者的临床应用研究 2009

研究目的:主要评价非小细胞肺癌的循环肿瘤细胞计数的临床价值。

研究方法:本次研究选择69例对象包括49例非小细胞肺癌患者,10例肺部良性肿瘤患者,10例健康的志愿者,其任何治疗开始前从外周血中收集循环肿瘤细胞。这次收集采用改良收集法,之后循环肿瘤细胞用荧光免疫进行确认。统计所有研究对象的CTCs数目分布。对CTCs计数与肿瘤负荷关系做相关性研究,了解CTCs与NSCLC临床分期的关系。并对所有经过NSCLC规则化疗的28例研究对象用化疗药物进行分组(含铂治疗组);其两周期化疗后再次计数CTCs,观察铂类药物对治疗前后CTCs数目的影响。所有研究对象都进行8个月的生存率随访,其中4个研究对象失访。在IV期非小细胞肺癌患者中参照转移性乳腺癌循环肿瘤细胞的标准(转移性乳腺癌以循环肿瘤细胞中位数CTCs=5个/7.5ml为划分标准),我们把7.5ml中循环肿瘤细胞大于等于12个做为研究标准来划分研究对象(CTCs \geq 12/7.5 ml, CTCS<12/7.5 ml)。对两组8个月的生存率进行比较。该期非小细胞肺癌患者的生存期也可同时用放射学方法进行预测。并对比两种预测方法来评价CTCs计数做为预测NSCLC预后情况。

研究结果:69个研究对象中良性肺部肿块和健康成人外周血中未发现CTCs,在5例I-II期NSCLC患者CTCs数目为0.4±0.55,在14例III期NSCLC患者中CTCs数目为16.86±16.75。在30例IV期NSCLC患者中CTCs数目为18.33±21.32。循环肿瘤细胞计数和非小细胞肺癌患者肿瘤负荷无明显相关性($r=0.094, p=0.52$)。含铂化疗组治疗前后CTCs改变较非含铂组大,但无统计学意义($p=0.19$),铂类药物可能影响NSCLC患者的治疗前后CTCs数目。在30例IV期NSCLC患者中CTCs数目为18.33±21.32。在IV期NSCLC患者中CTCs \geq 12/7.5ml研究对象组的8月生存期小于循环肿瘤细胞计数<12/7.5ml研究对象组($p=0.042$)。相比传统的放射学评价法,循环肿瘤细胞计数更能预测晚期非小细胞肺癌患者的生存期。

研究结论:在非小细胞肺癌患者外周循环血中能检测循环肿瘤细胞。循环肿瘤细胞计数可能反映非小细胞肺癌患者疾病状态。非小细胞肺癌患者经联合含铂类化疗药物治疗后较单药化疗可能更能减少循环肿瘤细胞的数目。在IV期非小细胞肺癌患者中循环肿瘤细胞计数相比传统的放射学评价对其生存期有更佳预测作用。

7. 期刊论文 王晓光, 胡红, 刘又宁 早期肺癌外周血中肿瘤细胞的检测及其临床意义探讨 -解放军医学杂志 2004, 29(4)

目的:探讨检测早期肺癌循环肿瘤细胞(CTCs)的可行性及临床意义。方法:应用免疫磁性分离(IMS)+免疫细胞化学(ICC)法及RT-PCR法检测3组标本(A组:早期肺癌组,15例;B组:肺部良性疾病组,20例;C组:健康志愿者组,20例)的CTCs,并对A组患者进行了6~9个月的随访。结果:应用IMS+ICC法检测,A组有5例阳性,B、C组均为阴性;应用巢式RT-PCR法检测,A组7例、B组8例、C组6例检测为阳性。A组患者随访中有2例术后及术后检测均为阳性的患者发生了复发。结论:IMS+ICC法是检测早期肺癌CTCs的敏感方法;早期肺癌患者CTCs的检出可能与临床预后有一定的关系。

8. 学位论文 朱一鸣 免疫磁珠阴性选择法检测非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞 2007

目的:本研究拟探索一种新方法的可行性,即免疫磁珠阴性选择法富集结合ICC鉴定检测CTC。

材料与方:选取2007年2月至6月间在北京协和医院胸外科住院手术的肺部占位待查患者作为研究对象,采取术前、术后患者的外周血以及术中切除的肺叶标本血样或肺静脉血样,用免疫磁珠阴性选择法富集CTC,用荧光标记物Anti-CK8/18、Anti-CD45和IDAPI鉴定CTC,并用健康志愿者的全血和肺癌细胞系A549细胞进行Spike试验,评价新方法富集CTCs的靶细胞回收率,研究改进方法。

结果:共纳入研究对象24名,其中NSCLC患者术前CTC阳性率为5.88%(1/18),术中阳性率为50%(7/14),术后阳性率为0,肺部良性疾病患者术前、术后CTC阳性率均为0,术中血样发现2例阳性。Spike试验结果显示:该免疫磁珠阴性选择法富集肺癌细胞的敏感性约57.3%;血样中CTC数量不同以及检测前血样储存的时间不同情况下,该方法的检出率无显著差异;在实验开始前加入靶细胞和在免疫磁珠孵育时加入靶细胞的不同,对于该方法的检出率无显著差异。

结论:免疫磁珠阴性选择法富集结合免疫细胞化学法鉴定检测NSCLC患者血样中的循环肿瘤细胞是可行的方法。免疫磁珠阴性选择法富集肺癌细胞的回收率约为57.3%。血样中CTC数量以及检测前血样储存的时间对免疫磁珠阴性选择法富集肺癌细胞的检出率没有显著影响。目前免疫磁珠阴性选择法富集肺

癌细胞的主要不足在于在磁场中分离免疫磁珠过程中造成的目标细胞丢失，因此该富集方法仍有待改进。

9. 期刊论文 [刘志东, 许绍发, 李云松, 李福根, 刘树库, 韩毅, 宋小运, 梁子昆](#) 非小细胞肺癌循环肿瘤细胞的定量检测意义

-中华胸心血管外科杂志2009, 25(3)

目的 探讨定量检测非小细胞肺癌病人肺静脉和外周静脉血循环肿瘤细胞与临床分期、治疗及预后监测的相关性。方法 选择25例非小细胞肺癌病人, 10例良性肺疾病者(对照组)、健康志愿者10位。经CD326免疫磁珠阳性分选富集循环肿瘤细胞(CTCs)标本后, 行CK-FITC、CD45PE荧光抗体标记, 应用多参数流式细胞仪对CTCs进行定量检测。结果 25例非小细胞肺癌病人术中肺静脉血CTCs定量检测阳性率为64%(16/25例), 明显高于外周静脉血CTCs阳性率40%(10/25例)的水平($P < 0.05$); I期13例中外周血CTCs阳性3例(23.0%), 肺静脉血CTCs阳性8例(61.5%)。结论 非小细胞肺癌CTCs水平的定量检测是较为敏感的肿瘤进展、治疗反应和预后预测的评价指标;免疫磁珠富集联合流式细胞分析技术检测CTCs的敏感性和特异性较高, 具有一定的临床应用前景。

10. 期刊论文 [董印军, 宋平平, 张百江, 张为迪, Yinjun DONG, Pingping SONG, Baijiang ZHANG, Weidi ZHANG](#) 肺癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的研究进展

-中国肺癌杂志2009, 12(5)

肺癌是我国发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤, 预后较差。患者5年生存率还有待进一步提高, 患者致死的主要原因是肺癌的复发和转移。血行播散是肺癌转移的重要途径, 肿瘤细胞可以通过血液循环发生远处转移。肿瘤细胞进入血液循环是肿瘤发生远处转移的关键步骤之一, 因此对肺癌患者循环肿瘤细胞检测的研究已受到越来越多的重视。在此, 我们就相关研究进展加以概述。

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_azjz201005016.aspx

授权使用: 西北农林科技大学图书馆(wflsxbt), 授权号: 516b740b-3e7e-4173-b89c-9e64010edb22

下载时间: 2011年1月7日